

## 1. Contextualização

Conforme determinado pela RDC nº 221, de 28 de março de 2018, a Anvisa definiu critérios para selecionar os ingredientes ativos de agrotóxicos para as próximas reavaliações toxicológicas. Esses critérios incluíram a relevância da exposição ao ingrediente ativo no Brasil e o perigo e risco identificados por agências internacionais. A lista de ingredientes ativos selecionados para a reavaliação foi publicada no portal da Anvisa em 26 de agosto de 2019, disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/agrotoxicos/produtos/reavaliacao-de-agrotoxicos>.

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

O Carbendazim é utilizado como fungicida de amplo espectro, possuindo atividade sistêmica de inibição da formação de microtúbulos mitóticos durante a mitose, afetando o crescimento e a divisão dos esporos (PMRA, 2011). Ele foi considerado mutagênico e tóxico para a reprodução e para o desenvolvimento pelas principais autoridades regulatórias internacionais (PMRA, 2011; EFSA, 2010; APVMA, 2012; USEPA, 2014).

O Carbendazim foi proibido na União Europeia (EFSA, 2010) ao ser classificado como 1B para toxicidade reprodutiva e mutagenicidade de acordo com o Sistema Globalmente Harmonizado de Classificação e Rotulagem de Substâncias Químicas (GHS – *Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals*). Nos EUA (USEPA, 2014), não há aprovação para uso agrícola, sendo autorizado apenas para uso em plantas ornamentais e como preservativo industrial. No Canadá, o Carbendazim também é aprovado exclusivamente para uso não agrícola como preservativo industrial e para uso em espécies de olmo, representando risco mínimo para trabalhadores e meio ambiente (PMRA, 2006 e 2011). Já na Austrália (APVMA, 2012), houve a manutenção do uso agrícola para várias culturas, mas com restrições após a reavaliação (proibição do uso em plantas ornamentais, gramados, uva, drupas, maçã e pera).

No Brasil, o Carbendazim é um fungicida com usos aprovados como preservante de madeira e agrícola (aplicação foliar nas culturas de algodão, citros, feijão, maçã, milho, soja e trigo e para o tratamento de sementes de algodão, arroz, feijão, milho e soja).

## 2. Nome químico e comum do ingrediente ativo do agrotóxico a ser reavaliado

Nº CAS: 10605-21-7

Nome comum: Carbendazim

Nome químico CAS: methyl benzimidazol-2-ylcarbamate

Nome químico IUPAC: 2-(methoxycarbonylamino)-benzimidazole

### **3. Motivo da reavaliação**

Conforme divulgado no Portal Eletrônico da Anvisa, o Carbendazim foi colocado em reavaliação devido à preocupação em relação aos seguintes aspectos toxicológicos: mutagenicidade, toxicidade para o desenvolvimento e toxicidade reprodutiva. Ainda, esse ingrediente ativo foi o mais detectado no Programa de Análise de Resíduos em Alimentos (PARA) entre 2013 e 2015, sendo caracterizado risco agudo para o consumo de alimentos monitorados, e ficou entre os mais detectados entre 2017 e 2018.

### **4. Aspectos toxicológicos que serão objeto da reavaliação**

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

As empresas detentoras de registro de produtos técnicos e formulados deverão abordar todos os aspectos elencados como relevante para a reavaliação toxicológica do Carbendazim em formato de relatório, conforme detalhamento descrito a seguir.

#### **4.1 Situação internacional**

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

#### **4.2 Caracterização físico-química e definição de resíduos**

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

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

### **4.3 Toxicocinética**

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

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

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

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

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

### **4.5 Toxicidade para órgão-alvo específico por exposição repetida e doses de referência**

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

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

### **4.6 Genotoxicidade**

A USEPA (2014) e a EFSA (2010) concluíram que o Carbendazim possui potencial aneugênico em estudos de genotoxicidade. Segundo a EFSA (2010), ele provocou

aberrações cromossômicas numéricas *in vitro* e *in vivo* pela interação com as proteínas dos fusos mitóticos. A EFSA estimou um limiar da atividade aneugênica entre 0,2 a 0,6 µg/mL *in vitro* e um NOEL para aneuploidia de 50 mg/kg pc *in vivo*. A EFSA afirmou ainda que o Carbendazim não provocou aberrações cromossômicas estruturais ou mutações gênicas, embora dois estudos *in vitro*, um para detectar mutação pontual em bactéria e outro para detectar aberrações cromossômicas, tenham sido positivos. A PMRA (2011) também concluiu que o Carbendazim não altera o DNA, mas é capaz de agir sobre os fusos mitóticos. A APVMA (2012) discutiu que o Carbendazim pode provocar danos cromossômicos (aneugênese ou clastogênese) e ser o mecanismo responsável pelos achados de teratogenicidade e infertilidade por afetar a espermatogênese.

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

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

#### **4.7 Carcinogenicidade**

A USEPA (2014) classificou o Carbendazim como possível carcinogênico humano, com base nos tumores hepáticos observados em camundongos fêmeas e em seu potencial aneugênico e derivou uma dose de referência de 0,0116 mg/kg pc/dia. A PMRA (2011) também considera que o Carbendazim produz tumores hepáticos e nos ovários de camundongos fêmeas. A EFSA (2010), por outro lado, concluiu que o Carbendazim não é carcinogênico, pois os tumores foram restritos a determinadas linhagens de camundongos mais susceptíveis, sem relevância para humanos.

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

- a) Análise individual dos estudos crônicos e de carcinogenicidade (regulatórios e da literatura científica), com descrição da metodologia e das limitações identificadas.

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

#### **4.8 Toxicidade reprodutiva e para o desenvolvimento**

A EFSA (2010) concluiu que os estudos de toxicidade reprodutiva em ratos mostram que o Carbendazim provoca infertilidade em machos, pois reduz a quantidade de espermatozoides, provoca atrofia testicular e afeta a espermatogênese. Já a USEPA (2014) observou degeneração testicular em estudos crônicos e subcrônicos em ratos e, embora não exista estudo específico para reprodução considerado adequado e conduzido conforme Diretriz da OECD, ela concluiu que os estudos disponíveis indicaram efeitos sobre a reprodução como liberação prematura de células germinativas e atrofia dos túbulos seminíferos. A USEPA calculou uma dose de referência de 68 mg/kg pc/dia para efeitos tóxicos sobre a reprodução. A APVMA (2012) e a PMRA (2011) também concluíram que o Carbendazim é capaz de provocar infertilidade, mas consideram que as doses em que ocorrem efeitos tóxicos são bem mais altas do que as doses de referência utilizadas na avaliação de risco.

A EFSA (2010), a PMRA (2011) e a USEPA (2014) detectaram efeitos sobre o desenvolvimento em doses sem toxicidade materna para os estudos com Carbendazim em ratos e coelhos. Foram observadas variações esqueléticas associadas a retardo no crescimento e redução do peso corporal em ratos e aumento de reabsorções, redução de implantações e redução do tamanho das ninhadas em coelhos. Segundo a EFSA e a PMRA (2005), o NOAEL para efeitos sobre o desenvolvimento dos fetos foi de 10 mg/kg/dia em ratos e coelhos. A PMRA (2011) utilizou um fator de segurança extra de 10 vezes para determinar as doses de referência por causa da severidade dos achados e da ausência de informação sobre a toxicidade do Carbendazim durante o desenvolvimento do sistema nervoso em animais jovens. A APVMA (2012) também concluiu que o Carbendazim é capaz de provocar efeitos sobre o desenvolvimento embriofetal, mas considera que as doses em que ocorrem efeitos são bem mais altas do que as doses de referência utilizadas na avaliação de risco.

Foi mencionado pela USEPA (2014) que um estudo de toxicidade reprodutiva de uma geração estendido está atualmente sendo conduzido pela empresa detentora de registro para endereçar a falta de um estudo de toxicidade reprodutiva aceitável, a preocupação em relação às evidências de aumento da suscetibilidade da prole, a ocorrência de malformações nos fetos após exposições no útero e a necessidade de dados adicionais

para melhor caracterizar os potenciais efeitos do desenvolvimento neurológico observados em estudo pré-natal com ratos.

Diante das conclusões das autoridades internacionais e da relevância da toxicidade reprodutiva e sobre o desenvolvimento para a caracterização da toxicidade do Carbendazim, deverão ser entregues pelas empresas detentoras de registro:

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

#### **4.9 Intoxicações, monitoramento em água e em alimentos e avaliação do risco dietético**

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

#### **4.10 Avaliação de risco ocupacional, de residentes e transeuntes**

Conforme determinado pelo art. 33 da RDC nº 294/2019, a avaliação de risco apenas será conduzida quando as etapas de identificação do perigo e de avaliação dose-resposta indicarem evidências suficientes para os produtos serem categorizados como conhecidos ou presumidamente mutagênicos, carcinogênicos, teratogênicos, causadores de efeitos adversos ao desenvolvimento embriofetal ou neonatal, de dano ao aparelho reprodutor ou de distúrbios hormonais e for possível determinar um limiar de dose para algum desses desfechos que permita proceder com as demais etapas da avaliação do risco. Nesse caso, será emitida exigência com o prazo de 60 dias para entrega de estudos que possam subsidiar a análise e relatório de avaliação de risco pelas empresas detentoras de registro de produtos formulados à base de Carbendazim.

### **5. Avaliação do peso da evidência**

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

## **6. Referências Bibliográficas**

APVMA. Australian Pesticide and Veterinary Medicines Authority. Carbendazim – Review Findings Report. The reconsideration of the active constituent carbendazim, registration of products containing carbendazim and approvals of their associated labels. Agosto 2012.

EFSA. European Food Safety Authority. Conclusion on Pesticide Peer Review. Conclusion on the Peer Review of the Pesticide Risk Assessment of the Active Substance Carbendazim. EFSA Journal, 8(5):1598. 2010.

PMRA. Pest Management Regulatory Agency. Re-evaluation of Carbendazim. Re-evaluation Note. REV2006-3. 2006.

PMRA. Pest Management Regulatory Agency. Registration decision. Carbendazim. REV2011-11. 2011.

USEPA. United States Environmental Protection Agency. Thiophanate-Methyl and Carbendazim (MBC). Human Health Assessment Scoping Document in Support of Registration Review. Memorandum. 2014.