

VOTO Nº 283/2022/SEI/DIRE3/ANVISA

Processo nº 25351.921910/2022-92

Expediente nº 4790776/22-1

Análise do Projeto de Decreto Legislativo nº 312/2022, que "Susta a Resolução - RDC nº 739, de 8 de agosto de 2022 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária".

Área responsável: GGTOX

Relator: Alex Machado Campos

1. **Relatório**

Cuida-se da análise do Projeto de Decreto Legislativo nº 312/2022, da autoria do Deputado José Mario Schreiner, que "Susta a Resolução - RDC nº 739, de 8 de agosto de 2022 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária".

A referida norma sanitária, publicada no Diário Oficial da União (DOU) de 08 de agosto de 2022, "Dispõe sobre a proibição do ingrediente ativo Carbendazim em produtos agrotóxicos no país e sobre as medidas transitórias de mitigação de riscos".

Na Câmara dos Deputados, o projeto de decreto legislativo encontra-se na Comissão de Agricultura, Pecuária, Abastecimento e Desenvolvimento Rural (CAPADR), sob a relatoria do Deputado Zé Vitor.

Ao considerar que a proposição tem como objeto resolução editada pela Anvisa, a Gerência de Monitoramento e Avaliação de Risco (GEMAR), vinculada à Gerência-Geral de Toxicologia (GGTOX), analisou o texto legislativo sob o aspecto técnico-sanitário, subsidiando o presente voto por meio da Nota Técnica nº 39/2022/SEI/GEMAR/GGTOX/DIRE3/ANVISA (2024561). Ademais, encontra-se acostado aos autos o Formulário com Contribuições Técnico-Sanitárias (2189977).

Feito breve relato, passa-se à análise.

2. **Análise**

De modo a oferecer subsídios à atuação parlamentar, cabe apresentar as razões que subsidiaram a atuação da Anvisa no caso em apreço.

A edição da Resolução - RDC nº 739/2022 concluiu o processo de reavaliação toxicológica do ingrediente ativo de agrotóxicos Carbendazim e cumpriu com a determinação judicial proferida nos autos da Ação Civil Pública nº 0051862-73.2013.4.01.3400, ajuizada pelo Ministério Público Federal, que determinou à Anvisa que procedesse, no prazo máximo de 60 (sessenta) dias, contados da intimação, ao cumprimento da tutela de urgência concedida na sua integralidade, qual seja, a conclusão da reavaliação do referido ingrediente, sob pena de multa.

Nesses termos, destaco trecho do Voto nº 237/2022/SEI/DIRE3/ANVISA (1983902), que subsidiou a decisão da Diretoria Colegiada da Anvisa pela aprovação da proposta de Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) que dispõe sobre a proibição do ingrediente ativo Carbendazim em produtos agrotóxicos no país e sobre as medidas transitórias de mitigação de riscos.

Em 09 de junho de 2022, foi proferida a última determinação para cumprimento da decisão de antecipação de tutela, determinando-se o "integral cumprimento da tutela de urgência no prazo máximo de 60 (sessenta) dias, contados da intimação deste despacho, sob pena de multa diária de R\$ 500,00 (quinhentos reais), sem prejuízo de outras medidas decorrentes do descumprimento de decisão judicial" (1929933).

Por fim, destaco a leitura da decisão judicial em comento, por meio da qual, de acordo com a conclusão do parecer de força executória, a ANVISA deve "comprovar o integral cumprimento da decisão judicial proferida, no sentido de realizar a reavaliação toxicológica do CARBENDAZIM, no prazo máximo de 60 dias, sob pena de multa diária de 500,00 (quinhentos reais)". A intimação da Procuradoria Regional da 1ª Região ocorreu em 09 de junho de 2022. Assim, se iniciou em 10 de junho 2022, o prazo de 60 dias para cumprimento da decisão.

Destaca-se que a deliberação da Agência representou a continuidade do trabalho técnico iniciado em 2019 e impulsionado pela decisão judicial, que impôs maior celeridade à conclusão do processo. Apesar da necessidade de encurtar algumas etapas, em razão da ordem judicial, manteve-se o trabalho técnico, científico, regular e diligente, que levou adiante as discussões regulatórias que importam à segurança sanitária e à saúde da população brasileira.

O tema constava da Agenda Regulatória da Agência, alinhado às reponsabilidades e competências na promoção e proteção da saúde. E, guiado pelas mesmas convicções institucionais e de saúde pública que têm pautado as decisões regulatórias, apresentou-se a conclusão da reavaliação do ingrediente ativo Carbendazim, após o devido cumprimento das etapas regulatórias necessárias.

Pontue-se o papel relevante exercido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária no processo de reavaliação de agrotóxicos, impulsionado pela análise do risco à saúde, conforme será explanado.

Os produtos agrotóxicos têm sua disciplina legal básica traçada pela Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989, que condiciona sua fabricação, comercialização e uso no Brasil à autorização administrativa prévia do Poder Público Federal. Tal autorização recebe o nome de registro, ato administrativo complexo para cuja formação concorrem entes e órgãos vinculados aos Ministérios da Saúde - MS, da Agricultura, Pecuária e Abastecimento - MAPA e do Meio Ambiente - MMA.

O registro de produtos agrotóxicos não possui prazo de validade definido. Não obstante, a legislação de regência estabelece a possibilidade de reavaliação de produtos registrados no Brasil, caso posteriormente identificados indícios de perigo à saúde e ao meio ambiente ou constatada a ineficiência agronômica de seu uso. Trata-se de regra que pode ser inferida do § 4º do art. 3º da Lei nº 7.802/1989, do art. 13 do Decreto nº 4.074/2002, bem como do art. 1º da Instrução Normativa Conjunta nº 02/2006, esta última expedida pelo Secretário de Defesa Agronômica do MAPA, pelo Presidente do Instituto Brasileiro de Meio Ambiente e Recursos Renováveis - IBAMA e pelo Diretor-Presidente da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA.

Por sua vez, a Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, que define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, prevê como competência da ANVISA, no art. 7º, "estabelecer normas e padrões sobre limites de contaminantes, resíduos tóxicos, desinfetantes, metais pesados e outros que envolvam risco à

saúde” (inciso IV) e “proibir a fabricação, a importação, o armazenamento, a distribuição e a comercialização de produtos e insumos, em caso de violação da legislação pertinente ou de risco iminente à saúde” (inciso XV); bem como, no art. 8º, caput e § 1º, “controlar e fiscalizar os produtos e serviços que envolvam risco a saúde pública”, dentre eles “alimentos, inclusive bebidas, águas envasadas, seus insumos, suas embalagens, aditivos alimentares, limites de contaminantes orgânicos, resíduos de agrotóxicos e de medicamentos veterinários” (inciso II).

Infere-se, portanto, que no atual sistema de controle de produtos agrotóxicos, a ANVISA é o ente administrativo federal ligado ao Ministério da Saúde competente para o desempenho das atividades previstas na Lei nº 7.802/89 e no Decreto nº 4.074/2002.

A reavaliação de registro de agrotóxicos encontra-se disciplinada pelo Decreto nº 4.074, de 4 de janeiro de 2002, e alterações, que regulamenta a Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989, que dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências. Compete aos Ministérios da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, Saúde e do Meio Ambiente, no âmbito de suas respectivas áreas de competências, promover a reavaliação de registro de agrotóxicos, seus componentes e afins quando surgirem indícios da ocorrência de riscos que desaconselhem o uso de produtos registrados ou quando o País for alertado nesse sentido, por organizações internacionais responsáveis pela saúde, alimentação ou meio ambiente, das quais o Brasil seja membro integrante ou signatário de acordos (Art. 20º, inciso VI).

A Lei nº 7.802, de 1989, e o Decreto nº 4.074, de 4 de janeiro de 2002, definem as características proibitivas de registro de agrotóxicos no Brasil, nas seguintes condições relacionadas à saúde humana: quando não possuírem antídoto ou tratamento eficaz no Brasil; se forem considerados teratogênicos, carcinogênicos ou mutagênicos; se provocarem distúrbios hormonais e danos ao aparelho reprodutor ou se forem mais perigosos para o homem do que demonstrado em testes com animais de laboratório.

Conforme disposto no art. 31 do Decreto nº 4.074/2002, cuja redação foi conferida pelo Decreto nº 10.833, de 7 de outubro de 2021:

Art. 31. É proibido o registro de agrotóxicos, seus componentes e afins:

I - para os quais no Brasil não se disponha de métodos para desativação de seus componentes, de modo a impedir que os seus resíduos remanescentes provoquem riscos ao meio ambiente e à saúde pública;

II - para os quais não haja antídoto ou tratamento eficaz no Brasil;

III - que apresentem evidências suficientes de que são teratogênicos, de acordo com procedimentos e estudos reconhecidos pela comunidade científica;

IV - que apresentem evidências suficientes de que são carcinogênicos, de acordo com procedimentos e estudos reconhecidos pela comunidade científica;

V - que apresentem evidências suficientes de que são mutagênicos, de acordo com procedimentos e estudos reconhecidos pela comunidade científica;

VI - que apresentem evidências suficientes de que provocam distúrbios hormonais de acordo com procedimentos e estudos reconhecidos pela comunidade científica;

VII - que apresentem evidências suficientes de que provocam danos ao aparelho reprodutor, de acordo com procedimentos e estudos reconhecidos pela comunidade científica;

VIII - que se revelem mais perigosos para a espécie humana do que os testes em laboratório e estudos científicos tenham sido capazes de demonstrar, de acordo com critérios técnicos e científicos reconhecidos pela comunidade científica; e

IX - cujas características ou cujo uso causem danos ao meio ambiente, de acordo com critérios estabelecidos em normas complementares editadas pelo órgão federal de meio

ambiente.

...

§ 3º As proibições previstas nos incisos III a VIII do caput se aplicam aos casos em que não seja possível determinar o limiar de dose que permita proceder com as demais etapas de avaliação do risco à saúde, conforme critérios estabelecidos em norma do órgão federal de saúde.

De acordo com o art. 13 do Decreto nº 4.074/2002, os agrotóxicos, seus componentes e afins que apresentarem indícios de redução de sua eficiência agronômica, alteração dos riscos à saúde humana ou ao meio ambiente poderão ser reavaliados a qualquer tempo e ter seus registros mantidos, alterados, suspensos ou cancelados.

Diferentemente de outros produtos regulados pela Anvisa, o registro de agrotóxicos no Brasil não possui previsão legal para renovação ou revalidação. Portanto, uma vez concedido, o registro de agrotóxicos possui validade indeterminada. No entanto, o conhecimento técnico-científico sobre esses produtos está em permanente evolução e, mesmo após o registro, novos aspectos e riscos podem ser identificados.

Dessa forma, o Decreto nº 4.074, de 2002, previu que os Ministérios da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), da Saúde e do Meio Ambiente, no âmbito de suas respectivas áreas de competência, devem promover a reavaliação do registro de agrotóxicos quando organizações internacionais responsáveis pela saúde, alimentação ou meio ambiente das quais o Brasil seja membro integrante ou signatário de acordos e convênios alertarem para riscos ou desaconselharem o uso de agrotóxicos, seus componentes e afins ou quando surgirem indícios da ocorrência de riscos que desaconselhem o uso de produtos registrados.

Os procedimentos gerais para fins de reavaliação agronômica, toxicológica ou ambiental dos agrotóxicos, seus componentes e afins foram estabelecidos pela Instrução Normativa Conjunta (INC) nº 2, de 27 de setembro de 2006, publicada pelos três órgãos envolvidos na regulamentação de agrotóxicos no Brasil, o Mapa (Secretaria de Defesa Agropecuária), a Anvisa e o Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (Ibama). Nessa norma, foram definidas as situações em que devem ser efetuadas as reavaliações de agrotóxicos no Brasil.

Além dos alertas de organizações internacionais previstos na Lei e no Decreto acima mencionados, as reavaliações de agrotóxicos podem decorrer de iniciativa da própria Anvisa ou quando for apresentada à Agência fundamentação técnico-científica devidamente embasada que indique o possível enquadramento do ingrediente ativo de agrotóxico nos critérios proibitivos de registro ou em outros com potencial risco à saúde humana.

No âmbito da Anvisa, a RDC nº 294, de 29 de julho de 2019, estabelece os critérios para avaliação e classificação toxicológica, priorização da análise de produtos e de comparação da ação toxicológica de agrotóxicos. A RDC nº 294, de 2019, esclarece que o pedido de avaliação toxicológica será indeferido 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 embrionário ou neonatal, de dano ao aparelho reprodutor ou de distúrbios hormonais e não for possível determinar um limiar de dose para algum desses desfechos que permita proceder com as demais etapas da avaliação do risco.

Diante deste arcabouço legal, observa-se que é prerrogativa exclusiva da Anvisa a reavaliação de agrotóxicos para os aspectos relacionados à saúde humana, o que fundamenta e legitima a atuação desta Agência na condução do processo de reavaliação do ingrediente ativo Carbendazim.

No que se refere especificamente ao Cabendazim, a Anvisa, no âmbito de sua competência legal e com vistas a proteger a saúde da população, procedeu à reavaliação toxicológica, com minuciosa análise técnico-científica de diversos estudos, dados e informações disponíveis, bem como houve a realização de consulta pública.

A reavaliação toxicológica concluiu que este ingrediente ativo deve ser classificado, de acordo com a RDC nº 294/2019, como presumidamente mutagênico para células germinativas de seres humanos (Categoria 1B), presumidamente carcinogênico para humanos (Categoria 1B) e presumidamente tóxico para reprodução em humanos (Categoria 1B), sendo necessária a proibição da sua produção, importação, exportação, comercialização e uso no Brasil.

Importante esclarecer que as evidências disponíveis até o momento demonstram que, embora o Carbendazim tenha sido classificado como presumidamente carcinogênico, foi possível determinar um limiar adequado para proteção da saúde da população para este desfecho e, portanto, de acordo com os critérios técnicos da RDC nº 294, de 2019, este ingrediente ativo não deve ser enquadrado nos critérios proibitivos de registro quanto à carcinogenicidade. Já em relação às suas características mutagênicas para células germinativas de seres humanos e tóxica para a fisiologia reprodutiva e para o desenvolvimento embrionário e neonatal, não foi possível determinar limiar capaz de garantir a proteção adequada à saúde da população, o que configura critérios proibitivos de registro, conforme RDC nº 294, de 2019.

Conforme detalhadamente exposto em manifestação da área técnica da Anvisa, essas conclusões decorrem dos resultados positivos de estudos de mutagenicidade *in vivo* em células germinativas de mamíferos, que levam à classificação do Carbendazim como presumidamente mutagênico para células germinativas humanas (Categoria 1B). Além disso, há evidência suficiente em animais experimentais de que o produto causa efeito adverso sobre a fisiologia reprodutiva e sobre o desenvolvimento embrionário e neonatal de seres humanos, que resultam na classificação do Carbendazim como presumidamente possuir potencial de causar toxicidade reprodutiva para seres humanos (Categoria 1B). Ambos os desfechos toxicológicos e as respectivas categorias de classificação demandam a necessidade de proibição do registro de produtos à base deste ingrediente ativo, conforme determinado pela Lei nº 7.802, de 1989, pelo Decreto nº 4.074, de 2002, e pela RDC nº 294, de 2019, visto que condicionam a concessão de registro nessas categorias exclusivamente quando for possível determinar um limiar de dose que permita proceder com as demais etapas da avaliação do risco.

Assim, com base nas evidências atualmente disponíveis, concluiu a análise técnica que o Carbendazim é um agente aneugênico e que não há evidência que permita estimar adequadamente uma dose *in vivo* em que não se espera a ocorrência de danos cromossômicos às células germinativas em humanos. Ou seja, não é possível definir um limiar de dose adequado que seja capaz de prevenir a ocorrência dos efeitos aneugênicos induzidos pelo Carbendazim em células germinativas. Com relação à fisiologia reprodutiva, o Carbendazim produziu efeitos adversos por meio do mecanismo de aneugênese nos oócitos e espermatozoides, além de outros efeitos testiculares diretos decorrentes da inibição da polimerização dos microtúbulos. Ainda, não há evidências que permitam estimar uma dose segura *in vivo* em que não se espere a ocorrência desses danos cromossômicos às células germinativas em humanos; e, principalmente, não há evidências que permitam estimar uma dose segura *in vivo* em que não se espere a ocorrência desses efeitos sobre a fisiologia reprodutiva, os quais já foram verificados na menor dose testada, que foi 500 vezes inferior ao nível mais baixo de efeito adverso observado, definido para aneugenicidade em células germinativas. Assim, também não é possível definir um limiar de dose capaz de impedir a

ocorrência dos efeitos sobre a fisiologia reprodutiva induzidos pelo Carbendazim.

Com relação aos efeitos sobre o desenvolvimento, concluiu a análise técnica que o Carbendazim induziu as quatro manifestações da toxicidade para o desenvolvimento: 1) mortes, 2) anomalias estruturais, 3) alterações no crescimento e 4) déficits funcionais. De acordo com a Gerência-Geral de Toxicologia (GGTOX), há indícios de que exposições únicas em dias específicos do período de organogênese já podem causar perdas pós-implantação e malformações graves em doses similares às que causaram esses efeitos após administração durante todo o período de organogênese. Além disso, a dinâmica dos microtúbulos regula as funções celulares no endométrio que o tornam receptivo ao embrião, cruciais durante a implantação embrionária. Como na menor dose testada já houve aumento significativo nas perdas pré-implantação em coelhos, não foi possível estabelecer um nível mais baixo de efeito adverso observado para os efeitos do Carbendazim no desenvolvimento, que foram identificados em doses bastante inferiores ao nível mais baixo de efeito adverso observado aneugênico em células somáticas. Isso indica que, além da maior susceptibilidade do organismo em desenvolvimento em relação a adultos, outros mecanismos relacionados à despolimerização dos microtúbulos (efeitos na migração e diferenciação celulares) podem estar atuando.

Adicionalmente, destacou a GGTOX que foram observadas diferenças relevantes entre as espécies, com doses 30 vezes inferiores em ratos do que em camundongos sendo suficientes para causar efeitos similares, quando o fator de segurança padrão para extrapolação interespecie é de 10 vezes. Os efeitos entre as espécies variaram, de forma que, com o conhecimento atualmente disponível, não é possível explicar o porquê dessas diferenças ou quais efeitos poderiam ser induzidos em seres humanos após exposição a esse ingrediente ativo. Logo, também não foi possível definir um limiar de dose seguro para os efeitos adversos do Carbendazim sobre o desenvolvimento embrionário e neonatal.

Além de ser **classificado em categorias toxicológicas proibitivas de registro pela indução de mutagenicidade e toxicidade reprodutiva sem a possibilidade de determinação de limiar que adequadamente proteja a população humana exposta**, o Carbendazim foi classificado como presumidamente carcinogênico para humanos (Categoria 1B). Para este desfecho, foi possível determinar um limiar de dose adequado para proteção da saúde da população. Assim, foi determinada como dose de referência humana para esse desfecho o valor de 0,0225 mg/kg p.c./dia, abaixo do qual não se espera nem mesmo a ocorrência de efeitos tóxicos pré-neoplásicos ou aneugênese em células somáticas, que é o mecanismo provável de carcinogenicidade para esse ingrediente ativo.

Conforme informado pela GGTOX, o Carbendazim também foi classificado na Categoria 1 quanto à toxicidade a órgão-alvo específico após exposição única, pois leva a dano testicular (azoospermia e degeneração celular) em doses ≥ 50 mg/kg, e na Categoria 2 quanto à toxicidade a órgão-alvo específico após exposição repetida, com base na toxicidade hepática em doses ≥ 16 mg/kg p.c./dia. Foi identificado, ainda, que duas impurezas possuem importância toxicológica, a aminohidroxifenazina (AHP) e a diaminofenazina (DAP), devido a suas ações mutagênicas e, portanto, elas devem ser limitadas nos produtos técnicos às concentrações de 0,0005 g/kg e de 0,0006 g/kg, respectivamente.

Por fim, concluiu a análise técnica que, a partir dos usos aprovados de Carbendazim, **há dados que comprovam existir potencial relevante de exposição pela via dietética (consumo de alimentos e ingestão de água), ocupacional (operadores e trabalhadores) e de residentes e transeuntes.**

Portanto, ante a todas as evidências, concluiu a área técnica que o Carbendazim

possui impurezas toxicologicamente relevantes e deve ser classificado nas seguintes categorias toxicológicas: i) Categoria 1, quanto à toxicidade a órgão-alvo por exposição única; ii) Categoria 2, quanto à toxicidade a órgão-alvo por exposição repetida; e iii) Categoria 1B, quanto à mutagenicidade, carcinogenicidade e toxicidade reprodutiva. Desta forma, e por não ser possível estabelecer limiar seguro para mutagenicidade e toxicidade reprodutiva, sugere a área técnica que o Carbendazim seja proibido como ingrediente ativo de agrotóxicos no Brasil.

Cabe mencionar que a Agência oportunizou a participação da sociedade no processo de elaboração da Resolução - RDC nº 739/2022, por meio da Consulta Pública nº 1.099, de 2022. Durante o período de consulta, foram apresentadas 78 contribuições, devidamente analisadas pela área técnica, das quais 76 foram oriundas de pessoas físicas e 12 de pessoas jurídicas. Por seguimento de representação, foram recebidas mais contribuições de participantes na categoria de "outros profissionais" (33 participantes), seguida da categoria de "pesquisador ou membro da comunidade científica" (17 participantes) e da categoria de "cidadão ou consumidor" (16 participantes).

O prazo reduzido para envio de contribuições, qual seja, 15 dias, deveu-se à necessidade de cumprimento da ordem judicial proferida no âmbito da Ação Civil Pública nº 0051862-73.2013.4.01.3400.

Ademais, foram também formuladas diligências ao Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (Embrapa), Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (Ibama) e Ministério da Saúde.

Em resposta, o MAPA encaminhou manifestação técnica, no dia 21 de junho de 2022, com seu posicionamento sobre os questionamentos. Acerca das alternativas de produtos não-químicos para o controle das pragas combatidas com o uso do Carbendazim, o MAPA elencou uma série de outras técnicas consideradas importantes dentro do manejo integrado de pragas. Para a indicação de aplicação foliar, **o MAPA informou que existe quantidade significativa de ingredientes ativos de origem química e biológica como alternativa ao uso de Carbendazim** nas culturas do algodão, cevada, citros, feijão, maçã, milho, soja e trigo. No caso de tratamento de sementes, o MAPA informou que, para tratamento de sementes de algodão e feijão, só não foram identificadas alternativas de produtos registrados para uma espécie de fungo específica (*Colletotrichum truncatum*), mas, esclareceu que existem produtos registrados para tratamento de *C. truncatum* em sementes de soja, que eventualmente poderia ter o uso estendido. Para tratamento de sementes de soja, foram identificados produtos alternativos para todos os patógenos. O MAPA não apresentou estimativas sobre as possíveis perdas de produtividade e de qualidade na produção agrícola com a descontinuação de uso do Carbendazim. Também informou não esperar desabastecimento de qualquer produto agrícola em decorrência da descontinuação do uso do Carbendazim, mas, indicou que pode haver um aumento nos custos do tratamento fitossanitário, que pode ser repassado aos consumidores, com maior impacto para o feijão, pois a produção é direcionada principalmente para o mercado doméstico. Em conclusão, aquele Ministério ressaltou a importância da manutenção do Carbendazim, especialmente para o tratamento de sementes. Importante destacar que as contribuições recebidas do MAPA foram de grande relevância para a realização de uma descontinuação progressiva, essencial para o gerenciamento do risco identificado para que sejam consideradas as culturas e usos mais impactados.

Por oportuno, cumpre ressaltar que os prazos de descontinuidade do referido ingrediente ativo, dispostos na RDC nº 739/2022, foram os sugeridos pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) na ocasião da elaboração da proposta

normativa, conforme verificado na instrução do processo regulatório que tratou da reavaliação toxicológica do Carbendazim.

O IBAMA enviou respostas aos questionamentos da Anvisa por meio do Ofício 159/2022/DIQUA, que encaminhou a Informação Técnica nº 3/2002-CGasq/Diqua. De acordo com o IBAMA, o Carbendazim é classificado como **altamente tóxico para organismos aquáticos (microcrustáceos e peixe) e altamente persistente no meio ambiente**. Foram apresentados dados de um projeto piloto de monitoramento de agrotóxicos em matrizes ambientais que reforçam a preocupação dos achados da reavaliação sobre a contaminação da água por resíduos de Carbendazim. O IBAMA considera que a opção de menor impacto do ponto de vista ambiental para a destinação dos produtos formulados à base de Carbendazim seria o uso dos estoques até o seu completo esgotamento, uma vez que o descarte dos produtos exige a desativação por incineração, a qual, se não realizada de forma adequada, pode levar à liberação no meio ambiente de compostos tóxicos como dioxinas, furanos e produtos de combustão incompleta. Esclareceu, ainda, que essa desativação precisa ser feita em condições rigorosas de controle, por empresas legalmente registradas e licenciadas para tal procedimento. O IBAMA também informou que não é possível estabelecer medidas de gerenciamento ou mitigação do risco ambiental para o Carbendazim. As informações apresentadas pelo IBAMA foram úteis para o estabelecimento do plano de descontinuação do Carbendazim, no que diz respeito à destinação mais adequada dos produtos formulados, uma vez que, para esse aspecto, **o IBAMA considera o esgotamento dos estoques como a opção de menor impacto ambiental**.

As manifestações colhidas permitiram, assim, estabelecer o prazo de descontinuação do fungicida sob análise, de forma escalonada.

No processo de reavaliação toxicológica de ingredientes ativos de agrotóxicos no âmbito da Anvisa, inclui-se também a etapa de busca sistematizada da literatura científica. A seleção das referências relevantes leva em consideração os aspectos toxicológicos abordados na reavaliação de ingredientes ativos de agrotóxicos, bem como a relevância dos estudos no contexto regulatório. Com relação à exposição humana, a busca sistemática encontrou 10 referências e a seleção dos revisores internos identificou oito artigos relevantes para análise, principalmente estudos de resíduos em culturas alimentares e um estudo de intoxicação humana. Para toxicidade reprodutiva e desregulação endócrina, a busca sistematizada encontrou 65 referências e 59 foram consideradas relevantes para análise. Ainda, a busca sistematizada encontrou 95 referências contendo informações sobre carcinogenicidade e 78 foram consideradas relevantes para análise, dentre elas estudos *in vitro* e *in vivo* específicos de mutagenicidade, estudos de citotoxicidade e genotoxicidade geral, estudos mecanísticos e estudos envolvendo células germinativas. A busca sistematizada também obteve 16 referências contendo informações sobre carcinogenicidade e oito foram consideradas relevantes para análise, sendo sete artigos envolvendo estudos em animais e um artigo com estudo *in vitro*. Para outros desfechos toxicológicos, 11 referências foram encontradas, sendo sete artigos relevantes e outros quatro descartados. Com relação à busca de documentos em agências reguladoras e outras instituições internacionais, foram encontrados 46 documentos da Autoridade Australiana de Pesticidas e Medicamentos Veterinários (*Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority - APVMA*), Agência Europeia de Químicos (*European Chemicals Agency - ECHA*), Autoridade Europeia para Segurança Alimentar (*European Food Safety Authority - EFSA*), *Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues* (Comitê de Especialistas FAO/OMS sobre Resíduos de Agrotóxicos - JMPR), Agência Canadense de Regulamentação de Agrotóxicos (*Health Canada Pest Management Regulatory Agency - PMRA*) e Agência de Proteção Ambiental Americana (*United States Environmental Protection Agency -*

USEPA). Além dos documentos obtidos na busca sistematizada, também foram incluídas nas análises de reavaliação toxicológica do Carbendazim as referências encontradas nos relatórios das autoridades regulatórias internacionais, os estudos apresentados pelas empresas registrantes e outras referências necessárias para subsidiar as discussões sobre os aspectos toxicológicos avaliados.

No tocante ao contexto internacional, o Carbendazim não é registrado no Canadá e nos Estados Unidos para uso em culturas alimentares, tendo as agências regulatórias desses dois países concluído em reavaliação recente que **o Carbendazim é mutagênico, carcinogênico, promove degeneração testicular e é tóxico para o desenvolvimento embrionário** (aumento de reabsorções e redução de implantações), e determinado doses de referência para avaliação de risco de agrotóxicos à base desse Ingrediente Ativo. Na Europa, o uso de Carbendazim não é aprovado. Em 2015, o Carbendazim foi incluído na lista de agrotóxicos candidatos para substituição por preencher critérios proibitivos de registro da legislação europeia, sendo classificado na Categoria 1B para toxicidade reprodutiva, e atualmente, também está classificado na Categoria 1B para mutagenicidade. Esses dois aspectos toxicológicos são proibitivos de registro na Europa.

As conclusões do processo de reavaliação do Carbendazim no Brasil estão alinhadas às conclusões das agências reguladoras internacionais. Porém, cada país possui legislação específica sobre como conduzir as medidas de restrição necessárias após se detectar perigos e riscos relacionados aos desfechos toxicológicos encontrados para uma determinada substância utilizada como agrotóxico. A legislação brasileira é mais próxima da legislação europeia por possuir impedimentos legais de utilização como agrotóxicos de substâncias que revelem características teratogênicas, carcinogênicas ou mutagênicas, que provoquem distúrbios hormonais, danos ao aparelho reprodutor, que se revelem mais perigosos para o homem do que os testes de laboratório com animais tenham podido demonstrar, segundo critérios técnicos e científicos atualizados.

Ressalte-se, por fim, que a atuação da Agência esteve adstrita à seara de suas competências legais, com observância à legislação pertinente e ao rito regulatório, no exercício da função institucional voltada à proteção da saúde, assim, não se entende adequada a sustação da Resolução - RDC nº 739, de 8 de agosto de 2022.

São essas as contribuições pautadas na análise técnico-sanitária que submeto à consideração do Congresso Nacional, com o intuito de subsidiar a atuação legislativa no que concerne a matéria afeta à vigilância sanitária, permanecendo à disposição para qualquer esclarecimento que se faça necessário.

3. Voto

Ante todo o exposto, considerando que o processo de reavaliação toxicológica do ingrediente ativo de agrotóxicos Cabendazim seguiu o rito regulatório preconizado, bem como a determinação judicial proferida nos autos da Ação Civil Pública nº 0051862-73.2013.4.01.3400, apresento manifestação com contribuições técnico-sanitárias, contendo as razões que ensejaram na aprovação da Resolução - RDC nº 739, de 8 de agosto de 2022, pela Diretoria Colegiada da Anvisa, de modo a contribuir com os trabalhos legislativos para análise do Projeto de Decreto Legislativo nº 312/2022.



Documento assinado eletronicamente por **Alex Machado Campos, Diretor**, em 22/12/2022, às 14:32, 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.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site

<https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **2190152** e o código CRC **E7554383**.

Referência: Processo nº 25351.921910/2022-92

SEI nº 2190152