

**NOTA TÉCNICA Nº 5/2022/SEI/GGTOX/DIRE3/ANVISA****Nota Técnica Preliminar de Reavaliação do Carbendazim para Consulta Pública**

Apresenta as conclusões da reavaliação do Carbendazim após a análise técnica dos desfechos toxicológicos que motivaram sua reavaliação (mutagenicidade, carcinogenicidade, toxicidade para o desenvolvimento e toxicidade reprodutiva) e dos demais aspectos considerados relevantes, conforme disposto no edital nº 01, de 19 de dezembro de 2019.

**RESUMO**

A Anvisa reavaliou o ingrediente ativo Carbendazim e concluiu pela proibição da produção, da importação, da exportação, da comercialização e/ou do uso desse IA no Brasil. Essa conclusão decorre da classificação do Carbendazim como presumidamente mutagênico para células germinativas humanas (Categoria 1B) e presumidamente tóxico para a reprodução para humanos pela sua ação sobre a fisiologia reprodutiva e sobre o desenvolvimento embrionário e neonatal (Categoria 1B), desfechos toxicológicos que ensejam a necessidade de proibição do registro, conforme determinado Lei nº 7.802/1989 e pelo Decreto nº 4.074/2002, quando não é possível determinar um limiar de dose seguro para a exposição humana. O Decreto nº 10.833/2021 e a RDC nº 294/2019 condiciona a permissão de registro nessas categorias exclusivamente quando for possível determinar um limiar de dose que permita proceder com as demais etapas da avaliação do risco. Contudo, conclui-se com base no peso das evidências atualmente disponíveis, que o CBZ 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. Isto é, não é possível definir um limiar de dose adequado que seja capaz de prevenir a ocorrência dos efeitos aneugênicos induzidos pelo CBZ em células germinativas. Com relação à fisiologia reprodutiva, o CBZ 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 espera a ocorrência desses danos cromossômicos às células germinativas em humanos; e, principalmente, que não há evidências que permitam estimar uma dose segura *in vivo* em que não se espera a ocorrência desses efeitos sobre a fisiologia reprodutiva, os quais já foram verificados na menor dose testada, que foi 500 vezes inferior ao LOAEL definido para aneugenicidade em células germinativas. Logo, também não é possível definir um limiar de dose capaz de impedir a ocorrência dos efeitos sobre a fisiologia reprodutiva induzidos pelo CBZ. Com relação aos efeitos sobre o desenvolvimento, o CBZ induziu as quatro manifestações da toxicidade para o desenvolvimento: 1) mortes, 2) anomalias estruturais, 3) alterações no crescimento e 4) déficits funcionais. 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 também 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, não foi possível estabelecer um NOAEL para os efeitos do CBZ no desenvolvimento, que foram identificados em doses bastante inferiores ao NOAEL 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, 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 IA. Logo, também não é possível definir um limiar de dose seguro para os efeitos adversos do CBZ 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 CBZ 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 IA. 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  $\geq 50$  mg/kg, e na Categoria 2 quanto à toxicidade a órgão-alvo específico após exposição repetida, com base na toxicidade hepática doses  $\geq 16$  mg/kg p.c./dia. A partir dos usos aprovados de CBZ, verificou-se que existe potencial relevante de exposição pela via dietética (consumo de alimentos e ingestão de água), ocupacional (operadores e trabalhadores) e de residentes e transeuntes. Diante das conclusões deste parecer sobre a mutagenicidade e a toxicidade reprodutiva associadas ao CBZ, características toxicológicas proibitivas de registro, considera-se que a exposição a esse IA é relevante e pode colocar em risco a saúde da população brasileira. 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. Conclui-se que o CBZ possui impurezas toxicologicamente relevantes e deve ser classificado nas seguintes categorias relativas à classificação toxicológica: Categoria 1 quanto à toxicidade a órgão-alvo por exposição aguda; Categoria 2 quanto à toxicidade a órgão-alvo por exposição repetida; Categoria 1B quanto à mutagenicidade, carcinogenicidade e toxicidade reprodutiva. Por não ser possível estabelecer limiar seguro para mutagenicidade e toxicidade reprodutiva, o Carbendazim deve ser proibido como ingrediente ativo de agrotóxicos no Brasil.

**SIGLAS E ABREVIATURAS**

Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AHP: Aminohidroxifenazina

AOP: *Adverse Outcome Pathway* (Via de Efeito Adverso)

APMVA: *Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority* (Autoridade Australiana de Pesticidas e Medicina Veterinária).

CBZ: Carbendazim

DAP: Diaminofenazina

ECHA: *European Chemicals Agency* (Agência Europeia de Químicos)

EFSA: *European Food Safety Authority* (Autoridade Europeia para Segurança dos Alimentos)

EPI: Equipamento de proteção individual

FT: Força-tarefa

IA: Ingrediente ativo

JMPR: *Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues* (Comitê de Especialistas FAO/OMS sobre Resíduos de Agrotóxicos)

LMR: Limite máximo de resíduos

LOAEL: *Lowest Observed Adverse Effect Level* (Nível mais Baixo de Efeito Adverso Observado)

MAPA: Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

MOA: Modo de ação

NOAEL: *No Observed Adverse Effect Level* (Nível de Efeito Adverso não Observado)

PARA: Programa de avaliação de resíduos em alimentos

PMRA: *Health Canada's Pest Management Regulatory Agency* (Agência Reguladora de Controle de Pragas Canadense)

SINAN: Sistema de Informação de Agravos de Notificação

TGI: Trato gastrointestinal

TM: Tiofanato-metílico

TR: Toxicidade reprodutiva

UF: Unidades Federativas

USEPA: *United States Environmental Protection Agency* (Agência de Proteção Ambiental Americana)

VMP: Valor máximo permitido

## 1. RELATÓRIO

A reavaliação toxicológica do ingrediente ativo (IA) Carbendazim (CBZ) foi instituída por meio do Edital nº 01, de 19 de dezembro de 2019, em razão das suspeitas de mutagenicidade, de carcinogenicidade, de toxicidade reprodutiva e de toxicidade para o desenvolvimento.

O escopo da reavaliação do CBZ incluiu, conforme elencado no documento preparatório do início da reavaliação, a caracterização da sua identidade e propriedades físico-químicas e análise de suas impurezas e de seus produtos de degradação; detalhamento da exposição humana dietética (pelo consumo de água e alimentos), ocupacional e de residentes e transeuntes; caracterização e classificação da sua toxicocinética, toxicidade aguda e toxicidade relacionada a desfechos não proibitivos de registro; e avaliação dos efeitos à saúde para os critérios proibitivos de registro com conclusão sobre o seu potencial mutagênico, carcinogênico e de toxicidade reprodutiva e para o desenvolvimento.

A reavaliação do CBZ seguiu as determinações estabelecidas na RDC nº 221, de 28 de março de 2018. Conforme determinado na primeira reunião de reavaliação desse IA, em 27 de janeiro de 2020, a Anvisa recebeu das empresas registrantes, após o prazo de 180 dias, os documentos necessários para dar início à avaliação toxicológica. Paralelamente ao prazo concedido às empresas para a entrega dos documentos, a Anvisa realizou a busca sistematizada das referências bibliográficas na literatura científica e a seleção dessas referências, de acordo com o escopo da reavaliação.

Durante a análise toxicológica do CBZ, foram elaborados sete pareceres específicos sobre os aspectos relevantes incluídos no escopo dessa reavaliação. Nesses pareceres, foram incluídas discussões aprofundadas sobre as referências da literatura científica selecionadas após a busca sistematizada, sobre os relatórios e estudos encaminhados pelas empresas registrantes e pela Força Tarefa (FT) do CBZ e sobre as conclusões de organismos regulatórios internacionais. Nesses pareceres, também foram incluídas as conclusões e encaminhamentos da reavaliação do CBZ sobre os tópicos específicos estudados.

Destaca-se que está em curso a decisão judicial da 6ª Vara Regional Federal/DF, de 31 de julho de 2019, referente à Ação Civil Pública nº 0051862-73.2013.4.01.3400, ajuizada pelo Ministério Público Federal (MPF), que defere em parte o pedido de tutela de urgência para determinar à ANVISA que realize a reavaliação toxicológica do CBZ. Entretanto, ressalta-se que a reavaliação toxicológica de agrotóxicos envolve a análise de uma grande quantidade de informações e é essencial que seja extremamente detalhada e aprofundada, uma vez que as conclusões têm impacto relevante na proteção da saúde da população brasileira. Assim, prazos determinados judicialmente podem não ser compatíveis e coerentes com a necessidade de uma análise adequada sobre os impactos à saúde do uso de agrotóxicos. Logo, considerando a essencialidade de uma análise aprofundada para o CBZ, os pareceres de reavaliação foram elaborados visando excelência na argumentação sobre os seus aspectos toxicológicos.

Como etapa essencial da reavaliação, determinada no Artigo 3º, Inciso V, da RDC nº 221/2018, esta Nota Técnica Preliminar reúne os resultados da avaliação do peso das evidências para todas as análises realizadas e visa a resumir as conclusões da reavaliação do CBZ, além de propor minuta de RDC para Consulta Pública com as recomendações para a proteção da saúde da população brasileira.

## 2. BUSCA SISTEMATIZADA E SELEÇÃO DE REFERÊNCIAS DETALHADAS NO PARECER Nº 07/2021 (ANEXO 1 – SEI Nº 1451178).

A reavaliação permite que ingredientes ativos de agrotóxicos com indícios de características impeditivas de registro sejam revistos à luz do conhecimento atual, de forma a garantir que alterações ou cancelamento de registro possam ser realizados, caso se conclua pela inaceitabilidade dos riscos à saúde. Para alcançar essa conclusão, é necessária a avaliação de todas as evidências disponíveis sobre os aspectos toxicológicos do ingrediente ativo. Por isso, o processo de reavaliação toxicológica de ingredientes ativos de agrotóxicos no âmbito da Anvisa inclui a etapa de busca sistematizada da literatura científica.

A busca sistematizada das referências foi realizada por terceiro por meio de Ordem de Serviço nº 001/2020 que especificou o seu formato e critérios. A busca foi seguida de seleção das referências relevantes, que leva em consideração os aspectos toxicológicos abordados na reavaliação de ingredientes ativos de agrotóxicos, bem como a relevância dos estudos no contexto regulatório. A estratégia de busca nas bases de dados, bem como os resultados com todas as referências encontradas foram detalhadamente descritos no Parecer nº 07/2021 (Anexo 1 – SEI nº 1451178).

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, no total, 46 documentos das seguintes autoridades internacionais: Autoridade Australiana de Pesticidas e Medicamentos Veterinários (*Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority – APVMA*), da Agência Europeia de Químicos (*European Chemicals Agency – ECHA*), da Autoridade Europeia para Segurança Alimentar (*European Food Safety Authority – EFSA*), do Comitê de Especialistas FAO/OMS sobre Resíduos de Agrotóxicos (*Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues – JMPR*), Agência Canadense de Regulamentação de Agrotóxicos (*Health Canada Pest Management Regulatory Agency – PMRA*) e da Agência de Proteção Ambiental Americana (*United States Environmental Protection Agency – USEPA*).

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

É relevante mencionar que os aspectos toxicológicos que se enquadram em critérios de proibitivos de registro são detalhadamente avaliados e uma grande quantidade de estudos é utilizada para subsidiar as conclusões dos pareceres. Assim, para a avaliação desses desfechos, foram utilizados estudos perfazendo um total de: 59 para mutagenicidade, 13 para carcinogenicidade, 29 para toxicidade sobre o desenvolvimento e 48 para toxicidade sobre a fisiologia reprodutiva. Vale ressaltar que alguns estudos são utilizados predominantemente para um desses desfechos e, portanto, a análise é incluída em apenas um parecer. Entretanto, várias dessas evidências também subsidiam as discussões de outros desfechos. Por outro lado, alguns estudos avaliam detalhadamente mais de um desfecho e, nesses casos, a análise do estudo é incluída em mais de um parecer.

### 3. CONTEXTUALIZAÇÃO

#### 3.1. Características do CBZ

O CBZ é um fungicida sistêmico de amplo espectro, pertencente à classe dos benzimidazóis, cuja ação pesticida decorre da inibição da polimerização de  $\beta$ -tubulina, o que impede a formação adequada do fuso acromático e, conseqüentemente, prejudica o processo de divisão celular. O CBZ é um metabólito do fungicida Tiofanato-metílico (TM), o qual também possui registro no Brasil; e do composto Benomil, cujo uso foi proibido no país.

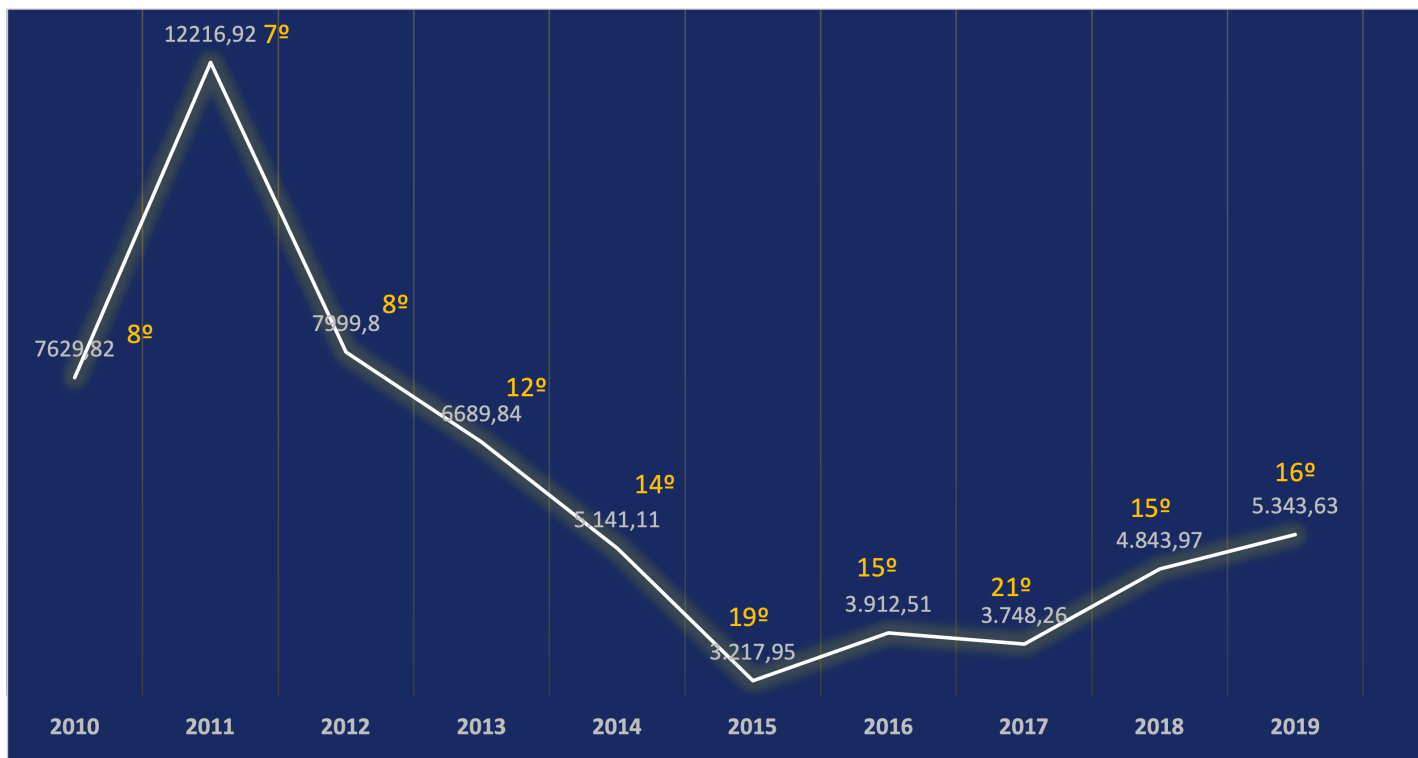
#### 3.2. Usos atualmente aprovados para produtos à base de CBZ

No Brasil, o CBZ tem o uso agrícola aprovado para a modalidade foliar nas culturas de algodão, cevada, citros, feijão, maçã, milho, soja e trigo e para a aplicação em sementes nas culturas de algodão, arroz, feijão, milho e soja. Ainda, é aprovado o uso não agrícola como preservante de madeira. Seu uso como domissanitário não é permitido.

#### 3.3. Situação Nacional do CBZ

Existem 38 produtos formulados e 29 produtos técnicos à base de CBZ com registro ativo no Brasil e um total de 24 empresas detentoras de registros de produtos formulados e técnicos (dados extraídos do Agprofit em 24 de setembro de 2021).

O CBZ é bastante comercializado no Brasil. A Figura 1 apresenta a progressão da quantidade de toneladas comercializadas de produtos formulados à base de CBZ de 2010 a 2019 (dados extraídos do portal do Ibama em 17 de maio de 2021). Verifica-se que houve tendência de redução do uso desse ingrediente ativo de 2011 a 2015, com pouca variação a partir de 2015 e leve aumento nos anos de 2018 e 2019. Essa tendência de redução no uso também pode ser observada pela queda na posição de comercialização de CBZ em relação aos demais ingredientes ativos (números em amarelo na Figura 1), com o CBZ passando a não figurar entre os dez agrotóxicos mais comercializados a partir de 2013 (o *ranking* conta com cerca de 90 IAs). Entretanto, verifica-se que o CBZ continua a ocupar posição de comercialização relevante, consistentemente entre os 20 agrotóxicos mais comercializados.



**Figura 1.** Em branco, toneladas de produtos formulados à base de Carbendazim (CBZ) comercializadas entre os anos de 2010 e 2019 e, em amarelo, posição do CBZ no ranking de toneladas de ingredientes ativos de agrotóxicos comercializadas entre os anos de 2010 e 2019. Fonte: Ibama – Relatório de comercialização de agrotóxicos.

#### 3.4. Situação Internacional do CBZ

O CBZ não é registrado no Canadá e nos Estados Unidos para uso em culturas alimentares (PMRA, 2019; USEPA, 2020). Porém, em reavaliações recentes, as agências regulatórias desses dois países concluíram que o CBZ é mutagênico, carcinogênico, promove degeneração testicular e é tóxico para o desenvolvimento (aumento de reabsorções e redução de implantações). A USEPA (2020) e a PMRA (2019) determinaram doses de referência para avaliação de risco de agrotóxicos para esse IA, pois ele é produto de degradação do TM, agrotóxico com uso aprovado nesses países.

Na Europa, o uso de CBZ não é aprovado (UE, 2021). Em 2015, o CBZ 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 (UE, 2015). Atualmente, o CBZ também está classificado na Categoria 1B para mutagenicidade. Esses dois aspectos toxicológicos são proibitivos de registro na Europa (UE, 2021).

A APVMA (2012), em sua última reavaliação, concluiu que o CBZ causa malformações congênitas e infertilidade masculina irreversível e recomendou a inclusão na bula de frases alertando sobre esses perigos. Como a agência australiana não possui critérios proibitivos de registro, alguns usos aprovados para o CBZ foram mantidos mesmo após essas conclusões. Entretanto, houve descontinuação para os usos em que foi identificado risco inaceitável à saúde humana (pré-colheita e pós-colheita em uvas, corcubitáceas, melões, frutas cítricas, maçã, manga, pomóideas e frutas de caroço, rosas, turfa e trevos) e para os usos em que não havia dados suficientes para adequada avaliação de risco (banana, morango, pastos, gengibre e cana-de-açúcar).

#### 4. CONCLUSÃO DA ANVISA SOBRE OS EFEITOS À SAÚDE CAUSADOS PELO CBZ

##### 4.1. Impurezas, produtos de degradação e definição de resíduos para o CBZ detalhadas no Parecer nº 06/2021 (Anexo 2 – SEI nº 1437066).

Além de ser registrado no Brasil como IA, o CBZ é metabólito do fungicida TM, o qual também possui registro no Brasil, e do composto Benomil, cujo uso foi proibido no país. A aminohidroxifenazina (AHP) e a Diaminofenazina (DAP) são duas impurezas toxicologicamente relevante para os produtos à base de CBZ, devido às suas ações mutagênicas. Portanto, elas devem ser limitadas nos produtos técnicos às concentrações de 0,0005 g/kg e de 0,0006 g/kg, respectivamente.

Com relação às propriedades físico-químicas, esse IA apresenta baixa solubilidade em água, baixa volatilidade, moderada lipossolubilidade e alta estabilidade no ambiente, a qual é afetada por aumento no pH e temperatura.

A principal via de exposição da população ao CBZ é por meio da ingestão de resíduos em culturas alimentares, sendo mantida a atual definição de resíduo prevista na monografia desse IA como a quantidade total de CBZ, em alinhamento às definições de resíduos das principais agências reguladoras internacionais.

##### 4.2. Exposição humana ao CBZ detalhadas no Parecer nº 03/2021 (Anexo 3 – SEI nº 1392941).

A partir dos usos aprovados de CBZ, verificou-se potencial exposição pela via dietética (consumo de alimentos e ingestão de água), ocupacional (operadores e trabalhadores) e de residentes e transeuntes. Com base nos dados de monitoramento em água e alimentos, nos relatórios das principais agências reguladoras de agrotóxicos e nos estudos obtidos na busca sistemática, concluiu-se que há um potencial relevante de exposição humana dietética, por meio do consumo de alimentos e ingestão de água, e ocupacional, para residentes e transeuntes, pelas vias cutânea e inalatória. Esses cenários de potencial risco à população brasileira ensejam

preocupação uma vez que o CBZ foi caracterizado como mutagênico, carcinogênico e tóxico para a reprodução e para o desenvolvimento.

#### 4.2.1. Intoxicações

A Anvisa analisou os dados de notificação de intoxicação por CBZ obtidos do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), referentes ao período de 2008 a 2018. Verificou-se, de modo geral, um perfil oscilatório do número de notificações ao longo dos anos, sem relação aparente com o perfil de vendas desse ingrediente ativo. No intervalo de 10 anos, 37 casos de intoxicação foram confirmados, os quais se enquadraram no seguinte perfil: homens, adultos, brancos, trabalhadores agrícolas registrados e autônomos, com nível de escolaridade muito baixo; expostos no ambiente de trabalho, com uso acidental do produto, durante a atividade de pulverização, pelas vias inalatória e dérmica, na lavoura de soja. Vale destacar a ocorrência de dois casos de intoxicação nas lavouras de café e melão, para as quais não há aprovação do uso de CBZ. Os casos foram de gravidade leve, com evolução para cura sem sequelas em 86% deles.

#### 4.2.2. Água

O programa de Vigilância da Qualidade da Água para Consumo Humano (VIGIÁGUA) do Ministério da Saúde estabelece, por meio da Portaria nº 2.914/2011, um valor máximo permitido de resíduos (VMP) de CBZ de 120,0 µg/L. Os dados do Vigiagua foram analisados detalhadamente para os anos de 2014 a 2019 em relação à detecção de Carbendazim. Os bancos de dados foram obtidos do portal de dados abertos do governo federal e, após exclusão dos registros com inconsistências, uma análise descritiva foi realizada. Foram obtidos 68.941 registros e 5.624 (8,2%) foram excluídos por apresentarem inconsistências. Foram analisados 63.317 registros de amostras e destas, 15,45% (9.784/63.310) apresentaram detecção de CBZ, com mediana da concentração em 2 µ/L (mínimo 0,01 e máximo de 662,0). Duas amostras apresentaram valores acima do valor máximo permitido (VMP). Nas amostras coletadas nos sistemas de abastecimento de água (SAA), 16,44% (6.413/39.008) detectaram CBZ, sendo que 13,12% (3.761/28.660) das amostras coletadas na saída do tratamento e 28,58% (1.041/3.519) das amostras coletadas no sistema de distribuição, foram amostras com detecção de CBZ. Entre as amostras coletadas nas soluções alternativas coletivas (SAC), 10,33% (2.383/23.060) foram amostras com detecção de CBZ. Nas SAC, entre as amostras coletadas no ponto de consumo, 22,5% (198/898) foram amostras com detecção de CBZ. Das amostras obtidas dos SAI, 79,10% (988/1.249). Conclui-se que a exposição dietética ao CBZ na água de abastecimento humano no Brasil é relevante e os métodos de tratamento não foram capazes de eliminar os resíduos de CBZ antes de chegar aos consumidores da água.

#### 4.2.3. Alimentos

Em alinhamento aos dados das demais agências internacionais e dos estudos científicos avaliados, também se verifica exposição dietética ao CBZ. De acordo com o último relatório do Programa de Avaliação de Resíduos de Agrotóxicos (PARA), constatou-se que o CBZ foi detectado em 21% das amostras no ciclo de coletas de 2013-2015 e foi o terceiro IA mais detectado no ciclo 2017-2018, estando presente em 11% das amostras. Destaca-se ainda que, no ciclo 2017-2018, o número de irregularidades (valores acima do limite máximo de resíduos – LMR – ou resíduos em culturas não autorizadas) foi ligeiramente maior do que no ciclo anterior. Ainda, no ciclo 2013-2015, verificou-se risco dietético agudo para as culturas de abacaxi e mamão, enquanto no ciclo 2017-2018 não se verificou risco dietético agudo em nenhuma amostra. Contudo, com a publicação da RDC nº 295, de 29 de julho de 2019, houve mudança da dose de referência (DRfA) adotada na avaliação dos resultados do ciclo de 2017-2018, de modo que os resultados dos diferentes ciclos não são comparáveis. Adicionalmente, não foi verificado risco dietético crônico nas amostras analisadas no período de 2013 a 2018.

É importante ressaltar que, nessas análises, foram considerados os LMR estabelecidos nas monografias do CBZ e do TM, uma vez que o segundo se converte no primeiro composto pela metabolização. Salienta-se ainda que a conversão do TM em CBZ também pode ocorrer durante a análise laboratorial, a depender da metodologia analítica utilizada (Nakamura, 2010; JMPR, 2003; Anastassiades, 1998). Desse modo, não é possível atribuir se todo o CBZ detectado estava de fato presente como CBZ ou como TM nas amostras analisadas.

Além disso, o risco dietético foi determinado com base nas doses de referência vigentes, as quais, após esta reavaliação, mostram-se inadequadas.

#### 4.2.4. Exposição ocupacional, de residentes e de transeuntes

Nos relatórios das agências reguladoras internacionais, a conclusão sobre a exposição ocupacional ao CBZ é variável, visto que somente a Austrália ainda permite o seu uso agrícola; enquanto nos EUA e Canadá, seu uso é permitido apenas em plantas ornamentais com aplicação por injeção e como preservativo industrial.

A agência australiana identificou risco ocupacional para operadores e trabalhadores de reentrada com base nos padrões de uso aprovados naquele país, com a necessidade de adoção de medidas de mitigação. Adicionalmente, foi identificado risco inaceitável à população em geral, referente à exposição dérmica e oral, com proibição do uso de CBZ em parques, campos de golfe e demais campos esportivos, bem como em gramados comerciais.

Na literatura científica, estudos relataram potencial relevância na exposição ocupacional ao CBZ. A exposição inalatória ao CBZ não foi preocupante nesses estudos, entretanto a exposição cutânea foi relevante, com detecção de altos níveis nos antebraços, mãos, tórax e pernas dos participantes do estudo, o que indicou fragilidades nas áreas de sobreposição das partes dos equipamentos de proteção individual (EPI). Ainda, a baixa escolaridade, associada à carência de orientação e assistência técnica, são fatores que predispõem a ocorrência de irregularidades no uso de agrotóxicos, desde a compra até sua aplicação. Isso representa um potencial risco à saúde dos trabalhadores rurais brasileiros.

Logo, verifica-se relevante exposição ocupacional ao CBZ em diversos cenários. Cabe lembrar que as avaliações de risco relatadas foram feitas com base em doses de referências que não são consideradas adequadas, uma vez que esse IA deve ser considerado mutagênico e tóxico para a reprodução e desenvolvimento, sem possibilidade de estabelecer limiar de dose humana.

#### 4.3. Efeitos à saúde humana não proibitivos de registro detalhadas no Parecer nº 10/2021 (Anexo 4 – SEI nº 1463526).

Conforme detalhado nos tópicos a seguir, foram identificados alguns efeitos tóxicos relevantes não proibitivos de registro para o CBZ relacionados à sua toxicidade para o testículo e para o fígado, o que levou à classificação desse IA na Categoria 1 quanto à toxicidade para órgão-alvo específico após exposição única e na Categoria 2 quanto à toxicidade para órgão-alvo específico após exposição repetida, conforme critérios estabelecidos na RDC nº 294, de 29 de julho de 2019.

#### 4.3.1. **Toxicocinética**

Na análise dos parâmetros toxicocinéticos, verificou-se que o CBZ possui rápida absorção pelo trato gastrointestinal (TGI), com elevada biodisponibilidade (85% após dose única via oral). É extensamente metabolizado pelo sistema microsomal hepático, formando como principal metabólito o 5-hidroxi-carbendazim (5-HBC). Em menor escala (2-4%), ocorre a formação de 2-aminobenzimidazol (2-AB), no plasma sanguíneo e em outros órgãos. Não há relato de acumulação tecidual do CBZ – ou de seus metabólitos. Maiores níveis foram observados no fígado, seguido por rins, pele, TGI, sangue e pulmões. Embora os testículos sejam um órgão-alvo do CBZ, não houve detecção de resíduos nesse órgão.

Não foi relatada diferença mensurável quanto ao perfil de metabólitos do CBZ em ratos e camundongos, embora tenha ocorrido a saturação do mecanismo de desintoxicação hepática de forma mais pronunciada em camundongos, quando tratados com altas doses (300 mg/kg p.c./dia) por 29 dias, o que acarretou sinais de hepatotoxicidade. Em ratos, por outro lado, observou-se um aumento dessa capacidade de detoxificação com a exposição repetida, com maior taxa de eliminação. A etapa de excreção ocorre de forma rápida, predominantemente pela urina; e pelas fezes com o aumento da dose. A maioria dos metabólitos foi detectada na forma conjugada.

#### 4.3.2. **Toxicidade aguda**

O CBZ apresenta baixa toxicidade para a exposição aguda pelas vias oral, cutânea e inalatória e não apresenta potencial para causar irritação cutânea ou ocular, nem é sensibilizador cutâneo. Os principais efeitos relatados após exposição aguda via oral em animais foram perda de peso, redução no consumo de alimentos e comprometimento de alguns órgãos-alvo, tais como: fígado (alterações bioquímicas, reação inflamatória, hipertrofia dos hepatócitos, infiltração periportal), rins (lesões degenerativas) e testículos (azoospermia, degeneração celular); além de mortalidade em ratos.

Com base nos resultados de estudos com ratos, conclui-se que ocorre toxicidade testicular após exposição única via oral ao CBZ em doses  $\geq 50$  mg/kg, o que embasa a sua classificação na Categoria 1 em função da toxicidade para órgão-alvo específico por exposição única, conforme previsto na Seção 2 do Anexo IV da RDC nº 294/2019.

#### 4.3.3. **Toxicidade repetida**

Nos estudos de exposição repetida com roedores e cães, os principais órgãos-alvo afetados foram testículos, fígado, rins e tireoide, sendo o cão a espécie mais sensível, com NOAEL de 7,5 mg/kg p.c./dia a partir de dois estudos crônicos via oral. Outros efeitos indicados foram redução de peso corporal e alterações nos parâmetros hematológicos e bioquímicos. Assim, em concordância com a classificação proposta pela FT, e com base na Seção 3 do Anexo IV da RDC nº 294/2019, conclui-se que o CBZ pode ser enquadrado na Categoria 2, em função da toxicidade para órgão-alvo específico por exposição repetida, com base na toxicidade hepática evidenciada nos estudos de 90 dias com ratos pela via oral, com menor LOAEL de 16 mg/kg p.c./dia.

#### 4.3.4. **Neurotoxicidade e imunotoxicidade**

Não foram relatadas evidências de efeitos neurotóxicos nos estudos de toxicidade oral aguda e tardia, nem de toxicidade cutânea. Entretanto, alguns efeitos de neurotoxicidade para o desenvolvimento foram identificados no estudo de toxicidade reprodutiva de uma geração estendida. Não foram relatadas evidências de efeitos imunotóxicos em doses relevantes para exposição humana.

#### 4.4. **Conclusão sobre os efeitos à saúde humana que são proibitivos de registro conforme a Lei nº 7.802/1989**

O Decreto nº 4.074, de janeiro de 2002, que regulamenta a Lei nº 7.802/1989, determina que é proibido o registro de agrotóxicos considerados a) mutagênicos; b) carcinogênicos; c) teratogênicos; d) que causem distúrbios hormonais ou que causem danos ao aparelho reprodutor; e) 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. Ainda, a RDC nº 294/2019 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.

Após a avaliação do peso das evidências sobre a toxicidade do CBZ, concluiu-se pela sua classificação, 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).

Embora o CBZ 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 294/2019, o CBZ não deve ser enquadrado nos critérios proibitivos de registro quanto à carcinogenicidade.

As evidências disponíveis até o momento também demonstram que o CBZ é mutagênico, (promove aneugênese em células germinativas), é tóxico para a reprodução e é tóxico para o desenvolvimento. Entretanto, para esses desfechos, não é possível determinar limiar capaz de garantir a proteção adequada da saúde da população. Logo, com base nesses critérios proibitivos de registro, propõem-se a proibição do CBZ no Brasil.

As conclusões mais detalhadas a respeito de cada um desses desfechos proibitivos de registro foram detalhadas nos itens a seguir.

#### 4.4.1. **Conclusões sobre a mutagenicidade detalhadas no Parecer nº 01/2020 (Anexo 5 – SEI nº 1309909).**

Na avaliação do potencial de mutagenicidade do CBZ, foram considerados estudos regulatórios apresentados pela FT, estudos da literatura científica obtidos mediante busca sistemática e relatórios das principais agências reguladoras internacionais. A partir deles, verificou-se que o CBZ não provoca danos diretos ao DNA, tampouco mutações pontuais *in vitro* em células bacterianas (teste de Ames) e em células de mamíferos, exceto na presença de impurezas com relevância toxicológica, para as quais ficou estabelecido como limite as concentrações de 0,0006 g/kg (DAP) e 0,0005 g/kg (AHP) para os produtos registrados no Brasil.

Verificou-se nos estudos *in vitro* em células de mamíferos que o CBZ não induz aberrações estruturais, mas causa aberrações numéricas em concentrações  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  (NOEL =  $0,1 \mu\text{g/mL}$ ). Os dados *in vivo* em células somáticas foram consistentes com os obtidos *in vitro* (ausência de mutações pontuais e clastogênese, com ocorrência de micronúcleo, poliploidia e aneuploidia), o que confere maior força ao peso da evidência quanto ao potencial de aneugenicidade do CBZ. Para células somáticas, foi determinado um Nível de Efeito Adverso não Observado (NOAEL) de 50 mg/kg p.c.. Por fim, estudos *in vivo* com células germinativas de mamíferos (espermatozoides e ovócitos) também indicaram indução de aneuploidia em doses  $\geq 50 \text{ mg/kg p.c.}$ , dose que corresponde ao Nível mais Baixo de Efeito Adverso Observado (LOAEL).

Considera-se que essa dose de 50 mg/kg p.c. não pode ser utilizada para derivação de um limiar seguro para aneugenicidade em células germinativas de humanos, uma vez que: I) esse valor corresponde ao LOAEL, sendo desconhecida a dose sem efeito mutagênico para o CBZ (NOAEL); II) há evidências robustas demonstrando maior susceptibilidade dos ovócitos humanos à aneuploidia, em comparação aos espermatozoides e às células somáticas humanas e, até mesmo, aos ovócitos de roedores; III) espera-se agravamento decorrente do processo de envelhecimento característico dos ovócitos e polimorfismos de subpopulações.

Ainda, cabe mencionar que os estudos *in vitro* e *in vivo* realizados com o CBZ, somados aos estudos mecanísticos avaliados, claramente indicam a indução do evento iniciador (ligação à tubulina) e de eventos-chave (despolimerização da tubulina, desorganização de fuso mitótico e indução de ovócitos aneuplóides) de uma Via de Efeito Adverso (AOP) já internacionalmente caracterizada – AOP 106 - <https://aopwiki.org/aops/106> (ligação química à tubulina em ovócitos, levando a uma prole aneuplóide). Portanto, a referida AOP corrobora a classificação do CBZ como mutagênico para células germinativas. A descrição dessa AOP e de seus eventos-chaves aponta incertezas quantitativas que podem estar associadas a essa via e que interferem na escolha de um limiar adequado.

A partir do conjunto de dados de mutagenicidade, associado aos estudos mecanísticos e de toxicidade reprodutiva também analisados, conclui-se que o CBZ é um agente aneugênico e que não há evidência que permita estimar adequadamente uma dose *in vivo* em que não se espera a ocorrência desses danos cromossômicos às células germinativas em humanos. Isto é, não é possível definir um limiar de dose adequado, capaz de prevenir a ocorrência dos efeitos aneugênicos induzidos pelo CBZ. Portanto, com base na avaliação do peso das evidências disponíveis e considerando a legislação brasileira, conclui-se que o CBZ preenche os requisitos proibitivos de registro estabelecidos pela Lei nº 7.802, de julho de 1989 e pelo Decreto nº 4.074, de janeiro de 2002, devendo ser classificado na Categoria 1B em função da mutagenicidade conforme estabelecido na Seção 4, Anexo IV da RDC nº 294, de 29 de julho de 2019. Em tais dispositivos legais, fica estabelecida a proibição do registro de agrotóxicos que apresentem características mutagênicas e para os quais não seja possível determinar um limiar de dose que permita proceder com as demais etapas da avaliação do risco.

#### 4.4.2. Conclusões sobre a carcinogenicidade detalhadas no Parecer nº 05/2021 (Anexo 6 – SEI nº 1433818).

Na avaliação do potencial carcinogênico do CBZ, verificou-se que esse IA está associado ao desenvolvimento de tumores hepáticos em camundongos das linhagens CD-1 e Swiss em doses  $\geq 22,5 \text{ mg/kg p.c./dia}$ . Não foi possível estabelecer um NOAEL, pois nas menores doses utilizadas nos estudos foram observados efeitos pré-neoplásicos ( $22,5 \text{ mg/kg p.c./dia}$ ) e carcinoma ( $75 \text{ mg/kg p.c./dia}$ ). Não houve evidência de efeitos carcinogênicos em estudos com ratos e cães.

O modo de ação (MoA) foi estabelecido tendo como evento chave inicial a interação do CBZ com a beta-tubulina, impedindo a polimerização com alfa-tubulina e, conseqüentemente, impedindo a formação dos microtúbulos. Os microtúbulos estão envolvidos em vários processos metabólicos das células. A deficiência na formação dos microtúbulos nos hepatócitos pode levar à citotoxicidade para as células em intérfase e à aneugênese de células filhas, ocasionando reposição celular crônica e o surgimento de alterações cromossômicas. Essas duas condições são mecanismos de carcinogenicidade reconhecidos.

A menor capacidade de detoxificação do CBZ pelos camundongos, aliada a uma maior susceptibilidade natural das linhagens com resultados positivos ao desenvolvimento de câncer hepático, comparadas com ratos e cães, pode explicar a ocorrência de tumores apenas nesta espécie. Por outro lado, o MoA do CBZ ocorre em células humanas, não sendo possível descartar a sua ocorrência em humanos.

A partir da avaliação do peso das evidências, concluiu-se que há evidência suficiente de carcinogenicidade em animais experimentais sem evidência de carcinogenicidade em seres humanos. Essa conclusão leva à classificação do CBZ como produto que presumidamente possui potencial carcinogênico para seres humanos (Categoria 1B), conforme critérios da RDC nº 294/2019. Com isso, é necessário avaliar a possibilidade de estabelecer um limiar de dose adequadamente protetivo da saúde da população para o desfecho carcinogenicidade.

A aneugênese é conhecidamente um mecanismo que apresenta limiar de dose para células somáticas. O LOAEL de  $22,5 \text{ mg/kg p.c./dia}$  obtido de estudo crônico e de carcinogenicidade em camundongo pela observação de alterações celulares pré-neoplásicas foi escolhido como ponto de partida para a derivação de uma dose de referência humana para carcinogenicidade (limiar de dose). Após aplicação de fator de incerteza de 1.000 vezes (foi utilizado um fator adicional de 10x pelo uso do LOAEL), foi definido um limiar de dose de  $0,0225 \text{ mg/kg p.c./dia}$ . Este valor de limiar é suficientemente protetivo para o mecanismo de aneugênese do CBZ, pois baseia-se na observação de efeitos ainda não considerados carcinogênicos, sendo que o NOAEL encontrado para efeito aneugênico em células somáticas foi ainda maior, de  $50 \text{ mg/kg p.c.}$  em estudo com ratos, corroborando que a dose de referência escolhida pode ser considerada um limiar apropriado para proteção da saúde da população com relação ao desfecho carcinogenicidade.

#### 4.4.3. Conclusões sobre a toxicidade para o desenvolvimento embriofetal e neonatal detalhadas no Parecer nº 11/2020 (Anexo X – SEI nº 1505782).

Na avaliação do potencial de toxicidade para o desenvolvimento embrionário e neonatal do CBZ, foram considerados estudos regulatórios apresentados pela FT, estudos da literatura científica obtidos mediante busca sistemática e relatórios das principais agências reguladoras internacionais. A partir deles, verificou-se que o CBZ induziu as quatro manifestações da toxicidade para o desenvolvimento: 1) mortes, representadas principalmente por perdas pós-implantação em todas as espécies avaliadas, bem como por perdas pré-implantação (apenas em coelhos); 2) anomalias estruturais, representadas por malformações encefálicas (como exencefalia, hidrocefalia, entre outras) e oculares (anoftalmia e microftalmia) incompatíveis com a vida pós-natal ou severamente impactantes ao indivíduo, além de malformações esqueléticas (vértebras e costelas), entre outras; 3) alterações no crescimento, representadas por reduções no peso corpóreo fetal e variações esqueléticas; e 4) déficits funcionais, que não foram investigados adequadamente nos estudos com o CBZ, mas podem ser deduzidos a partir das evidências de alterações histopatológicas quantitativas significativas em regiões do cérebro relacionadas ao controle motor, funções límbicas, cognitivas, sensorio-motoras e somatossensoriais.

Ainda, há indicativos de que exposições únicas de ratos, coelhos e hamsters em dias específicos do período de organogênese já podem causar perdas pós-implantação e malformações severas em doses similares às que causaram esses efeitos após administração durante todo o período de organogênese.

Adicionalmente aos efeitos na gametogênese e no desenvolvimento do embrião em si, atualmente se sabe que a dinâmica dos microtúbulos regula também as funções celulares no endométrio, cruciais durante a implantação embrionária, que o tornam receptivo ao embrião. Como a menor dose testada entre os diversos estudos, de 5 mg/kg p.c./dia em coelhos, obtida a partir de um estudo ao qual apenas a Anvisa teve acesso, já se observou aumento significativo nas perdas pré-implantação, não foi possível estabelecer um NOAEL para os efeitos do CBZ no desenvolvimento, que foram identificados em doses bastante inferiores ao NOAEL definido para os efeitos aneugênicos em células somáticas (50 mg/kg). Isso indica que, além da maior susceptibilidade do organismo em desenvolvimento em relação ao organismo adulto, outros mecanismos relacionados à despolimerização dos microtúbulos (efeitos na migração e diferenciação celulares), e não somente seu efeito antimitótico, podem estar atuando.

Foram observadas, ainda, 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. Ainda, os efeitos entre as espécies variaram, de forma que, com o conhecimento atualmente disponível, não é possível explicar o porquê dessas diferenças nos efeitos do CBZ entre as espécies e, principalmente, quais efeitos poderiam ser induzidos em seres humanos após exposição a esse IA.

Com base nas evidências disponíveis, conclui-se que o CBZ induz efeitos adversos sobre o desenvolvimento embrionário e neonatal e que não é possível definir um limiar de dose seguro, capaz de impedir a ocorrência destes efeitos. Portanto, com base na avaliação do peso das evidências disponíveis e considerando a legislação brasileira, o CBZ preenche os requisitos proibitivos de registro estabelecidos pela Lei nº 7.802, de julho de 1989 e pelo Decreto nº 4.074, de janeiro de 2002, devendo ser classificado na Categoria 1B em função da toxicidade para o desenvolvimento conforme estabelecido na Seção 6, Anexo IV da RDC nº 294, de 29 de julho de 2019. Em tais dispositivos legais, fica estabelecida a proibição do registro de agrotóxicos que apresentem efeitos adversos ao desenvolvimento embrionário e neonatal e para os quais não seja possível determinar um limiar de dose que permita proceder com as demais etapas da avaliação do risco.

#### **4.4.4. Conclusões sobre a toxicidade para a fisiologia reprodutiva detalhadas no Parecer nº 12/2020 (Anexo X – SEI nº 1517596).**

Quanto à toxicidade reprodutiva (TR), verificou-se que o CBZ acarreta efeitos adversos na função sexual ou na capacidade reprodutiva masculina e feminina. No sexo masculino, verificou-se que o testículo é um órgão-alvo, em roedores e cães, após exposição única ou repetida ao CBZ, com ocorrência de vários efeitos adversos de curto e longo prazo, inclusive irreversíveis. Dentre esses efeitos, estão: 1) resposta testicular reversível, induzida principalmente por dosagens baixas a moderadas (50 - 100 mg/kg p.c.), causando danos diretos ao epitélio seminífero, com consequente descamação de células germinativas imaturas, necrose de células em divisão e alterações na formação do núcleo de espermátides; e 2) oclusão irreversível dos ductos eferentes, induzida por doses moderadas a altas (100 - 800 mg/kg), com acúmulo de fluido, estase de espermatozoides, aumento do peso testicular, dano epitelial, resposta inflamatória, fibrose tecidual, formação de ductos anormais, atrofia do epitélio seminífero e do testículo, seguida de infertilidade permanente. Não foi possível a definição de um NOAEL para a TR no sexo masculino, posto que, já na menor dose testada (0,1 mg/kg p.c./kg), foram verificados efeitos adversos.

Com relação aos efeitos no sexo feminino, foram relatados redução no ganho de peso corporal materno, no tamanho da ninhada e na viabilidade fetal, atraso/interrupção no desenvolvimento embrionário pré-implantação, redução nos sítios de implantação, além de alterações morfológicas nos óvulos após a fertilização. A extensão da perda gestacional e da aneuploidia em zigotos foi maior com a administração de CBZ no proestro, o que indica que o oócito parece ser mais sensível aos efeitos induzidos pelo CBZ durante a formação do fuso (maturação do oócito) do que após ele ter sido formado. O mecanismo de ação subjacente aos efeitos relatados em ambos os sexos é a interrupção da polimerização dos microtúbulos pela ligação do CBZ à  $\beta$ -tubulina, inclusive com AOP já caracterizado (AOP 106 - <https://aopwiki.org/aops/106>) para a geração de oócitos aneuplóides após exposição ao CBZ. Tais oócitos, quando fertilizados, vão gerar descendentes aneuplóides, com incidência aumentada de síndromes na prole, o que corresponde ao evento adverso observável. Também não foi possível o estabelecimento de um NOAEL para os efeitos do CBZ no sexo feminino, pois as doses testadas em todos os estudos disponíveis foram muito altas e em todas foram observados efeitos adversos ( $\geq 250$  mg/kg p.c.).

Esse conjunto de efeitos adversos foi associado à interação do CBZ à  $\beta$ -tubulina, com impedimento da montagem adequada dos fusos acromáticos nos processos de mitose e meiose ocorridos durante a espermatogênese/ovogênese, resultando em falha na segregação cromossômica e, consequentemente, aneuploidia nas células germinativas masculinas/femininas. Na ovogênese, especificamente, há um AOP bem caracterizado (AOP 106 - <https://aopwiki.org/aops/106>) para a relação entre a exposição a compostos que se ligam à tubulina, como o CBZ, e a indução de aneuploidia na prole. Entretanto, não foram desenvolvidos modelos quantitativos para a relação entre os eventos dessa AOP, o que impede o estabelecimento de limiar de dose seguro associado à ocorrência desses efeitos.



Além desse efeito antimitótico, outros mecanismos relacionados à despolimerização dos microtúbulos devem estar envolvidos na geração dos efeitos adversos relatados no sexo masculino, pois, além da formação adequada do fuso acromático, os MT desempenham diversas e importantes funções nas células, quais sejam: localização do centro da célula e posicionamento de diferentes organelas (aparelho de Golgi, retículo endoplasmático, mitocôndrias, dentre outras); manutenção do formato e migração celular, transporte de carga dentro das células, etc.

Desse modo, considerando que o CBZ é um agente aneugênico, conforme já discutido no item 4.4.1, e que induz os efeitos de TR por meio desse mecanismo de aneuploidia nos oócitos e espermatozoides, além de outros efeitos testiculares diretos decorrentes da inibição da polimerização dos microtúbulos; considerando ainda que não há evidências que permitam estimar uma dose segura *in vivo* em que não se espera a ocorrência desses danos cromossômicos às células germinativas em humanos; e, principalmente, que não há evidências que permitam estimar uma dose segura *in vivo* em que não se espera a ocorrência desses efeitos sobre a fisiologia reprodutiva, os quais já foram verificados na menor dose testada (0,1 mg/kg p.c./dia), a qual é 500 vezes inferior ao LOAEL definido para aneugenicidade em células germinativas; conclui-se que não é possível definir um limiar de dose capaz de impedir a ocorrência dos efeitos sobre a fisiologia reprodutiva induzidos pelo CBZ).

Portanto, com base na avaliação do peso das evidências disponíveis e considerando a legislação brasileira, conclui-se que o CBZ preenche os requisitos proibitivos de registro estabelecidos pela Lei nº 7.802, de julho de 1989 e pelo Decreto nº 4.074, de janeiro de 2002; devendo ser classificado na Categoria 1B em função da toxicidade reprodutiva, conforme estabelecido na Seção 6, Anexo IV da RDC nº 294, de 29 de julho de 2019. Em tais dispositivos legais, fica estabelecida a proibição do registro de agrotóxicos categorizados como conhecidos ou presumidamente causadores de dano ao aparelho reprodutor, e para os quais não seja possível determinar um limiar de dose que permita proceder com as demais etapas da avaliação do risco.

## 5. CLASSIFICAÇÃO DO CARBENDAZIM DE ACORDO COM OS CRITÉRIOS DA RDC Nº 294/2019

A classificação de ingredientes ativos de agrotóxicos determinada pela RDC nº 294/2019 exige que conste na monografia a classificação e, em bula, conste as categorias, pictogramas específicos e frases de perigo. O Quadro 1 a seguir resume as classificações e limiares atribuídos ao CBZ durante a reavaliação toxicológica desse IA, bem como as respectivas frases de perigo para cada desfecho que levou à necessidade de classificação toxicológica do CBZ.

Quadro 1. Classificação toxicológica do CBZ segundo os critérios estabelecidos pela RDC nº 294/2019, com respectiva indicação de limiares e frases de perigo.			
Desfecho	Classificação	Limiares experimentais	Frase de perigo
Toxicidade para órgão-alvo específico por exposição única	<b>Categoria 1</b> – presumidamente produz toxicidade significativa em humanos após exposição única.	LOAEL=50 mg/kg p.c.	Provoca danos aos testículos.
Toxicidade para órgão-alvo específico por exposição repetida	<b>Categoria 2</b> – presumidamente possui potencial de produzir dano à saúde humana após exposição repetida.	LOAEL=16 mg/kg p.c./dia RDC não requer limiar específico para esse desfecho.	Pode provocar danos ao fígado por exposição repetida ou prolongada.
Mutagenicidade	<b>Categoria 1B</b> – presumidamente induz mutações em células germinativas de seres humanos.	Não há limiar que adequadamente proteja a população exposta.	*
Carcinogenicidade	<b>Categoria 1B</b> – presumidamente possui potencial carcinogênico para seres humanos.	LOAEL=22,5 mg/kg p.c./dia	Perigo. Pode provocar câncer em doses acima de 0,0225 mg/kg p.c./dia.
Toxicidade reprodutiva	<b>Categoria 1B</b> – presumidamente possui potencial de causar toxicidade reprodutiva para seres humanos.	Não há limiar que adequadamente proteja a população exposta.	*
*Não se aplica, pois a substância preenche critérios proibitivos de registro e não foi possível determinar limiar de seguro para a exposição humana.			

## 6. CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES RELATIVAS À REAVALIAÇÃO DO CARBENDAZIM

Com base na avaliação toxicológica realizada e conforme os critérios proibitivos de registro estabelecidos pela Lei nº 7.802/1989, pelo Decreto nº 4.074/2002 e pela RDC nº 294/2019, sugere-se a proibição da produção, da importação, da exportação, da comercialização e/ou do uso agrícola do Carbendazim, seus produtos técnicos e formulados devido ao seu potencial de causar mutagenicidade, toxicidade para a fisiologia reprodutiva e toxicidade para o desenvolvimento embrionário e neonatal e da impossibilidade de determinação de limiares seguros de exposição humana para esses desfechos toxicológicos.

### 6.1. Medidas a serem implementadas pela Anvisa

- I - Publicar Resolução de Diretoria Colegiada determinando a proibição da produção, da importação, da exportação, da comercialização e do uso do ingrediente ativo de agrotóxico Carbendazim, seus produtos técnicos e formulados.
- II - Incluir na monografia da Aminohidroxifenazina (AHP) e a Diaminofenazina (DAP) como impurezas de relevância toxicológica para o CBZ com o limite máximo de 0,5 ppm e 0,6 ppm, respectivamente.
- III - Incluir na monografia da Classificação toxicológica do CBZ na Categoria 1 quanto à toxicidade a órgão-alvo por exposição aguda; na Categoria 2 quanto à toxicidade a órgão-alvo por exposição repetida; na Categoria 1B quanto à mutagenicidade; na Categoria 1B quanto à carcinogenicidade; e na Categoria 1B quanto à toxicidade reprodutiva.
- IV - Excluir do uso agrícola da monografia do Carbendazim.

V - Manter as informações sobre o uso agrícola do CBZ na monografia para fins de monitoramento de resíduos de agrotóxicos nos alimentos até prazo a ser estabelecido na proposta de RDC.

VI - Atualizar da Certidão de Classificação Toxicológica dos produtos que contenham carbendazim e que sejam utilizados como preservativos de madeira.

## 6.2. Recomendações de encaminhamento para outros órgãos

I - Oficiar a Coordenação Geral de Vigilância em Saúde Ambiental (CGVAM) da Secretaria de Vigilância em Saúde com a solicitação de inclusão das variáveis "sinais e sintomas" e mais informações sobre a circunstância da exposição na Ficha de Notificação de Intoxicação Exógena. Sugerir que, para exposição ocupacional, seja incluído o tipo de equipamento de proteção individual utilizado no momento da exposição e o tipo de aplicação.

II - Enviar para a Coordenação Geral de Vigilância em Saúde Ambiental (CGVAM) os pareceres de intoxicação humana com análises do SINAN e o parecer sobre as análises do Sisagua.

III - Oficiar o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento sobre a decisão do processo de reavaliação para o ingrediente ativo de agrotóxico Carbendazim.

IV - Oficiar o Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (Ibama) sobre a decisão do processo de reavaliação para o ingrediente ativo de agrotóxico Carbendazim e anexar ao ofício a Certidão de Classificação Toxicológica atualizada dos produtos que contenham carbendazim e que sejam utilizados como preservativos de madeira.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

APVMA. Carbendazim Review Findings Report. Agosto 2012.

UE. European Union Pesticide Database. *Acessado em: 17 de maio de 2021. Disponível em: [https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/active-substances/?event=as.details&as\\_id=506](https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/active-substances/?event=as.details&as_id=506)*

PMRA. Thiophanate-methyl and Its Associated End-use Products. Proposed Re-evaluation Decision. 2019.

UE. Regulamento de Execução (UE) 2015/408 da comissão PMRA. Jornal Oficial da União Europeia. 11 de março de 2015.

USEPA. United States Environmental Protection Agency. Thiophanate-Methyl and Carbendazim: Draft Human Health Risk Assessment. Memorandum Decision No. 452566. DP D452566. Março 2020.

Nakamura, M.; et. al. Determination of Carbendazim, Thiophanate, Thiophanate-methyl and Benomyl Residues in Agricultural Products by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry; Food Hyg. Saf. Sci. Vol. 52, No. 3; 5 de outubro de 2010.

JMPR. THIOPHANATE-METHYL (077), 2003. Disponível em [https://www.fao.org/fileadmin/user\\_upload/IPM\\_Pesticide/JMPR/Evaluations/2004/Thiophanat.pdf](https://www.fao.org/fileadmin/user_upload/IPM_Pesticide/JMPR/Evaluations/2004/Thiophanat.pdf).

Michelangelo Anastassiades, Wolfgang Schwack; Analysis of carbendazim, benomyl, thiophanate methyl and 2,4- dichlorophenoxyacetic acid in fruits and vegetables after 1 supercritical fluid extraction; Journal of Chromatography A, 825 (1998) 45–54; 25 de agosto de 1998.

## 8. ANEXOS

Anexo 1 – documento SEI nº 1451178 – Parecer nº 07/2021 – Busca Sistematizada e Seleção de Referências para a reavaliação toxicológica do Carbendazim.

Anexo 2 – documento SEI nº 1437066 – Parecer nº 06/2021 – Identidade, propriedades físico-químicas, impurezas resíduos e produtos de degradação do Carbendazim.

Anexo 3 – documento SEI nº 1392941 – Parecer nº 03/2021 – Exposição humana ao Carbendazim.

Anexo 4 – documento SEI nº 1463526 – Parecer nº 10/2021 – Toxicocinética, toxicidade aguda e outros efeitos tóxicos não proibitivos de registro relativos ao Carbendazim.

Anexo 5 – documento SEI nº 1309909 – Parecer nº 01/2020 – Mutagenicidade do Carbendazim.

Anexo 6 – documento SEI nº 1433818 – Parecer nº 05/2021 – Carcinogenicidade do Carbendazim.

Anexo 7 – documento SEI nº 1505782 – Parecer nº 11/2021 – Toxicidade do Carbendazim para o desenvolvimento embrionário e neonatal.

Anexo 8 – documento SEI nº 1517596 – Parecer nº 12/2021 – Toxicidade do Carbendazim para a fisiologia reprodutiva.

Anexo 9 - documento SEI nº 1705915 - Parecer nº 26/2021 - Análise dos dados do Sisagua, complementar ao Parecer nº 03/2021.



Documento assinado eletronicamente por **Carlos Alexandre Oliveira Gomes, Gerente-Geral de Toxicologia**, em 20/01/2022, às 13:59, 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).



Documento assinado eletronicamente por **Adriana Torres de Sousa Pottier, Gerente de Monitoramento e Avaliação do Risco**, em 20/01/2022, às 14:31, 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).



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Roberto Coradi de Freitas, Coordenador(a) de Reavaliação**, em 20/01/2022, às 16:16, 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 **1746032** e o código CRC **086BEB2E**.

---

Referência: Processo nº 25351.945793/2019-57

SEI nº 1746032