



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

www.anvisa.gov.br

Consulta Pública nº 1073, de 3 de fevereiro de 2022
D.O.U de 09/02/2022

O **Gerente-Geral de Toxicologia**, no exercício da competência que lhe foi delegada por meio do Despacho 153, de 27 de outubro de 2021, aliado ao art. 187, III, do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve submeter à consulta pública, para comentários e sugestões do público em geral, proposta de ato normativo, em Anexo.

Art. 1º Fica aberto, a contar da data de publicação desta Consulta Pública, o prazo de 60 (sessenta) dias para que sejam apresentadas críticas e sugestões relativas à proposta de Instrução Normativa que inclui o ingrediente ativo **C85: Cinnamomum verum e C85.1: óleo essencial de Cinnamomum verum** na Relação dos Ingredientes Ativos de Agrotóxicos, Saneantes Desinfestantes e Preservativos de Madeira, publicada por meio da Instrução Normativa - IN Nº 103, de 19 de outubro de 2021.

Art. 2º A proposta supracitada estará disponível na íntegra no site da Anvisa, no endereço eletrônico <https://www.gov.br/anvisa/pt-br> e as sugestões deverão ser encaminhadas por escrito, em formulário próprio, para o endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Gerência-Geral de Toxicologia, SIA Trecho 5, Área Especial 57, Brasília/DF, CEP 71.205-050; ou para o fax (61) 3462-5726; ou para o e-mail cp.toxicologia@anvisa.gov.br.

§1º O formulário para envio de contribuições permanecerá à disposição dos interessados no endereço eletrônico <http://antigo.anvisa.gov.br/consultas-publicas#>.

§2º As contribuições recebidas serão públicas e permanecerão à disposição de todos no site da Anvisa.

§3º As contribuições não enviadas no formulário de que trata o parágrafo anterior ou recebidas fora do prazo não serão consideradas para efeitos de consolidação do texto final do regulamento.

Art. 3º Findo o prazo estipulado no art. 1º, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária promoverá a análise das contribuições e, após a deliberação da Diretoria Colegiada, disponibilizará o resultado da consulta pública no site da Anvisa.

Parágrafo único. A Agência poderá, conforme necessidade e razões de conveniência e oportunidade, articular-se com os órgãos e entidades envolvidos e aqueles que tenham manifestado interesse na matéria para subsidiar posteriores discussões técnicas e deliberação final da Diretoria Colegiada.

CARLOS ALEXANDRE OLIVEIRA GOMES

ANEXO

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº [Nº], DE [DIA] DE [MÊS POR EXTENSO] DE [ANO]

Inclui o ingrediente ativo **C85: Cinnamomum verum e C85.1: óleo essencial de Cinnamomum verum** na Relação dos Ingredientes Ativos de Agrotóxicos, Saneantes Desinfestantes e Preservativos de Madeira.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 15, III e IV, aliado ao art. 7º, III, e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 187, VI, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve adotar a seguinte Instrução Normativa, conforme deliberado em reunião realizada em XX, de XXXX de XXXX, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

Art. 1º. Incluir o ingrediente ativo **C85: Cinnamomum verum e C85.1: óleo essencial de Cinnamomum verum**, Relação dos Ingredientes Ativos de Agrotóxicos, Saneantes Desinfestantes e Preservativos de Madeira, publicada por meio da Instrução Normativa - IN nº 103, de 19 de outubro de 2021, DOU de 20 de outubro de 2021.

Parágrafo único. A monografia do ingrediente ativo **C85: Cinnamomum verum e C85.1: óleo essencial de Cinnamomum verum consta no Anexo.**

Art. 2º Esta Instrução Normativa entra em vigor em xx de xxxx de 2022.

ANTONIO BARRA TORRES
DIRETOR-PRESIDENTE

ANEXO

ÍNDICE MONOGRÁFICO	NOME
C85	CINNAMOMUM VERUM

C85 - *Cinnamomum verum*

Informações comuns a todos os derivados vegetais da espécie.

1. IDENTIFICAÇÃO DA ESPÉCIE VEGETAL.

- 1.1. Nome científico: *Cinnamomum verum*¹.
- 1.2. Sinonímia: *Cinnamomum zeylanicum*. *Laurus cinnamomum*.
- 1.3. Nome comum: canela do Ceilão, canela verdadeira.
- 1.4. Classificação taxonômica:
 - 1.4.1. Reino: Plantae
 - 1.4.2. Divisão: Magnoliophyta
 - 1.4.3. Classe: Magnoliopsida
 - 1.4.4. Ordem: Laurales
 - 1.4.5. Família: Lauraceae
 - 1.4.6 Gênero: *Cinnamomum*
 - 1.4.7. Espécie: *Cinnamomum verum*

1.5. Informações gerais sobre a espécie vegetal e substâncias presentes na planta de interesse toxicológico:

Segundo Klostermans (1965: p. 141– 146), citado pela Monografia da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre plantas medicinais selecionadas - Volume 1¹, de acordo com as regras internacionais de nomenclatura botânica, *Cinnamomum verum* é o nome botânico corrente disponível para a espécie. Sendo *Cinnamomum zeylanicum*, a sinonímia². A espécie é referida com ambos os nomes na literatura. A canela, casca seca de *C. verum* é utilizada na culinária doméstica, na medicina tradicional, como flavorizante de alimentos processados, em produtos cosméticos, perfumaria e medicamentos³. A análise do óleo essencial da casca de *C. zeylanicum* por CG-MS(cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massa), demonstrou que nove constituintes representam 99.24% do óleo, sendo os três principais o cinamaldeído (68,95%), benzaldeído (9,94%) e acetato de (E) -cinamila (7,44%)⁴. O cinamaldeído (aldeído cinâmico ou 3-fenil-2-propenal), um álcool terpeno cíclico, é o principal componente ativo do óleo essencial de canelas (*Cinnamomum sp*)⁵.

Com relação à constituição química, *C. verum* difere de *C. cassia* em seu conteúdo de eugenol e cumarina. Segundo Bisset (1994:p.148–150), citado pela Monografia da OMS sobre plantas medicinais selecionadas¹, o óleo volátil de *C. verum* contém 10% de eugenol, enquanto em *C. cassia*, apenas uma quantidade vestigial deste composto é encontrada. A cumarina, substância de preocupação toxicológica por sua hepatotoxicidade, está presente em *C. cassia* (0,45%), mas ausente em *C. verum*⁶.

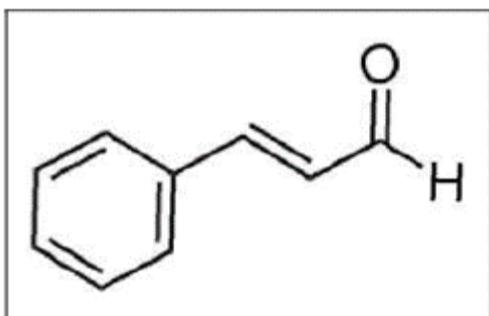
Dentre os componentes do óleo essencial de *C. verum*⁶, o constituinte safrol é classificado como 1B, substância possivelmente carcinogênica. Sua ação será discutida nesta monografia em campo específico.

Informações específicas por derivado vegetal:

C85.1 – óleo essencial de *Cinnamomum verum*

1. INGREDIENTE ATIVO: óleo essencial de *Cinnamomum verum*.

- 1.1. Parte da planta utilizada: cascas e galhos.
- 1.2. Tipo de derivado vegetal: óleo essencial obtido por arraste a vapor da casca e galhos de *C. verum*.
- 1.3. Identificação do marcador fitoquímico.
 - 1.3.1. Nome do marcador fitoquímico em português (nome em inglês): Cinamaldeído. Cinnamaldehyde.
 - 1.3.2 N^o CAS: 104 -55-2.
 - 1.3.3. Nome químico: 3-fenil-2-propenal, 3-Phenil-2-propenal.
 - 1.3.4. Grupo químico: ácido cinâmico
 - 1.3.5. Fórmula bruta: C₉H₈O
 - 1.3.6. Fórmula estrutural:



1.5 Recomendações específicas: Para o registro de produtos com esse ingrediente ativo será necessário a comprovação da ausência da substância safrol no óleo essencial.

O detentor do registro fica obrigada a manter as condições apresentadas para o derivado vegetal no momento do registro, garantindo a ausência de safrol no óleo essencial utilizado no produto comercial.

2. CARACTERÍSTICAS AGRONÔMICAS.

- 2.1 Classe agronômica: Inseticida.
- 2.2 Usos Autorizados: Uso agrícola.
- 2.3 Culturas e modalidade de aplicação: Produto que pode ser utilizado em qualquer cultura de ocorrência dos alvos biológicos aprovados pelo Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento*, podendo ser aplicado por meio de pulverização foliar utilizando equipamentos terrestres ou aéreos.
- 2.4 LMR: Não determinado.
- 2.5 Intervalo de segurança não determinado em função da não necessidade de estipular o limite máximo de resíduo (LMR) para este ingrediente ativo.
- 2.6 Intervalo de reentrada de pessoas nas culturas e áreas tratadas: Informar que não se deve entrar na área em que o produto foi aplicado antes da secagem completa da calda (no mínimo 24 horas após a aplicação). Informar que caso seja necessário entrar antes deste período, devem ser utilizados os Equipamentos de Proteção Individual (EPI) recomendados para o uso durante a aplicação.
- 2.7 Estudos de resíduos: Não foi solicitada a apresentação de estudos de resíduos.

3. CARACTERÍSTICAS TOXICOLÓGICAS:

3.1 Classificação toxicológica: A classificação toxicológica não foi determinada para o ingrediente ativo. A classificação deve ser aplicada para cada produto formulado registrado. De acordo com a legislação em vigor, considerando o Anexo IV da RDC nº 294, de 29 de julho de 2019, Seção 1, item 1.5 b⁷, devido às informações disponíveis na literatura para o óleo essencial de *C. verum* e seu constituinte principal utilizado como marcador fitoquímico, cinamaldeído, a classificação toxicológica menos restritiva aplicada aos produtos comerciais deve ser o enquadramento na

Categoria 5: Produto Improvável de Causar Dano Agudo. Essa classificação poderá ser modificada de forma mais restritiva, conforme formulação do produto comercial.

3.2 Pictogramas: Devem ser determinados para cada produto formulado.

3.3 Palavras de advertência: ATENÇÃO.

Palavras adicionais podem ser indicadas para cada produto formulado, conforme estudos publicados.

3.4 Frases de perigo: As frases de perigo serão determinadas para cada produto formulado, de acordo com os estudos apresentados.

4. INFORMAÇÕES DISPONÍVEIS NA LITERATURA CIENTÍFICA:

4.1. informações relevantes para a saúde humana sobre o óleo essencial de *C. verum* e o marcador fitoquímico cinamaldeído: De acordo com a classificação fornecida pelas empresas à Agência Europeia de Produtos Químicos (ECHA)⁸, as informações toxicológicas disponíveis nos registros REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals), indicam que o óleo essencial da casca de *C. zeylanicum* pode ser fatal se ingerido ou entrar nas vias respiratórias, é tóxico em contato com a pele, podendo causar câncer, causar irritação ocular grave, causar irritação da pele ou ainda causar reação alérgica na pele.

Dentre os dados apresentados, do ponto de vista regulatório, tendo em vista as proibições de registro de agrotóxicos no Brasil, é relevante a identificação do óleo essencial da casca de *C. zeylanicum* como 1B, substância possivelmente carcinogênica. A ação carcinogênica é atribuída ao constituinte safrol⁹.

O safrol demonstrou produzir tumores no fígado de camundongos e ratos após administração oral. Além disso, foram observados tumores de fígado e pulmão após injeção subcutânea de safrol em camundongos jovens machos. No que diz respeito à potência cancerígena do safrol, o Scientific Committee of Food conclui que esta parece ser relativamente baixa e dependente do metabolismo. Aparentemente os camundongos são mais suscetíveis do que os ratos ao efeito cancerígeno do safrol. Após sua ativação metabólica, são formados intermediários capazes de reagir diretamente com o DNA. Em vários sistemas de células de mamíferos *in vitro*, o safrol causou a indução de mutações genéticas, aberrações cromossômicas, síntese não programada de DNA (UDS) e a troca de material genético entre duas cromátides irmãs (SCE). Além disso, observou-se que vários metabólitos do safrol são diretamente mutagênicos em testes com *Salmonella*. Aberrações cromossômicas, SCE e dutos de DNA também foram observados no fígado de ratos após a exposição *in vivo* ao safrol⁹.

De acordo com dados da Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC), o safrol e o isosafrol são cancerígenos em camundongos e ratos; eles produzem tumores no fígado após sua administração oral. O safrol também produziu tumores de fígado e pulmão em camundongos jovens machos após sua injeção subcutânea. O diidrossafrol administrado por via oral é carcinogênico em ratos, nos quais produziu tumores no esôfago, e em camundongos, nos quais produziu tumores hepáticos em machos e uma incidência aumentada de tumores pulmonares em machos e fêmeas. Não há dados disponíveis sobre o efeito em humanos¹⁰.

Quanto ao marcador fitoquímico, o cinamaldeído é uma substância usada em compostos aromatizantes para conferir um sabor de canela. Existem dados de segurança consideráveis da indústria de alimentos e aromatizantes que utiliza cinamaldeído de grau alimentício em bebidas não alcoólicas, sorvetes, doces, produtos de panificação, gomas de mascar, condimentos e carnes em níveis que variam de 9 ppm a 4900 ppm. O cinamaldeído é geralmente reconhecido como seguro (GRAS) pela Associação dos Fabricantes de Extratos Aromatizantes dos Estados Unidos da América e é aprovado para uso alimentar pela Food and Drug Administration (FDA). O óleo de canela, que contém 70% a 90% de cinamaldeído, também é classificado como GRAS e, como o cinamaldeído, é usado na indústria de alimentos e aromatizantes^{5, 12}. A exposição do consumidor ao cinamaldeído resulta principalmente do uso generalizado deste composto como ingrediente de aroma e fragrância em alimentos, bebidas, produtos médicos, cosméticos e perfumes¹³.

Embora o JECFA, Comitê Conjunto FAO/OMS de Especialistas em Aditivos Alimentares, tenha anteriormente estabelecido uma IDA para o cinamaldeído (1,25 mg/kg de peso corporal/dia em 1967 e uma IDA temporária de 0,7 mg/kg de peso corporal/dia, publicada em 1979), atualmente não há o estabelecimento de uma IDA e nenhuma preocupação de segurança é atribuída ao produto¹².

Assim como outros compostos do óleo de canela, o cinamaldeído, pode ter ação irritante cutânea e alergênica e pode ser responsável pelo eczema de contato, urticária de contato e por reações fototóxicas¹². Existem diversos dados na literatura que reportam reações de sensibilização cutânea causadas pelo cinamaldeído registradas em trabalhadores ou consumidores expostos¹³.

5. MEDIDAS DE MITIGAÇÃO DO RISCO OCUPACIONAL, DE RESIDENTES E TRANSEUNTES.

5.1 Recomendações para manipuladores e aplicadores: Uso de equipamentos de proteção individual que evitem o contato com a pele e olhos, pois a substância pode causar irritação e sensibilização. Recomenda-se também o uso de máscaras com filtros.

Notas:

* A consulta de alvos biológicos poderá ser feita junto ao sítio eletrônico Agrofit https://agrofit.agricultura.gov.br/agrofit_cons/principal_agrofit_cons.

Referências:

¹ WHO, Monographs on selected medicinal plants.—Vol. 1. World Health Organization, Geneva. 1999, p. 102-111. Disponível em <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42052/1/9241545178.pdf>. Acesso em 29/12/2021.

² NCBI. National Center for Biotechnology Information. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?id=128608>. Acesso em: 28/10/2021.

³ Bellassoued K, Ghrab F, Hamed H, Kallel R, van Pelt J, Lahyani A, Ayadi FM, El Feki A. Protective effect of essential oil of *Cinnamomum verum* bark on hepatic and renal toxicity induced by carbon tetrachloride in rats. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2019 Jun;44(6):606-618.

⁴ Unlu M, Ergene E, Unlu GV, Zeytinoglu HS, Vural N. Composition, antimicrobial activity and in vitro cytotoxicity of essential oil from *Cinnamomum zeylanicum* Blume (Lauraceae). *Food Chem Toxicol*. 2010 Nov;48(11):3274-80. doi: 10.1016/j.fct.2010.09.001. Epub 2010 Sep 7. PMID: 20828600.

⁵ Figueiredo, C. S. S. Viera de Oliveira, P. De Silva Saminez, W. F. Muniz Diniz, R. Silva Rodrigues, J. F. Maia da Silva, M. S. Nascimento da Silva, I. C. Grigolin Grisotto, M. A. Óleo essencial da canela (cinamaldeído) e suas aplicações biológicas. *Revista de investigação biomédica*, v. 9, p. 192, 2018.

⁶ Archer, A.W. Determination of cinnamaldehyde, coumarin and cinnamyl alcohol in cinnamon and *Cassia* by high-performance liquid chromatography. *Journal of chromatography*, 1988, 447:272–276.

⁷ Anvisa, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 294, de 29 de julho de 2019. Diário Oficial da União. 29 de julho de 2019. Dispõe sobre os critérios para avaliação e classificação toxicológica, priorização da análise e comparação da ação toxicológica de agrotóxicos, componentes, afins e preservativos de madeira, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Seção 1, p.78-85.

⁸ Essential oil of Cinnamon bark obtained from the bark of *Cinnamomum zeylanicum*, Lauraceae by distillation. European Chemicals Agency. Disponível em: <https://echa.europa.eu/es/substance-information/-/substanceinfo/100.242.156>. Acesso em 27/09/2021.

⁹ *Cinnamomum zeylanicum*, ext. Carcinogenicity. European Chemicals Agency. Disponível em <https://echa.europa.eu/es/registration-dossier/-/registered-dossier/15259/7/8>. Acesso em 27/10/2021.

¹⁰ IARC. 1976. Safrole, isosafrole, and dihydrosafrole. In *Some Naturally Occurring Substances*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, vol. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. pp. 231-244.

¹¹ US-EPA. Cinnamaldehyde (040506) Fact Sheet. New Use Pattern on Food Crop; Tolerance Exemption For All Food Commodities. October 1998; updated December 2000. Disponível em https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/reg_actions/registration/fs_PC-040506_1-Oct-98.pdf. Acesso em 27/10/2021.

¹² BfR, Federal Institute for Risk Assessment. BfR 2006. High daily intakes of cinnamon: Health risk cannot be ruled out. BfR Health Assessment No. 044/2006, 18 August 2006.

¹³ US EPA, 1989, Cinnamaldehyde, Toxicology Program Draft Report Support For Chemical Nomination And Selection Process Of The National Toxicology Program. Disponível em https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/chem_background/exsumpdf/cinnamaldehyde_508.pdf.

Consultado em 29/12/2021.