

Documento preparatório – Reavaliação Tiofanato-metílico
Edital de Chamamento N° 04 de 10 de março de 2020

1. Contextualização

Conforme determinado pela RDC n° 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 n° 4.074/2002, o disposto nos artigos 12 e 13 da RDC n° 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 Tiofanato-metílico.

O Tiofanato-metílico 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 (APVMA, 2010; USEPA, 2014; PMRA, 2019). O Tiofanato-metílico degrada-se rapidamente, transformando-se em Carbendazim, que também é seu metabólito em mamíferos (USEPA, 2014; EFSA, 2018).

O Tiofanato-metílico apresenta baixa toxicidade aguda pela via oral ou dérmica (USEPA, 2014; EFSA, 2018), entretanto é perigoso quando inalado (EFSA, 2018) e é sensibilizante dérmico (USEPA, 2014; EFSA, 2018). Os principais órgão-alvo após curta e longa exposição são os rins (ratos), o fígado (camundongos e ratos) e a tireoide (ratos e cães), sendo que nestes dois últimos órgãos foram identificadas lesões pré-neoplásicas e neoplásicas (EFSA, 2018). Ainda, observa-se a ocorrência de anemia em cães e ratos (USEPA, 2014; EFSA, 2018).

Tanto a USEPA (2014) quanto a EFSA (2018) descartaram potencial imunotóxico para o Tiofanato-metílico, entretanto elas apontam que, embora não tenham sido verificados efeitos nos estudos toxicológicos clássicos, esses estudos não são suficientes para predição da imunotoxicidade, concluindo que há lacuna de dados para caracterização desse aspecto.

Apesar do Carbendazim ser o principal metabólito do Tiofanato-metílico e de ser classificado pela EFSA como 1B para toxicidade reprodutiva (de acordo com o Sistema Globalmente Harmonizado de Classificação e Rotulagem de Produtos Químicos – GHS), não foram observados efeitos sobre a reprodução ou fertilidade para o Tiofanato-metílico e o efeito sobre o desenvolvimento limitou-se ao aumento na incidência de variações

esqueléticas na presença de toxicidade materna em coelhos – redução do peso corporal e do consumo de alimentos e aumento de abortos (USEPA, 2014; EFSA, 2018). Assim, a toxicidade para o desenvolvimento do Tiofanato-metílico foi descartada pelas principais autoridades internacionais, bem como a neurotoxicidade (APVMA, 2012; USEPA, 2014; EFSA, 2018; PMRA, 2019). Entretanto, a USEPA (2014) concluiu que é necessária a apresentação de estudo de desenvolvimento para avaliar os efeitos específicos sobre a tireoide nos estágios iniciais do desenvolvimento de filhotes. Assim, havendo a constatação desses efeitos, a neurotoxicidade sobre o desenvolvimento pode passar a ser considerada um aspecto relevante. Mesmo sem esses resultados, a PMRA concluiu que não é possível descartar a relevância para humanos em relação aos efeitos das alterações hormonais sobre neurodesenvolvimento de feto e neonatos (PMRA, 2019).

O Tiofanato-metílico foi considerado mutagênico pelas principais autoridades regulatórias internacionais (APVMA, 2012; USEPA, 2014; EFSA, 2018; PMRA, 2019) e estudos recentes claramente positivos para micronúcleo identificaram o seu potencial clastogênico (EFSA, 2018). A PMRA (2019) associou o potencial mutagênico do Tiofanato-metílico aos tumores hepáticos.

A EFSA (2018) também concluiu que o Tiofanato-metílico é um desregulador endócrino relevante para humanos pelos efeitos causados sobre a tireoide e pelas alterações dos níveis de hormônios tireoidianos e das atividades das enzimas hepáticas em diferentes espécies. Em contrapartida, a USEPA (2014) considerou que os efeitos sobre a tireoide são secundários aos efeitos hepáticos. Já a PMRA, descartou a relevância para humanos dos Modos de Ação (MoA) que acarretam os efeitos adversos na tireoide, concluindo que tumores na tireoide são improváveis de ocorrer em humanos.

Embora a USEPA (2014) tenha concluído que o Tiofanato-metílico é um provável carcinogênico para humanos, com base nos achados de tumores tireoidianos em ratos e de tumores hepáticos no fígado de camundongos machos e fêmeas somados à evidência de potencial aneugênico, a PMRA (2019) descartou a relevância para humanos dos tumores tireoidianos, utilizando apenas os tumores hepáticos para a avaliação de risco. Já a EFSA (2018) não classificou o Tiofanato-metílico como presumidamente carcinogênico para humanos, considerando-o apenas suspeito (categoria 2 do GHS) com base nos efeitos endócrinos que indicam MoA envolvendo enzimas hepáticas na toxicidade para a tireoide. Entretanto, a EFSA não aprofundou muito essa discussão e não considerou a carcinogenicidade como um aspecto impeditivo de aprovação do Tiofanato-metílico na Europa.

Além da EFSA (2018) ter identificado a falta de estudo de imunotoxicidade como lacuna de dados, o perfil toxicológico de impurezas das bateladas utilizadas na maioria dos estudos toxicológicos e a ausência de informação toxicológica sobre os metabólitos relevantes para o consumo humano também foram apontados como limitantes para a avaliação toxicológica e definição de resíduos. Entretanto, como não foram determinadas

doses de referência para avaliação de risco em decorrência do potencial mutagênico do Tiofanato-metílico, esses aspectos não limitaram a conclusão da sua reavaliação.

Nos Estados unidos, o Tiofanato-metílico possui registro para uso agrícola numa variedade grande de culturas, incluindo frutas, nozes, café, cucurbitáceas, vegetais folhosos, raízes, vagens e grãos e também é aprovado para uso em gramados e plantas ornamentais (USEPA, 2014). Uma grande variedade de usos também é aprovada no Canadá, incluindo uso alimentar, residencial, em estufas e para o tratamento de semente (PMRA, 2019).

Embora a EFSA (2018) tenha concluído que o Tiofanato não cumpre as exigências de registro europeia, pois foi classificado como mutagênico 1B, o processo de reavaliação continua em andamento e seu uso está permitido até 31 de outubro de 2020. Os usos mais representativos na Europa são em vinhedos, tomate, berinjela, alho-poró, feijão e trigo. Na Austrália, não há uso aprovado para as culturas alimentares, mas a substância não é proibida, havendo produtos registrados para tratamento do solo e aplicação foliar em plantas ornamentais (APVMA, 2010).

No Brasil, o Tiofanato-metílico possui os seguintes usos agrícolas aprovados: a) aplicação foliar nas culturas de abacate, abacaxi, abóbora, acerola, algodão, alho, amendoim, antúrio, arroz, aveia, azeitona, banana, batata, begônia, berinjela, cacau, café, cebola, cenoura, centeio, citros, cravo, crisântemo, cupuaçu, ervilha, eucalipto, feijão, feijão-caupi, framboesa, gergelim, grão-de-bico, gramados, guaraná, gladiolo, hortênsia, kiwi, lentilha, maçã, mamão, mamona, manga, maracujá, melancia, melão, milho, mirtilo, morango, orquídeas, pepino, pimentão, pinhão manso, rosa, seringueira, seriguela, soja, sorgo, tomate, trigo, triticales e uva; b) aplicação em sementes de algodão, amendoim, arroz, aveia, batata, canola, cevada, centeio, ervilha, feijão, girassol, milho, pastagens, soja, sorgo, trigo e triticales; c) aplicação em bulbilhos de alho.

Nome químico e comum do ingrediente ativo do agrotóxico a ser reavaliado

Nº CAS: 23564-05-8

Nome comum: Tiofanato Metílico

Nome químico CAS: dimethyl (1,2-phenylenebis(iminocarbonothioyl))bis(carbamate)

Nome químico IUPAC: dimethyl 4,4'-(o-phenylene)bis(3-thioallophanate)

2. Motivo da reavaliação

O Tiofanato foi colocado em reavaliação devido à preocupação em relação aos seguintes aspectos toxicológicos: mutagenicidade, carcinogenicidade, desregulação endócrina e toxicidade para o desenvolvimento. Ainda, o Carbendazim, produto de degradação do Tiofanato-metílico, foi o ingrediente ativo 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.

3. Aspectos toxicológicos que serão objeto da reavaliação

Diante dessas preocupações toxicológicas detectadas internacionalmente, a reavaliação toxicológica do ingrediente ativo Tiofanato-metílico 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. É importante mencionar que a avaliação toxicológica desse ingrediente ativo ocorrerá em paralelo à avaliação do Carbendazim, que é seu produto de degradação e principal metabólito.

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

3.1 Situação internacional

Deverá ser elaborada uma descrição detalhada da situação regulatória internacional do Tiofanato-metílico, 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). Deverá ser incluído um quadro que resuma a situação regulatória em cada um dos países.

3.2 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.

É relevante mencionar que a EFSA (2018) identificou lacunas de dados para traçar o perfil toxicológico das impurezas e dos metabólitos toxicologicamente relevantes. Logo, discussão sobre esse posicionamento deve ser incluída na análise da empresa de forma a endereçar previamente essas questões.

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.

3.3 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 Tiofanato-metílico. 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.

3.4 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.

3.5 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.

3.6 Genotoxicidade

A EFSA (2018) concluiu que o Tiofanato-metílico não apresenta potencial de causar mutações pontuais em bactérias ou em células de mamíferos, porém resultados positivos nos ensaios de micronúcleo *in vitro* e *in vivo* demonstraram seu potencial clastogênico. O

potencial aneugênico também não pôde ser excluído, pois seu principal metabólito, o Carbendazim, é reconhecidamente uma substância aneugênica (classificado como 1B pela EFSA, de acordo com o GHS). Essa conclusão baseia-se em estudos recentes (com coloração de centrômeros) que mostram uma grande proporção (66%) de micronúcleos sem o centrômero. Essa proporção é próxima à observada para o conhecido clastogênico mitomicina C e bastante superior à proporção de 32% induzida pelo Carbendazim (que, de acordo com esses novos estudos, também pode ser considerado clastogênico).

Como a EFSA verificou nos estudos toxicocinéticos que as gônadas são expostas ao Tiofanato-metílico, a ocorrência de clastogenicidade não pode ser descartada para esse órgão e substância foi classificada, quanto à mutagenicidade, na categoria 1B do GHS. Portanto, a EFSA (2018) concluiu que o Tiofanato-metílico não cumpre os critérios de aprovação de agrotóxicos da Europa. A EFSA (2018) conclui ainda que nenhum limiar pode ser assumido para esse efeito, por isso, não foram derivadas doses de referência para avaliação de risco. Sem esses valores de referência, não foi realizada a avaliação de risco dietética, ocupacional ou para residentes e transeuntes.

Diante das conclusões das autoridades internacionais e da relevância da mutagenicidade para caracterização da toxicidade do Tiofanato-metílico, 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 n° 294/2019, sobre o potencial mutagênico do Tiofanato-metílico, 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.

3.7 Desregulação endócrina

Efeitos na tireoide foram observados pela EFSA (2018) e USEPA (2014) em múltiplos ensaios com ratos, camundongos e cães, tais como: aumento do peso da tireoide, hipertrofia folicular, hiperplasia com progressão para adenoma e carcinoma sendo que os principais achados foram associados à redução de triiodotironina (T3) e de tiroxina (T4) e ao aumento de hormônio tireoestimulante (TSH). Segundo a EFSA, a alteração dos níveis hormonais pode estar relacionada ao efeito encontrado no fígado de indução da atividade enzima uridina difosfato glicoronil transferase (UDP-GT), que aumenta a excreção biliar de T3 e T4. Também foi observada inibição da atividade da enzima

peroxidase tiroídiana (TPO), sugerindo a ocorrência de diferentes MoA após exposição de longa duração ao Tiofanato-metílico. Considerando os efeitos nas diferentes espécies, inclusive cães, e do provável efeito sobre a TPO, a EFSA considera que há evidência suficiente para concluir que o Tiofanato é um desregulador endócrino e que o mecanismo é relevante para humanos. Ainda, a EFSA (2018) considera que estudo publicado na literatura corrobora esses achados e indica efeitos sutis nos tecidos endócrinos e no desenvolvimento.

A USEPA (2014) também constatou evidência de desregulação da homeostase tiroídiana (com hipertrofia e hiperplasia folicular) em cães e ratos, considerando-a secundária à toxicidade hepática. Ainda, a USEPA verificou que estudos adicionais mostram aumento da atividade da enzima UDP-GT em conjunto com efeitos sobre os níveis de hormônios tireoidianos circulantes.

A PMRA (2019) discutiu todas essas alterações hormonais, caracterizando mais profundamente os MoA potencialmente envolvidos e concluiu que os efeitos sobre a tireoide não são relevantes para humanos, exceto em relação à exposição de fetos e neonatos, que seriam mais susceptíveis a essas alterações hormonais durante o seu neurodesenvolvimento.

Diante das conclusões das autoridades internacionais e da relevância dos efeitos endócrinos para a caracterização da toxicidade do Tiofanato-metílico, deverão ser entregues pelas empresas detentoras de registro:

- a) Análise individual dos estudos disponíveis sobre desregulação endócrina *in vitro* e *in vivo* (regulatórios e da literatura científica), com descrição da metodologia e das limitações identificadas.
- b) Análise, conclusão e classificação, conforme RDC n° 294/2019, sobre o potencial de desregulação endócrina do Tiofanato-metílico, 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 que possam indicar desfechos relacionados à desregulação endócrina, 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.

3.8 Carcinogenicidade

A EFSA (2018) concluiu que os tumores tiroidianos decorrem de vários MoA distintos: indução das enzimas citocromo P450, indução da enzima UDP-GT e inibição da TPO, mecanismos relevantes para humanos, mas propôs a classificação do Tiofanato-metílico

na categoria 2 do GHS – suspeito de causar câncer – ao invés de classifica-lo como presumidamente carcinogênico para humanos.

Já a USEPA (2014), classificou o Tiofanato-metílico como provável de ser carcinogênico para humanos, com base nos achados de tumores em tireoide em ratos e tumores hepáticos no fígado de camundongos somados à evidência de potencial aneugênico. Entretanto, embora exista evidência de atividade antitireoidiana (aumento da atividade da enzima UDP-GT hepática), a USEPA (2014) concluiu que os dados para suportar um limiar para o MoA antitireoidiano são considerados inconclusivos. Portanto, o risco para carcinogenicidade foi calculado por meio de extrapolação linear para baixas doses com base na incidência de tumores hepáticos em camundongos machos.

A PMRA (2019) aprofundou mais a avaliação sobre a indução de tumores tireoidianos em ratos machos em estudo crônico pelo Tiofanato-metílico e avaliou estudos mecanísticos fornecidos durante a reavaliação para evidenciar MoA não genotóxicos.

Os dois MoA discutidos pela PMRA (2019) baseiam-se na alteração da homeostase tireoidiana como consequência da redução dos hormônios tireoidianos pela ação das enzimas microssomais no fígado e/ou pela inibição da síntese de hormônio tireoidiano.

Foi verificado que o Tiofanato-metílico inibiu a TPO *in vitro* e induziu a atividade hepática do citocromo P450 e da UDP-GT em ratos. Esses efeitos são capazes de aumentar a excreção biliar de T4 e reduzir a síntese de hormônios tireoidianos e, portanto, podem explicar as alterações nos níveis séricos de hormônios tireoidianos em ratos, camundongos e cães e, conseqüentemente, os achados na tireoide de hiperplasia folicular, aumento do peso, adenomas e carcinomas (PMRA, 2019). Corroborando esse racional, a PMRA (2019) cita estudo com ratos expostos concomitantemente a Tiofanato-metílico e a T4 que resultou no bloqueio do aumento da tireoide e no aumento dos níveis séricos de hormônios tireoidianos.

Ainda, a PMRA (2019) discute o metabolismo de hormônios tireoidianos é bem distinto entre humanos e ratos, com os humanos sendo menos sensíveis às alterações hormonais. Logo, o constante estímulo da tireoide e o aumento crescente de TSH levaria ao surgimento de tumores em ratos, mas não humanos, tanto que não há evidência de carcinogenicidade no tratamento contínuo com drogas capazes de eliminar os hormônios tireoidiano. Portanto, a PMRA descartou a relevância para humanos dos efeitos adversos do Tiofanato-metílico sobre a tireoide.

Com relação aos tumores hepáticos observados em camundongos machos e fêmeas, a PMRA (2019) considerou insuficiente o MoA proposto pelos registrantes de ação similar a fenobarbital, pois os estudos falham ao demonstrar a indução de citocromo P450 hepático. Assim, a PMRA concluiu que o provável MoA para esses tumores é a mutagenicidade. Como não há evidência suficiente para determinação de limiar para esse desfecho com estudos que mostrem claros resultados de dose e tempo dependência, a

PMRA (2019) optou pela extrapolação linear de baixa dose para derivação das doses de referências utilizadas para a avaliação do risco do Tiofanato-metílico.

Diante das conclusões das autoridades internacionais e da relevância da carcinogenicidade para caracterização da toxicidade do Tiofanato-metílico, 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 Tiofanato-metílico, 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.

3.9 Toxicidade para o desenvolvimento

Apesar do Carbendazim ser o principal metabólito do Tiofanato-metílico e de ser classificado pela EFSA como 1B para toxicidade reprodutiva, o efeito do Tiofanato-metílico sobre o desenvolvimento limitou-se ao aumento na incidência de variações esqueléticas na presença de toxicidade materna em coelhos – redução do peso corporal e do consumo de alimentos e aumento de abortos (USEPA, 2014; EFSA, 2018). Logo, a toxicidade para o desenvolvimento foi descartada pelas principais autoridades internacionais, bem como a neurotoxicidade (APVMA, 2012; USEPA, 2014; EFSA, 2018). Entretanto, a USEPA (2014) concluiu que é necessária a apresentação de estudo de desenvolvimento para avaliar os efeitos específicos sobre a tireoide nos estágios iniciais do desenvolvimento de filhotes. Assim, havendo a constatação desses efeitos, a neurotoxicidade sobre o desenvolvimento pode passar a ser considerada um aspecto relevante. Ainda, a EFSA (2018) indicou a relevância de um estudo na literatura utilizado para corroborar os achados endócrinos que também indica efeitos sobre o desenvolvimento.

A PMRA (2019) também levantou preocupação em relação à neurotoxicidade para o desenvolvimento em decorrência da redução de hormônios tireoidianos circulantes e concluiu que os MoA estão bem caracterizados, havendo evidência de que o Tiofanato metílico reduz a síntese de hormônios tireoidianos (inibição da TPO) e aumenta a eliminação de hormônios tireoidianos (indução de enzimas hepáticas). Embora a PMRA (2019) considere que humanos adultos sejam menos sensíveis que ratos a essas alterações, ela concluiu que esses MoA são relevantes para o desenvolvimento fetal e neonatal, pois decréscimos persistentes são críticos para o desenvolvimento adequado do cérebro.

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

- a) Análise individual dos estudos disponíveis sobre toxicidade sobre o desenvolvimento, com descrição da metodologia e das limitações identificadas.
- b) Análise, conclusão e classificação, conforme RDC n° 294/2019, sobre a toxicidade sobre o desenvolvimento do Tiofanato-metílico, 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 sobre o desenvolvimento, 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.

3.10 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.

3.11 Avaliação de risco ocupacional, de residentes e transeuntes

Conforme determinado pelo art. 33 da RDC n° 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 Tiofanato-metílico.

4. 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 n° 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.

5. Referências Bibliográficas

APVMA. Australian Pesticide and Veterinary Medicines Authority. Thiophanate-methyl – Final Review Report and Regulatory Decision. The reconsideration of the active constituent thiophanate-methyl registration of products containing thiophanate-methyl and approvals of their associated labels. Agosto 2010.

EFSA. Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance thiophanate-methyl. CONCLUSION ON PESTICIDES PEER REVIEW. EFSA Journal 16(1):5133. 2018.

PMRA. Pest Management Regulatory Agency. Proposed Re-evaluation decision. Thiophanate-Methyl and Its Associated End-use Products. Consultation document. PRVD2019-07. June 2019.

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