

**VOTO Nº 424/2022/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA**

**ROP 020/2022, ITEM DE PAUTA 3.1.8.1**

Expediente nº: 0568986/22-9  
Empresa: HELM DO BRASIL MERCANTIL LTDA  
CNPJ: 47.176.755/0001-05  
Assunto da Petição: Recurso Administrativo.

Ementa: Protocolo da petição em 2012. Análise em 2020. Alteração do Guia OECD de toxicidade inalatória em 2009. Produto registrado analisado pelo Guia de 1981 e o produto objeto de registro analisado pelo Guia de 2009. Necessidade de adequação. Exigências não mencionaram o estudo de toxicidade inalatória, que foi o motivador do indeferimento.

Voto por CONHECER e DAR PROVIMENTO ao recurso, com retorno do processo à área técnica para reanálise.

Relator: Antonio Barra Torres.

**I. RELATÓRIO**

1. Trata-se de recurso administrativo interposto sob o expediente nº 0568986/22-9, pela empresa HELM DO BRASIL MERCANTIL LTDA em desfavor da decisão proferida em 2ª instância pela Gerência-Geral de Recursos (GGREC) na 1ª Sessão de Julgamento Ordinária (SJO), realizada em 19/01/2022, na qual foi decidido, por unanimidade, CONHECER do recurso administrativo interposto e NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição da relatoria descrita no Voto nº 021/2022 – CRES3/GGREC/GADIP/ANVISA.
2. Em 11/10/2012, a empresa em HELM DO BRASIL MERCANTIL LTDA. solicitou petição de assunto 5065 - Produto Formulado com base em Produto Técnico Equivalente, por meio do expediente nº 0829565/12-4, para o produto PROTEUS.
3. Em 08/11/2019, foi protocolado aditamento sob expediente nº 3072937/19-2.
4. Em 03/09/2020 foi exarada a Notificação de Exigência nº 2987407/20-6, para a qual a empresa protocolou o respectivo cumprimento sob o expediente nº 0353841/21-8, em 27/01/2021.
5. Em 25/03/2021 foi emitido Ofício nº 8/2021/SEI/GPREQ/GGTOX/DIRE3/ANVISA com os motivos do indeferimento da referida petição.
6. Em 25/03/2021, a Gerência-Geral de Agrotóxicos (GGTOX) enviou para a empresa o Ofício eletrônico nº 1155665210, informando sobre os motivos de indeferimento, o qual foi visualizado por ela em 26/03/2021.
7. Em 20/04/2021, a empresa em epígrafe interpôs o recurso administrativo, sob expediente nº 151647121-1, contra a referida publicação de indeferimento.
8. Em 18/05/2021, foi emitido pela área técnica, GGTOX, o Despacho nº 167/2021/SEI/GPREQ/GGTOX/DIRE3/ANVISA.
9. Em 19/01/2022, mediante 01ª Sessão de Julgamento Ordinária, foi conhecido o recurso administrativo, mas não o seu provimento.
10. Em 21/01/2022, a Coordenação Processante (CPROC) enviou à recorrente o Ofício Eletrônico nº 0275144225, informando da decisão proferida, o qual foi lido pela empresa em 24/01/2022.
11. Em 16/02/2022, a recorrente protocolou o presente recurso administrativo de 2ª instância, sob expediente nº 0568986/22-9.

**2. DA ADMISSIBILIDADE DO RECURSO**

12. Nos termos do art. 6º da Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 266/2019, são pressupostos objetivos de admissibilidade dos recursos a previsão legal, a observância das formalidades legais e a tempestividade, e pressupostos subjetivos de admissibilidade a legitimidade e o interesse jurídico.
13. Quanto à tempestividade, dispõe o art. 8º que o recurso administrativo poderá ser interposto no prazo de 30 (trinta) dias, contados da intimação do interessado. Portanto, considerando que a Recorrente tomou conhecimento da decisão em 24/01/2022, por meio do Ofício nº 0275144225, e que protocolou o presente recurso administrativo em 16/02/2022, conclui-se que o recurso administrativo em tela é tempestivo.

14. Além disso, verificam-se as demais condições para prosseguimento do feito, visto que o recurso tem previsão legal, foi interposto perante o órgão competente, a Anvisa, por pessoa legitimada, não tendo havido o exaurimento da esfera administrativa e estando presente, por fim, o interesse jurídico.
15. Portanto, constata-se que foram preenchidos todos os pressupostos para o prosseguimento do pleito, conforme disposto no art. 6º da RDC nº 266/2019, o presente recurso administrativo merece ser CONHECIDO, procedendo à análise do mérito.

### 3. DO INDEFERIMENTO

16. Segue abaixo transcrição do indeferimento:

*1. Informamos o INDEFERIMENTO referente à avaliação toxicológica do produto PROTEUS, processo Anvisa nº 25351.579579/2012-01, em virtude de sua classificação toxicológica.*

*2. De acordo com Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 294, de 29 de julho de 2019 a conclusão da avaliação toxicológica do produto Proteus é que este deve ser classificado na Categoria 4 – Produto Pouco Tóxico, em virtude do estudo de toxicidade inalatória aguda apresentado.*

*3. Após comparação com produtos cadastrados no sistema de registro de agrotóxicos do Ministério da Agricultura – Agrofit que possuem o mesmo tipo de formulação e na mesma faixa de concentração do ingrediente ativo, verificamos que o produto Proteus foi enquadrado em categoria de maior perigo do que o outro produto já registrado.*

*4. Dessa forma, uma vez que o produto Proteus se enquadra no artigo 48 da RDC n. 294, de 29 de julho de 2019 e artigo 20 do Decreto 4.074/02, que não permite o registro de um agrotóxico em categoria de maior perigo do que todos os outros já registrados, comunicamos o INDEFERIMENTO do seu pleito de avaliação toxicológica.*

### 4. DA DECISÃO DA GGREC

17. A GGREC decidiu por Conhecer e Negar Provimento ao Recurso de 1ª instância, mantendo-se o indeferimento proferido pela área técnica.

### 5. ALEGAÇÕES DA EMPRESA

18. A Helm requereu o pedido de avaliação do produto PROTEUS no ano de 2012. Entretanto, o pedido de avaliação foi indeferido sob o argumento que PROTEUS seria mais “perigoso” que outro já registrado.
19. A Recorrente alega que há elemento superveniente que precisa ser considerado: há estudo que classifica o produto PROTEUS na Categoria 5 – portanto categoria igual ao produto de referência, garantindo desse modo sua avaliação.
20. É necessário também que se tenha presente que o protocolo de avaliação inalatória da OECD 403 sofreu alterações que interferem na obtenção, avaliação e comparação dos resultados.
21. Além disso, a ANVISA, em caso similar «caso do produto Odeon WG da empresa ADAMA» deu provimento ao recurso da ADAMA, permitindo que produtos de categorias diferentes pudessem ser registrados.
22. Finalmente, a Helm indica que o seu direito de adequação não foi observado. A empresa teve exigência requerida pela Gerência de Produtos Equivalentes através da Exigência nº 2987407/20-6. Mas em nenhum momento a Helm foi chamada para apresentar documentos relativos à toxicidade inalatória. O estudo inalatório foi a causa do indeferimento e, portanto, deveriam os técnicos da ANVISA solicitar documentos ou informações adicionais sobre o estudo inalatório, mas isso não foi feito.
23. A primeira e mais importante questão desse recurso reside no fato de que a Helm já apresentou nos autos do processo de avaliação novo estudo que enquadra o produto PROTEUS na Categoria 5 “Produto Improvável de causar dano agudo”. Ao se enquadrar na Categoria 5, o produto PROTEUS fica classificado na mesma categoria 5 do produto de referência: o produto ACTARA 250WG.
24. O estudo intitulado “Acute Inhalation Toxicity Study of Thiamethoxam 25% WG in rats” nº 1016/2016” foi apresentado de acordo com o artigo 12, incisos I e II da RDC nº 266/2019 afinal:

a) A reclassificação do produto de referência ACTARA 250WG para a categoria 5 aconteceu em momento posterior ao pedido de registro da Helm (a Helm requereu o pedido de registro em 2012, e o produto de referência foi reclassificado em 2019); e,

b) A decisão de indeferimento do produto PROTEUS foi tomada com base em fatos e razões supervenientes, quais sejam: a alteração do protocolo OECD 403 (o protocolo do ano de 1981 que foi alterado pelo protocolo do ano de 2009) e a nova classificação estabelecida pela ANVISA através da RDC 294/2019.

25. Justamente por esses motivos, que a Helm com base na garantia fundamental de celeridade dos processos administrativos (art. 5º, inc. LXXXVIII, CF/88), de eficiência (artigo 2º, caput, da Lei nº 9.784/99) e na garantia de exercício facilitado dos direitos (art.

3º, inc. I, da Lei nº 9.784/99) e no dever da administração de adequação entre meios e fins (art. 2º, inc. VI, da Lei nº 9.784/99) e na interpretação da norma administrativa da forma que melhor garanta o atendimento do fim público (art. 2º, inc. XIII, da Lei nº 9.784/99).

26. O protocolo a ser observado para o teste de toxicidade por inalação toma como base os critérios estabelecidos pelo guia de procedimentos da OECD 403 “OECD Guideline for the Testing of Chemicals – Acute inhalation Toxicity”.
27. Conforme já tivemos a oportunidade de indicar a guideline OECD 403 teve com sua primeira versão publicada no ano de 1981. Entretanto, as diretrizes para avaliação toxicológica por inalação da OECD 403 foram revisadas em 2009. A revisão da OECD realizada no ano de 2009 foi estabelecida para:

- i. Ser mais flexível;
- ii. Reduzir o uso de animais;
- iii. Atender necessidades regulatórias;

28. Portanto, conforme o próprio guia da OECD 403 (2009) aponta, não foram apenas medidas de bem-estar animal que foram alteradas (*“This revised Test Guideline 403 (TG 403) (1) has been designed to be more flexible, to reduce animal usage, and to fulfil regulatory needs.”*) outras medidas de cunho regulatório foram realizadas, tais como:

- Estabelecer a concentração média do diâmetro de partículas e padrão geométrico;
- Necessidade de comparação das diluições realizadas e verificação da manutenção dos diâmetros de partículas dentro das suas diluições;
- Anotações das concentrações nominal e real que servem para garantia da eficiência do sistema em teste, e pode ser utilizado para descobrir problemas já que agentes aerossolizados podem evaporar ou sublimar;

29. As alterações realizadas no ano de 2009 no protocolo da OECD 403 impossibilitam a comparação com os resultados obtidos através do protocolo estabelecido no ano de 1981.

30. De acordo com o reconhecimento expresso dessa Autarquia através do Voto nº 021/CRES3/GGREG/GADIP/ANVISA de 19/01/2022, *in verbis*: “O produto já registrado e o PROTEUS foram conduzidos com os protocolos OEDC 403 (1981) e OECD 403 (2009), respectivamente”, o produto de referência ACTARA 250WG foi avaliado com base no guideline OECD 403 do ano de 1981, já o produto PROTEUS foi avaliado com base no guideline OECD 403 do ano de 2009.

31. Isso importa dizer que os resultados de toxicidade do produto de referência ACTARA 250WG «que foram obtidos através do protocolo do ano 1981» necessariamente apresentarão diferença com os resultados dos estudos que obedecerem aos protocolos do ano de 2009. Portanto, o produto PROTEUS «teve seus estudos conduzidos sob a diretriz do novo protocolo da OECD 403 do ano de 2009» necessariamente terá resultados diferentes dos estudos obtidos para o produto ACTARA 250WG (feito sob o antigo protocolo e diretriz de 1981).

32. As diferenças aqui suscitadas são corroboradas pelo laudo técnico emitido pela TOX Consulting, que é juntado em anexo ao recurso.

33. O produto Odeon WG é um produto que pertence à ADAMA e está registrado no MAPA sob o nº 26620. O produto Odeon WG é um produto à base do ingrediente ativo Clorotalonil e que «apresenta a mesma concentração e o mesmo tipo formulação de outros produtos já registrados».

34. No trâmite do processo de avaliação toxicológica, o produto Odeon WG teve seu pedido de avaliação reprovado pela ANVISA (vejamos Resolução - RE nº 1.334/2020):

35. [...]

36. Entretanto, após recurso apresentado pela empresa ADAMA, o produto Odeon WG mesmo estando em categoria de maior perigo do que todos os outros já registrados, teve seu recurso provido e sua avaliação realizada pela ANVISA. Vejamos a decisão da ANVISA publicada através da Resolução - RE nº 3.584:

37. [...]

38. O produto Odeon WG acabou sendo registrado através do ATO nº 65 do MAPA (publicado no DOU do dia 23/11/2020), sendo que ele foi aprovado e classificado pela ANVISA para a Categoria 2 – Produto Altamente Tóxico. Entretanto, todos outros produtos à base de Clorotalonil «que apresentam a mesma concentração e tipo de formulação » estão registrados na Categoria 3 (Produtos Medianamente Tóxicos) e na Categoria 4 (Produtos Pouco Tóxicos). Esses são os casos dos produtos Bravonil Ultrex, Daconil WG, Dacostar WG e Absoluto WG:

Novo produto aprovado pela ANVISA, após a vigência da RDC 294/19 (Classificação)	Produtos registrados com mesma concentração e tipo de formulação (Classificação)
Odeon WG – Reg. MAPA nº 26620 (Categoria 2)	Bravonil Ultrex – Reg. MAPA nº 04896 (Categoria 3) Daconil WG – Reg. MAPA nº 07009 (Categoria 3) Dacostar WG – Reg. MAPA nº 00909 (Categoria 3) Absoluto WG – Reg. MAPA nº 30617 (Categoria 4)

Não custa lembrar nossa tabela de categorias:

Categoria 1	Categoria 2	Categoria 3	Categoria 4	Categoria 5	Não Classificado
Produto Extremamente Tóxico	Produto Altamente tóxico	Produto Medianamente Tóxico	Produto Pouco Tóxico	Produto Improvável de causar dano agudo	S/ classificação
	Odeon WG – Reg. MAPA nº 26620	Bravonil Ultrex – Reg. MAPA nº 04896 Daconil WG – Reg. MAPA nº 07009 Dacostar WG – Reg. MAPA nº 00909	Absoluto WG – Reg. MAPA nº 30617		

39. Assim, diante dos princípios constitucionais da igualdade (art. 5º, CF/88) e da impessoalidade (art. 37, CF/88), e do princípio de liberdade econômica, consubstanciado no direito que toda a pessoa jurídica tem de receber tratamento isonômico dos órgãos e entidades da administração pública, cumpre que, em observância ao inciso IV do artigo 3º da Lei de Liberdade Econômica (Lei Federal nº 13.874/19) a ANVISA adote os mesmos critérios de interpretação adotados para a tomada de decisão que avaliou e classificou o produto Odeon WG.

*Art. 3º São direitos de toda pessoa, natural ou jurídica, essenciais para o desenvolvimento e o crescimento econômicos do País, observado o disposto no parágrafo único do art. 170 da Constituição Federal:*

(...)

*IV - receber tratamento isonômico de órgãos e de entidades da administração pública quanto ao exercício de atos de liberação da atividade econômica, hipótese em que o ato de liberação estará vinculado aos mesmos critérios de interpretação adotados em decisões administrativas análogas anteriores, observado o disposto em regulamento;*

40. Além dos direitos já elencados, a Helm tinha o direito de adequar o produto PROTEUS, conforme o art. 49 da RDC 294.
41. Lembremos: ao submeter o produto PROTEUS para a avaliação foi orientada a seguir os parâmetros do produto de referência ACTARA 250 WG. O ACTARA estava classificado como sendo da “CLASSE III – MEDIANAMENTE TÓXICO” (classificação estabelecida pela PORTARIA Nº 03 DA SECRETARIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA). Na vigência da Portaria nº 03, para o caso da avaliação da exposição inalatória, somente havia 01 critério de classificação. Neste sentido, considerando a exposição inalatória, um produto para ser classificado na classe III, como MEDIANAMENTE TÓXICO, ele deveria apresentar suas formulações com parâmetros entre 2mg/L e 20mg/L.
42. Atualmente, pela nova RDC 294 para que um produto se enquadre na mesma Categoria do produto ACTARA 250 WG é necessário que no dossiê toxicológico os estudos sobre a exposição inalatória estejam entre 5mg/L e 12,5mg/L (e não mais como era antigamente entre 2mg/L e 20mg/L). Além da alteração do estudo sobre os produtos sólidos e líquidos, a RDC 294 incluiu mais 02 critérios de para o dossiê toxicológico: a avaliação dos gases e dos vapores, avaliações essas que não eram consideradas na antiga Portaria nº 03.

Via de Exposição Inalatória	Portaria nº 03 do ano de 1992		RDC 294 do ano de 2019	
	Ano de 2012		Ano de 2019	
	Padrão de Referência do Produto ACTARA		Padrão de Referência do Produto ACTARA	
	PRODUTOS SÓLIDOS E LÍQUIDOS (mg/L)	De 2 à 20	PRODUTOS SÓLIDOS E LÍQUIDOS (mg/L)	De 5 à 12,5
			GASES (ppm/V)	De 20.000 à 50.000
			VAPORES (mg/L)	De 20 à 50

43. Portanto, a partir da RDC 294 foram estabelecidos 03 critérios de avaliação:

1. produtos sólidos e líquidos;
2. gases;
3. vapores;

44. Restando claro que houve alteração no conjunto dos estudos que informações que são exigidos para a avaliação toxicológica. Especialmente para o caso de produtos sólidos e líquidos as medidas passaram de “2mg/L à 20mg/L” para “5mg/L à 12,5mg/L”. Neste sentido, cumpria que a ANVISA garantisse que a Helm fosse devidamente notificada para promover a adequação, nos termos do art. 49, parágrafo único da RDC 294:

*Art. 49. As petições de registro e pós-registro protocoladas antes da vigência desta Resolução, bem como as que se encontram em análise na Gerência-Geral de Toxicologia, serão avaliadas conforme o disposto nesta Resolução.*

*Parágrafo único. No momento da análise técnica, caso a empresa não tenha apresentado documentos para a referida adequação, será emitida notificação de exigência.*

45. Ocorre que a Helm não foi comunicada para adequar o estudo de inalatório. O indeferimento do produto PROTEUS se deu em virtude do estudo de toxicidade inalatória aguda apresentado pela Helm, ENTRETANTO, na exigência nº 2987407/20-6 a ANVISA não fez qualquer referência ou solicitação acerca do estudo inalatório, o que fez a Helm confiar que o estudo inalatório apresentado no ano de 2012 era suficiente para o pleito de avaliação.

- Os estudos foram apresentados pela Helm no ano de 2012, portanto, antes das mudanças das regras de classificação dos produtos acontecida no ano 2019.
  - Os estudos apresentados pela Helm em 2012 enquadravam o produto PROTEUS na mesma classe que o produto ACTARA 250 WG.
  - O indeferimento aconteceu por conta do estudo de toxicidade inalatória;
  - Em nenhum momento a Helm foi avisada de que deveria adequar o estudo de toxicidade inalatória
- [...]

46. Assim, diante das mudanças operadas na avaliação e classificação dos produtos submetidos à avaliação toxicológica e diferente do até então decidido pela ANVISA, tem-se que a Helm tem sim o direito de se adequar.

47. Assim, diante do exposto, com base nas normas do processo administrativo federal já elencadas neste recurso e nos princípios de formalismo moderado do processo administrativo, REQUER seja conhecido e provido o presente recurso administrativo, para que seja garantido o retorno à Gerência Técnica competente (GPREQ), para avaliação dos fatos aqui apresentados para o produto PROTEUS e, assim, dado regular andamento ao processo até a avaliação final do produto por parte dessa Autarquia Federal.

48. Foram apresentados, como anexos ao presente recurso, os seguintes documentos:

- ANEXO I – Procuração dos representantes legais, emitida em 22/12/2021;
- ANEXO II – Estudo “Acute Inhalation Toxicity Study of Thiamethoxam 25% WG in rats nº 1016/2016”. Emitido pelo laboratório Bioscience Research Foundation, em 22/05/2017, já aportado anteriormente através do protocolo nº 25352055124202104, de 20/04/2021;
- ANEXO III - Avaliação dos principais pontos de diferença entre os Guidelines de Avaliação da Toxicidade Aguda Inalatória da OECD – 403, 1981 e 403, 2009. Emitido pela TOX Consulting, em 16/02/2022;
- ANEXO IV – Modelos de rótulo e bula para o produto PROTEUS, versão Abril/2021, já aportados anteriormente através do protocolo nº 25352055124202104, de 20/04/2021.

## 6. ANÁLISE

49. A petição objeto do indeferimento foi protocolada pela Recorrente no ano de 2012, sendo o indeferimento embasado em legislação do ano 2019 e proferido no ano de 2021.

50. Em 03/09/2020 foi exarada exigência nº 2987407/20-6, com o seguinte conteúdo:

1. As exigências abaixo elencadas dizem respeito a Avaliação Toxicológica do produto formulado PROTEUS.
  2. Declarar se houve alteração da razão social (nome), endereço, CNPJ e/ou CEP da empresa registrante, dos formuladores do produto formulado ou do fabricante do produto técnico.
  3. Para o estudo intitulado "Mutagenicity study of Thiamethoxam 25 WG in the Salmonella typhimurium reverse mutation assay (in vitro)", estudo n. 27255 encaminhar os dados de controle histórico para o método incorporação direta em placas e pré-incubação.
  4. Para o estudo intitulado "Mutagenicity study of Thiamethoxam 25 WG in the Salmonella typhimurium reverse mutation assay (in vitro)", estudo n. 27255, apresentar estudo ou certificado de análise da eficácia da fração S9 com outro mutágeno além do 2-aminoantraceno.
  5. Para o estudo intitulado "Micronucleus test of Thiamethoxam 25 WG in bone marrow cells of the CD rat by oral administration", estudo n. 27256, encaminhar os dados de controle histórico negativo e positivo, ou seja, quantidade de eritrócitos policromáticos (EP), eritrócitos normocromáticos (EN) e eritrócitos policromáticos micronucleados (EPMN).
  6. Solicitamos a apresentação de modelos de rótulo e bula adequados às disposições RDC n. 296, de 29 de julho de 2019. Encaminhar a última versão do rótulo e bula do produto formulado conforme com base nas informações do guia disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/5645389/Guia+12\\_2.pdf/9a6b4c4f-d775-4bba-ac4a-64d4c892b434](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/5645389/Guia+12_2.pdf/9a6b4c4f-d775-4bba-ac4a-64d4c892b434)
- (...)

51. No indeferimento, foi considerado que o produto Proteus se enquadra no art. 48 da Resolução - RDC nº 294/2019 e art. 20 do Decreto nº 4.074/02, transcritos abaixo, que não permitem o registro de um agrotóxico em categoria de maior perigo do que todos os outros já registrados:

Resolução - RDC nº 294/2019

*Art. 48. Atendidos os critérios de comparação do art. 47, será indeferido o pedido de avaliação toxicológica de registro ou pós-registro para um agrotóxico ou afim quando o produto for enquadrado em categoria de maior perigo do que todos os outros já registrados.*

Decreto nº 4.074/02

*Art. 20. O registro de novo produto agrotóxico, seus componentes e afins somente será concedido se a 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.*

*Parágrafo único. Os critérios de avaliação serão estabelecidos em instruções normativas complementares dos órgãos competentes, considerando prioritariamente os seguintes parâmetros:*

*I - toxicidade;*

*II - presença de problemas toxicológicos especiais, tais como: neurotoxicidade, fetotoxicidade, ação hormonal e comportamental e ação reprodutiva;*

*III - persistência no ambiente;*

*IV - bioacumulação;*

*V - forma de apresentação; e*

*VI - método de aplicação.*

52. No entanto, observa-se que a exigência não tratou do item apontado no indeferimento que foi motivado, em suma, pelo enquadramento do produto Proteus em categoria de maior perigo do que o outro produto já registrado, tanto que, em sua peça recursal, um dos argumentos da Recorrente é de que seu direito de adequação não foi observado.

53. A recorrente alega que recebeu exigência proveniente da Gerência de Produtos Equivalentes mas, em nenhum momento, foi questionada a toxicidade inalatória, que foi o aspecto técnico que embasou a classificação do produto em mais tóxico que o outro já registrado.

54. A recorrente sustenta que tinha o direito de adequar o produto Proteus, conforme o art. 49 da Resolução – RDC nº 294/2019:

*Art. 49. As petições de registro e pós-registro protocoladas antes da vigência desta Resolução, bem como as que se encontram em análise na Gerência-Geral de Toxicologia, serão avaliadas conforme o disposto nesta Resolução.*

*Parágrafo único. No momento da análise técnica, caso a empresa não tenha apresentado documentos para a referida adequação, será emitida notificação de exigência.*

55. Sobre a toxicidade inalatória, o protocolo a ser observado para realização dos testes toma como base os critérios estabelecidos pelo guia de procedimentos da OECD 403 "OECD Guideline for the Testing of Chemicals – Acute inhalation Toxicity". Os protocolos da OCDE são revisados periodicamente à luz do progresso científico, ocorrendo mudanças nas necessidades regulatórias e considerações de bem-estar animal.

56. Nesse sentido, o Guia OECD 403 teve sua primeira versão publicada no ano de 1981, tendo sido as diretrizes para avaliação toxicológica por inalação revisadas em 2009. A

revisão da OECD realizada no ano de 2009 foi estabelecida com os seguintes objetivos:

- i. Ser mais flexível;
- ii. Reduzir o uso de animais;
- iii. Atender necessidades regulatórias;

57. A recorrente alega que, conforme o próprio guia da OECD 403 (2009) aponta, não foram apenas medidas de bem-estar animal que foram alteradas, mas outras medidas de cunho regulatório também foram realizadas, tais como:

- Estabelecer a concentração média do diâmetro de partículas e padrão geométrico;
- Necessidade de comparação das diluições realizadas e verificação da manutenção dos diâmetros de partículas dentro das suas diluições;
- Anotações das concentrações nominal e real que servem para garantia da eficiência do sistema em teste, e pode ser utilizado para descobrir problemas já que agentes aerossolizados podem evaporar ou sublimar.

58. Apresentou, portanto, em fase recursal documento intitulado "*Avaliação dos principais pontos de diferença entre os Guidelines de Avaliação da Toxicidade Aguda Inalatória da OECD – 403, 1981 e 403, 2009.*", onde consta tabela comparativa entre as versões do Guia OECD intitulada "*TABELA 01. DIFERENÇA ENCONTRADA ENTRE OS GUIDELINES.*".

59. Na referida tabela, foram apresentadas modificações que vão além do informado pela área técnica em seu despacho de não retratação, Despacho nº 167/2021/SEI/GPREQ/GGTOX/DIRE3/ANVISA, de que "*revisão ocorrida no protocolo OECD 403 (2009), foi apenas referente ao bem estar animal ...*".

60. Portanto, deve-se considerar a alegação da Recorrente de que o protocolo de avaliação inalatória da OECD 403 sofreu alterações que podem interferir na obtenção, avaliação e comparação dos resultados e que tais fatores não foram abordados na exigência e nem no indeferimento, já que o presente processo foi protocolado antes da alteração do Guia OECD.

61. Deve-se haver, portanto, um debate em torno da alegação da Recorrente, de que as alterações realizadas no ano de 2009 no protocolo da OECD 403 impossibilitam a comparação com os resultados obtidos através do protocolo estabelecido no ano de 1981 pois, o produto de referência ACTARA 250WG foi avaliado com base no Guia OECD 403 do ano de 1981 e o produto Proteus foi avaliado com base no Guia OECD 403 do ano de 2009. Destaca-se a alegação da Recorrente de que os estudos apresentados pela Helm em 2012 enquadravam o produto PROTEUS na mesma classe que o produto ACTARA 250 WG.

62. A Recorrente destaca ainda que os resultados de toxicidade do produto de referência ACTARA 250WG, obtidos através do protocolo do ano 1981, necessariamente apresentarão diferenças em comparação com os resultados dos estudos que obedecerem aos protocolos do ano de 2009. Ressalta, portanto, que o produto Proteus teve seus estudos conduzidos sob a diretriz do novo protocolo da OECD 403 do ano de 2009 e necessariamente terá resultados diferentes dos estudos obtidos para o produto ACTARA 250WG.

63. A recorrente alega que houve alteração no conjunto das informações que são exigidas para a avaliação toxicológica. Exemplifica com o caso de produtos sólidos e líquidos onde as medidas passaram de "2 mg/L a 20 mg/L" para "5 mg/L a 12,5 mg/L" o que demandaria uma exigência para adequação, conforme legislação.

64. Soma-se ao disposto, o fato de que a Recorrente apresentou nos autos do processo de avaliação um novo estudo que enquadra o produto Proteus na Categoria 5 "Produto Improvável de causar dano agudo", mesma categoria do produto de referência, ACTARA 250WG, estando sanado o motivo de indeferimento caso seja aprovado.

65. Portanto, diante das alterações técnicas e regulatórias promovidas, sem a oportunidade para adequação por parte da Recorrente, torna-se necessário realizar uma reavaliação do processo.

66. Considerando-se a reabertura da análise do processo e considerando-se os princípios da razoabilidade e economia processual, não há sentido em se desconsiderar o novo estudo apresentado, mesmo que somente em fase recursal, devendo ser analisado.

67. Ressalta-se que a motivação de devolução do processo à análise não foi a apresentação de nova documentação, mas a ausência de debate frente às alterações ocorridas na legislação e Guia da OECD.

## 7. CONCLUSÃO DO RELATOR

68. Considerando os aspectos relatados, VOTO por CONHECER e DAR PROVIMENTO ao recurso, com retorno do processo à área técnica para reanálise.



---

Documento assinado eletronicamente por **Antonio Barra Torres, Diretor-Presidente**, em 26/10/2022, às 19:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020  
[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm).

---



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **2113356** e o código CRC **D9AFF301**.

---

Referência: Processo nº 25351.921897/2022-71

SEI nº 2113356