

Documento preparatório – Reavaliação Epoxiconazol
Edital de Chamamento n° 17 de 27 de novembro de 2020

1. Contextualização

Conforme determinado pela RDC n° 221, de 28 de março de 2018, a Anvisa definiu critérios para selecionar os ingredientes ativos de agrotóxicos para as próximas reavaliações toxicológicas. Esses critérios incluíram a relevância da exposição ao ingrediente ativo no Brasil e o perigo e risco identificados por agências internacionais. A lista dos ingredientes ativos selecionados está disponível no portal da Anvisa em: <http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/agrotoxicos/produtos/reavaliacao-de-agrotoxicos>.

Considerando as competências da Anvisa estabelecidas pelo Decreto n° 4.074/2002, o disposto nos artigos 12 e 13 da RDC n° 221/2018 e a lista dos ingredientes ativos selecionados para reavaliação publicada no Portal Eletrônico da Anvisa, a Gerência Geral de Toxicologia (GGTOX) comunica que será iniciado o processo de reavaliação do ingrediente ativo de agrotóxico Epoxiconazol.

O Epoxiconazol é utilizado como fungicida de amplo espectro com atividade sistêmica e translaminar capaz de agir sobre diferentes espécies de fungos em diferentes estágios de desenvolvimento. O seu modo de ação é por meio da inibição da biossíntese de ergosterol, o que resulta em dano à membrana celular e perturbação do crescimento (USEPA, 2006a; EU, 2019).

O Epoxiconazol apresenta baixa toxicidade aguda pela via oral, cutânea e inalatória e não é irritante cutâneo ou ocular (EU, 2019). A conclusão sobre a sensibilização cutânea não pôde ser alcançada pela União Europeia (EU), pois uma dose suficientemente alta não foi testada (EU, 2019), já a Agência de Proteção Ambiental Americana (USEPA), considerou o Epoxiconazol não sensibilizante (USEPA, 2006b).

A absorção gastrointestinal é rápida, com a maior parte da substância sendo absorvida em 48 horas (USEPA, 2006b; EU, 2019). A biodisponibilidade após administração oral é de cerca de 80% em machos e de 50% em fêmeas e o pico da concentração plasmática ocorre em 2 horas (EU, 2019). Não há indícios de bioacumulação, embora os níveis no sangue e no baço declinem lentamente, o que indica interação da substância ou dos seus metabólitos com as células sanguíneas. Cerca de 90% da substância é eliminada dentro de 72 horas. O metabólito 1,2,4-triazol, principal produto de degradação do Epoxiconazol, é detectado no plasma em níveis maiores do que o composto parental, principalmente em tempos mais longos (EU, 2019).

Os principais órgão-alvo na exposição de curta e média duração são os rins, as adrenais e o fígado (EU, 2019). Não há evidência de genotoxicidade *in vitro* ou *in vivo* e também não foi verificada preocupação quanto à imunotoxicidade (USEPA, 2006b; EU, 2019).

A USEPA (2006a) classificou o Epoxiconazol como provável carcinogênio para humanos com base na observação de tumores hepáticos em ratos e camundongos. Embora a EU (2019) tenha descartado a relevância para humanos desses tumores hepáticos, ela classificou o Epoxiconazol na categoria 2 do Sistema Globalmente Harmonizado de Classificação e Rotulagem de Produtos Químicos (GHS), ou seja, o Epoxiconazol foi considerado suspeito de ser carcinogênico para seres humanos em decorrência do aumento de tumores ovarianos em ratos e de dados mecanísticos sugerindo que esse tumor é causado pela inibição da atividade da aromatase.

A EU (2019) concluiu que há evidência limitada da ação do Epoxiconazol sobre a fisiologia reprodutiva, o que levaria à sua classificação quanto à toxicidade reprodutiva na categoria 2 do GHS. Entretanto, devidos aos efeitos sobre o desenvolvimento, esse ingrediente ativo foi classificado pela EU (2019) na categoria 1B, ou seja, presumidamente possui potencial de causar toxicidade reprodutiva para humanos. A Agência Europeia de Químicos (ECHA), pelos mesmos motivos também classificou o Epoxiconazol como 1B para toxicidade reprodutiva (ECHA, 2012).

A EU (2019) e a USEPA (2006b) concluíram que o Epoxiconazol provoca efeitos endócrinos e alterações dos níveis hormonais *in vivo* e que os estudos mecanísticos indicam inibição da atividade da aromatase e de enzimas adrenais.

Nos Estados Unidos, não há registro de produtos à base de Epoxiconazol (2006a). O uso proposto é exclusivamente para café e banana importados. Por isso, a única exposição esperada é a dietética pelo consumo de alimentos. Na avaliação do risco dietética, a USEPA (2006b) concluiu que a exposição é menor do que 2% da dose de referência aguda (DRfA) para mulheres em idade fértil e menor do que 4,6% da ingestão diária aceitável (IDA) para crianças de 1 a 2 anos. Para os demais grupos da população, essas porcentagens são ainda menores. A USEPA (2006b) também identificou que a exposição dietética está abaixo dos níveis de preocupação na avaliação de risco de carcinogenicidade.

Na Europa, o Epoxiconazol possuía autorização para uso agrícola na modalidade de pulverização foliar (EU, 2019), mas o seu uso não está aprovado na Europa desde 30 de abril de 2020, pois a Comissão Europeia concluiu pela não extensão do seu prazo de aprovação, mesmo sem ainda ter alcançado uma decisão final (EC, 2019; EC, 2020). Logo, o relatório de avaliação toxicológica mais recentemente disponibilizado pela EU (2019) não corresponde à proposta de decisão final europeia, porém contém toda a análise toxicológica realizada pelos país relator e revisor. No referido documento, o Epoxiconazol foi classificado nas categorias 1B para toxicidade reprodutiva e considerado um desregulador endócrino (EU, 2019). Diante disso, seu uso não pode ser aprovado na Europa, exceto se a exposição for considerada negligenciável em condições realísticas de uso (EC, 2009). Em sua avaliação de risco, a EU (2019) verificou que a exposição de residentes e transeuntes não é considerada negligenciável (exposição acima

de 10% da dose de referência humana), mesmo após refinamento e restrição do volume de calda.

No Brasil, o Epoxiconazol é aprovado para uso agrícola por aplicação foliar nas culturas de algodão, amendoim, arroz, aveia, banana, cacau, café, cana-de-açúcar, cevada, feijão, girassol, mandioca, milho, soja, sorgo e trigo. O uso de equipamento costal para pulverização é permitido exclusivamente na cultura de banana.

Nome químico e comum do ingrediente ativo do agrotóxico a ser reavaliado

Nº CAS: 135319-73-2

Nome comum: Epoxiconazol

Nome químico CAS: cis-1-[[3-(2-chlorophenyl)-2-(4- fluorophenyl)oxiranyl)methyl]- 1H-1,2,4-triazole

2. Motivo da reavaliação

O Epoxiconazol foi colocado em reavaliação devido à preocupação em relação aos seguintes aspectos toxicológicos: desregulação endócrina, carcinogenicidade e toxicidade reprodutiva (fertilidade e desenvolvimento).

Entre 2013 e 2015, não foi identificado risco dietético agudo para o Epoxiconazol em relação ao consumo de alimentos monitorados no Programa de Análise de Resíduos em Alimentos (PARA). Nos anos de 2017 e 2018, o Epoxiconazol foi detectado em 1% das amostras e também não foi identificado risco dietético agudo ou crônico.

3. Aspectos toxicológicos que serão objeto da reavaliação

Diante das preocupações toxicológicas detectadas internacionalmente, a reavaliação toxicológica do ingrediente ativo Epoxiconazol terá como foco os aspectos toxicológicos identificados como sendo características proibitivas de registro conforme a Lei 7.802, de 11 de julho de 1989, o Decreto 4.074, de 04 de janeiro de 2002 e a RDC nº 294, de 29 de julho de 2019. Entretanto, demais aspectos considerados relevantes para a avaliação toxicológica também serão incluídos nas análises.

As empresas detentoras de registro de produtos técnicos e formulados deverão abordar todos os aspectos elencados como relevantes para a reavaliação toxicológica do Epoxiconazol em formato de relatório, conforme o detalhamento descrito a seguir e utilizando os modelos disponíveis no portal da Anvisa (<http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/agrotoxicos/produtos/reavaliacao-de-agrotoxicos>).

3.1 Situação internacional

Deverá ser elaborada uma descrição detalhada da situação regulatória internacional do Epoxiconazol, incluindo a maior quantidade possível de países e os motivos que levaram à decisão do(s) país(es) em conceder, negar, manter ou restringir o ingrediente ativo. Deverá ser incluído um quadro que resuma a situação regulatória em cada um dos países. Também deverá ser incluída uma descrição detalhada da discussão sobre a toxicidade do ingrediente ativo por organismos internacionais (IARC, FAO, Convenção de Roterdã, dentre outros).

3.2 Caracterização físico-química e definição de resíduos

Deverá ser entregue pelas empresas detentoras de registro a análise e conclusão sobre as propriedades físico-químicas, impurezas, produtos de degradação, contaminantes de importância toxicológica e definição de resíduos baseada nos seus estudos regulatórios e também com comparação da discussão feita por autoridades internacionais como, por exemplo, FAO, EU, USEPA, APVMA e PMRA. Deve-se incluir no relatório quadro comparativo com as definições e os valores adotados pelas autoridades internacionais.

Caso seja necessária a apresentação de algum estudo relacionado a esses aspectos no decorrer da reavaliação, a Anvisa irá emitir exigência para cumprimento no prazo máximo de 30 dias.

3.3 Toxicocinética

Deverá ser entregue pelas empresas detentoras de registro a análise dos dados de seus estudos regulatórios e da literatura científica sobre a toxicocinética do ingrediente ativo Epoxiconazol. A análise também deve incluir a comparação da discussão feita por autoridades internacionais como, por exemplo, FAO, EU, USEPA e PMRA.

Caso seja necessária a apresentação de algum estudo relacionado a esse aspecto no decorrer da reavaliação, a Anvisa irá emitir exigência para cumprimento no prazo máximo de 30 dias.

3.4 Toxicidade aguda oral, cutânea, inalatória; corrosão ou irritação cutânea e ocular; sensibilização cutânea e respiratória; e toxicidade para órgão-alvo específico por exposição única

Deverá ser entregue pelas empresas detentoras de registro a análise e conclusão sobre a toxicidade aguda de seus produtos técnicos e sua classificação final, conforme estabelecido pela RDC nº 294/2019. A análise deve ser baseada nos seus estudos regulatórios e também deve incluir a comparação da discussão feita por autoridades internacionais, como por exemplo, FAO, EU, USEPA, APVMA e PMRA.

Caso seja necessária a apresentação de algum estudo relacionado a esses aspectos no decorrer da reavaliação, a Anvisa irá emitir exigência para cumprimento no prazo máximo de 30 dias.

3.5 Toxicidade para órgão-alvo específico por exposição repetida e doses de referência

Deverá ser entregue pelas empresas detentoras de registro a análise e conclusão sobre a toxicidade subcrônica e crônica de seus produtos técnicos, inclusive sua classificação final, conforme estabelecido pela RDC nº 294/2019, e as doses de referência a serem adotadas para a avaliação de risco, com base nos seus estudos regulatórios. A análise também deve incluir quadro com a comparação das doses de referências adotadas pelas autoridades internacionais, como por exemplo FAO, EU, USEPA, PMRA e APVMA.

Caso seja necessária a apresentação de algum estudo relacionado a esses aspectos no decorrer da reavaliação, a Anvisa irá emitir exigência para cumprimento no prazo máximo de 30 dias.

3.6 Genotoxicidade

Deverá ser entregue pelas empresas detentoras de registro a análise e conclusão sobre a genotoxicidade de seus produtos técnicos e sua classificação final, conforme estabelecido pela RDC nº 294/2019. A análise deve ser baseada nos seus estudos regulatórios e também deve incluir a comparação da discussão feita por autoridades internacionais, como por exemplo, FAO, EU, USEPA, APVMA e PMRA.

Caso seja necessária a apresentação de algum estudo relacionado a esses aspectos no decorrer da reavaliação, a Anvisa irá emitir exigência para cumprimento no prazo máximo de 30 dias.

3.7 Desregulação endócrina

Efeitos adversos provavelmente relacionados às alterações dos níveis de estradiol foram observados pela EU (2019) e pela USEPA (2006) nos estudos de exposição repetida em diversos órgãos endócrinos (adrenais, ovários, pituitárias, testículos) e em múltiplas espécies (ratos, camundongos, cobaias). Efeitos adversos também foram observados em parâmetros reprodutivos, em estudos com ratos e coelhos, na ausência de significativa toxicidade materna. Portanto, a EU (2019) concluiu que eles não podem ser considerados inespecíficos e secundários. Ainda, uma grande quantidade de estudos *in vitro* evidenciam que o Epoxiconazol age sobre a esteroidogênese pela inibição da aromatase, resultando em alterações *in vivo* nos hormônios esteroides e corticoides. Logo, há evidência *in vitro* e *in vivo* da atividade endócrina com efeitos adversos em órgãos endócrinos e na reprodução. Segundo a EU (2019), há forte plausibilidade biológica para

essa conclusão e os efeitos observados são relevantes para humanos. Portanto, a EU (2019) considerou o Epoxiconazol um desregulador endócrino.

A USEPA (2006b) também verificou que o Epoxiconazol provoca efeitos adversos em órgãos endócrinos e alterações nos níveis hormonais. Ainda, concluiu que os resultados *in vitro* revelam potente inibição da atividade da aromatase e moderada inibição da atividade da 17-hidroxilase.

Diante das conclusões das autoridades internacionais e da relevância dos efeitos endócrinos para a caracterização da toxicidade do Epoxiconazol, deverão ser entregues pelas empresas detentoras de registro:

- a) Análise individual dos estudos disponíveis sobre desregulação endócrina *in vitro* e *in vivo* (regulatórios e da literatura científica), com descrição da metodologia e das limitações identificadas.
- b) Análise, conclusão e classificação, conforme RDC n° 294/2019, sobre o potencial de desregulação endócrina do Epoxiconazol, com base nos seus estudos regulatórios e na literatura científica. A análise também deve incluir a comparação detalhada das conclusões das autoridades internacionais, como, por exemplo, FAO, EU, USEPA, PMRA e APVMA, sobre esse aspecto toxicológico.
- c) Todos os estudos regulatórios que possam indicar desfechos relacionados à desregulação endócrina, inclusive estudos analisados por outras autoridades regulatórias que não tenham sido apresentados no momento do registro na Anvisa, e estudos novos concluídos até a data limite de entrega de documentos para reavaliação.

3.8 Carcinogenicidade

A USEPA (2006a) classificou o Epoxiconazol como provável carcinógeno para humanos, ou seja, considerou que há evidência adequada para demonstrar o seu potencial carcinogênico, com base na observação de tumores hepáticos em ratos e camundongos.

A EU (2019) descartou a relevância dos tumores hepáticos após a avaliação de estudos mecanísticos, porém classificou o Epoxiconazol na categoria 2 do GHS como sendo suspeito de ser carcinogênico para seres humanos em decorrência do aumento relacionado ao tratamento de tumores benignos das células granulosas da teca nos ovários de ratos e de dados mecanísticos sugerindo que esse tumor é causado pela inibição da atividade da aromatase (EU, 2019).

A inibição da aromatase resulta na redução da síntese de estradiol e, conseqüentemente, no aumento da liberação de hormônio luteinizante (LH), o que leva à proliferação celular. Embora resultados de estudo *in vitro* mostrem que as células humanas ovarianas são 10 vezes menos sensíveis do que as células ovarianas de ratos à inibição da aromatase, a EU

(2019) considerou incerta a relevância desses resultados para prever a sensibilidade *in vivo*. Ainda, a inibição da aromatase foi observada em cobaia, espécie provavelmente mais relevante para humanos quanto a esse aspecto. Logo, na ausência de dados de carcinogenicidade em cobaia mostrando ausência de tumor ovariano, a EU (2019) considerou os achados neoplásicos ovarianos em ratos relevantes.

Diante das conclusões das autoridades internacionais e da relevância da carcinogenicidade para caracterização da toxicidade do Epoxiconazol, deverão ser entregues pelas empresas detentoras de registro:

- a) Análise individual dos estudos crônicos e de carcinogenicidade (regulatórios e da literatura científica), com descrição da metodologia e das limitações identificadas.
- b) Análise, conclusão e classificação, conforme RDC nº 294/2019, sobre a carcinogenicidade do Epoxiconazol, com base nos seus estudos regulatórios e na literatura científica. A análise também deve incluir a comparação detalhada das conclusões das autoridades internacionais, como, por exemplo, FAO, EU, USEPA, PMRA e APVMA, sobre esse aspecto toxicológico.
- c) Todos os estudos regulatórios de desfechos relacionados à carcinogenicidade, inclusive estudos analisados por outras autoridades regulatórias que não tenham sido apresentados no momento do registro na Anvisa, e estudos novos concluídos até a data limite de entrega de documentos para reavaliação.

3.9 Toxicidade reprodutiva (fertilidade e desenvolvimento)

Segundo a EU (2019), os estudos de reprodução com ratos mostraram modestas diferenças em alguns parâmetros reprodutivos na maior dose, embora a fertilidade não tenha sido alterada. Dados suplementares em ratos indicaram que o Epoxiconazol causa alterações nos níveis de hormônios esteroides, indicando efeito inibidor das enzimas envolvidas na síntese hormonal. A partir desses estudos, a EU (2019) verificou que o Epoxiconazol:

1. Inibe a enzima aromatase, que converte testosterona e androstenediona em estradiol. Essa inibição reduz os níveis de estradiol e aumenta os níveis de esteroides androgênicos. Em uma resposta de retroalimentação negativa, a redução no estradiol desencadeia aumento do hormônio luteinizante (LH) e folículo estimulante (FSH);
2. Inibe a atividade enzimática adrenal (11 e 21-hidroxilases), reduzindo a produção dos esteroides adrenais corticosterona e aldosterona. Por meio de mecanismo negativo de retroalimentação, essa redução leva ao aumento dos níveis do hormônio adenocorticotrófico;
3. Prolonga o ciclo estral em decorrência das alterações hormonais.

Esses estudos suplementares foram feitos com doses superiores ao estudo de duas gerações, havendo dúvidas quanto à adequabilidade de sobrepor esses resultados. Por isso, a EU (2019) concluiu que há evidência limitada da ação do Epoxiconazol sobre a fisiologia reprodutiva. A USEPA (2006b) não indicou preocupação em relação à toxicidade reprodutiva do Epoxiconazol.

Devido aos efeitos sobre o desenvolvimento, a EU (2019) classificou o Epoxiconazol na categoria 1B quanto à toxicidade reprodutiva, ou seja, considerou que ele presumidamente possui o potencial de causar toxicidade reprodutiva para humanos. A USEPA (2006) não indicou preocupação quanto a esse aspecto, contudo ela avaliou apenas dois estudos regulatórios de desenvolvimento, enquanto a EU avaliou dez estudos e ainda incluiu a análise de estudos *in vitro* e da literatura científica.

A toxicidade sobre o desenvolvimento foi extensivamente avaliada por meio de estudos regulatórios tradicionais suplementados por ensaios adicionais com foco em aspectos particulares e dados da literatura científica (EU, 2019). Os efeitos adversos sobre o desenvolvimento identificados pela EU (2019) foram perdas pós-implantação, reabsorção tardia e fenda palatina. A EU (2019) discute que os fetos com fenda palatina podem ter sido preferencialmente eliminados por morte ou reabsorção e que a janela para a indução da fenda palatina deve ser entre os dias gestacionais 10 e 14. Em alguns estudos também foram observadas malformações esqueléticas.

Os estudos suplementares avaliados pela EU (2019) exploraram a relação das perdas pós-implantação/reabsorções tardias com a inibição da aromatase e consequente redução do estradiol, que é essencial para o desenvolvimento da placenta. A suplementação de ratos expostos ao Epoxiconazol com estradiol resultou na prevenção desses efeitos. Entretanto, a EU (2019) considera que esses resultados não são suficientes para comprovar a referida tese, pois os ratos suplementados, apesar de sem perdas pós-implantação, permaneceram com níveis de estradiol substancialmente baixos. Ainda, embora a perda pós-implantação e a reabsorção tardia tenham sido aparentemente prevenidas pela suplementação, o peso placentário (que indica degeneração da placenta), continuou aumentado (não tão maior quanto o de animais sem suplementação de estradiol). Ainda, a suplementação não preveniu a ocorrência de fenda palatina ou de malformações esqueléticas e variações, o que indica que outro mecanismo de ação (MoA) deve estar agindo (EU, 2019).

A ocorrência de fenda palatina também foi melhor investigada. Compostos azóis podem alterar a migração e a distribuição das células da crista neural durante a formação dos arcos branquiais. Dismorfogênese e migração anormal da crista neural foram observadas em um estudo *in vitro*, mas não em um estudo *ex vivo* com embriões de 11 dias, o que pode ser consequência do baixo número de ninhadas avaliado. Outro estudo mostra que o bloqueio do canal de efluxo de potássio pelo Epoxiconazol seria um provável MoA para a ocorrência de fenda palatina, pois poderia aumentar a arritmia cardíaca levando à hipóxia e consequentemente a malformações cardíacas, límbicas e orofaciais. Entretanto a EU (2019) considerou que a evidência para suportar esse MoA é limitada.

Com base nessas discussões, a EU (2019) concluiu que o Epoxiconazol claramente é tóxico para o desenvolvimento de ratos e, apesar da toxicidade materna (redução do estradiol) aparentar contribuir para alguns eventos, ela não explica todos os efeitos adversos observados. Em coelhos, também foi observada perda pós-implantação em dose com toxicidade materna, entretanto a EU (2019) não descartou a possibilidade desse efeito não ser secundário. Em estudo de desenvolvimento com cobaia, verificou-se alteração nos níveis hormonais de esteroides em todas as doses (aumento de esteroides androgênicos), indicando inibição da aromatase. Foi observada anomalia esquelética (fusão do corpo da vértebra torácica com o arco) dose-dependente. Também houve aumento de variações esqueléticas. A EU (2019) considerou que essas observações podem indicar algum potencial tóxico para o desenvolvimento em cobaias. A ausência de perda pós-implantação e de morte fetal em relação aos ratos é esperada, devido às diferenças no controle hormonal entre essas espécies. Entretanto, existe incerteza quanto a qual espécie seria mais relevante para humanos. Independentemente, a EU (2019) concluiu que existe preocupação com relação às anormalidades esqueléticas observadas, sendo o Epoxiconazol também considerado tóxico para o desenvolvimento de cobaias.

A ECHA (2012) também considerou que os dois principais efeitos adversos observados, perdas pós-implantação/reabsorções tardias e fenda palatina, justificam a classificação do Epoxiconazol com tóxico para a reprodução (1B). Para perdas pós-implantação e reabsorções tardias, a ECHA ampara a sua classificação na observação desses efeitos em ratos e efeitos semelhantes para outros azóis em primatas não humanos. Ainda, observa-se MoA endócrino comum a todas as espécies testadas e relevância para humanos (ECHA, 2012). A presença de fenda palatina em fetos de ratos na presença ou ausência de toxicidade materna evidente, a presença de achados esqueléticos em cobaias (por exemplo, fusão do centro torácico e arco), a ausência de mecanismo de ação claro que esclareça a indução de anomalias e a possível relevância da teratogenicidade entre alguns outros membros da classe azol para humanos, também subsidiam a classificação do Epoxiconazol como tóxico para o desenvolvimento (ECHA, 2012).

Diante das conclusões das autoridades internacionais e da relevância dos efeitos adversos reprodutivos sobre a fertilidade e o desenvolvimento para a caracterização da toxicidade reprodutiva do Epoxiconazol, deverão ser entregues pelas empresas detentoras de registro:

- a) Análise individual dos estudos disponíveis sobre toxicidade reprodutiva (fertilidade e desenvolvimento), com descrição da metodologia e das limitações identificadas.
- b) Análise, conclusão e classificação, conforme RDC n° 294/2019, sobre a toxicidade reprodutiva do Epoxiconazol, com base nos seus estudos regulatórios e na literatura científica. A análise também deve incluir a comparação detalhada das conclusões das autoridades internacionais, como, por exemplo, FAO, EU, USEPA, PMRA e APVMA, sobre esse aspecto toxicológico.

- c) Todos os estudos regulatórios de desfechos relacionados à toxicidade reprodutiva (fertilidade e desenvolvimento), inclusive estudos analisados por outras autoridades regulatórias que não tenham sido apresentados no momento do registro na Anvisa, e estudos novos concluídos até a data limite de entrega de documentos para reavaliação.

3.10 Intoxicações, monitoramento em água e em alimentos e avaliação do risco dietético

A Creav conduzirá a análise desses aspectos com base nos dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), do Sistema de Informação de Vigilância da Qualidade da Água para Consumo humano (SISAGUA), do Programa de Análise de Resíduos em Alimentos (PARA) e de dados de outras autoridades internacionais e da literatura científica. As empresas detentoras de registro podem incluir no relatório a análise crítica sobre esses aspectos para avaliação pela Anvisa.

3.11 Avaliação de risco ocupacional, de residentes e transeuntes

Conforme determinado pelo art. 33 da RDC n° 294/2019, a avaliação de risco apenas será conduzida quando as etapas de identificação do perigo e de avaliação dose-resposta indicarem evidências suficientes para os produtos serem categorizados como conhecidos ou presumidamente mutagênicos, carcinogênicos, teratogênicos, causadores de efeitos adversos ao desenvolvimento embriofetal ou neonatal, de dano ao aparelho reprodutor ou de distúrbios hormonais e for possível determinar um limiar de dose para algum desses desfechos que permita proceder com as demais etapas da avaliação do risco. Nesse caso, será emitida exigência com o prazo de 60 dias para entrega de estudos que possam subsidiar a análise e relatório de avaliação de risco pelas empresas detentoras de registro de produtos formulados à base de Epoxiconazol.

4. Avaliação do peso da evidência

As conclusões serão alcançadas com base na avaliação do peso da evidência, conforme diretrizes internacionalmente aceitas e seguindo as determinações da RDC n° 294/2019. Para tanto, inicialmente, será feita análise comparativa entre as discussões e conclusões das autoridades internacionais, conforme normalmente feito na reavaliação e também no registro. Caso seja necessário aprofundamento da análise para alcançar uma conclusão sobre determinado aspecto toxicológico, serão avaliados também os estudos considerados relevantes de forma individual. Nesse caso, a CREAV utilizará as evidências necessárias para aprofundamento, podendo solicitar, por meio de exigência, novas informações e estudos às empresas detentoras de registro, com prazo de 30 dias para o seu cumprimento.

5. Referências Bibliográficas

EC. União Europeia. Regulamento de Execução (UE) 2019/168 da Comissão. Jornal Oficial da união Europeia. 31 de Janeiro de 2019.

EC. European Commission. Health and Food Safety Directorate General. Standing Committee on Plants, Animals, Food and Feed Section Phytopharmaceuticals – Legislation. 18 February 2020. <https://circabc.europa.eu/w/browse/99b3dad7-56fb-47e9-bde4-7b4d4654f2ac>

ECHA. European Chemicals Agency. Committee for Risk Assessment. Opinion. Proposing harmonized classification and labelling at EU level on toxicity to reproduction of Epoxiconazole. 28 November 2012.

EU. European Union. Regulation (EC) No 1107/2009 of the European Parliament and of the Council of 21 October 2009 concerning the placing of plant protection products on the market and repealing Council Directives 79/117/EEC and 91/414/EEC. 2009

USEPA. United States Environmental Protection Agency. Pesticide Fact Sheet. Epoxiconazole. August 2006.

USEPA. United States Environmental Protection Agency. Final Rule. Epoxiconazole. Rules and Regulation. Federal Register. Vol. 71. N. 177. September 2006.

EU. European Union. Renewal Assessment Report prepared according to the Commission Regulation (EU) n° 1107/2009. Epoxiconazole. 2019.