

VOTO Nº 038/DIRE1/ANVISA/2019/SEI/DIRE1/ANVISA

Processo nº 25351.727230/2012-62

Proposta de Resolução de Diretoria Colegiada que dispõe sobre a manutenção do ingrediente ativo Tiram em produtos agrotóxicos no País, bem como determina medidas de mitigação de riscos à saúde e alterações no registro decorrentes da sua reavaliação toxicológica.

Área responsável: Gerência-Geral de Toxicologia – GGTOX/DIRE3

Agenda Regulatória 2017-2020: Tema nº 3.11 -Reavaliação toxicológica do ingrediente ativo tiram

Relator: William Dib

RELATÓRIO

Trata-se de proposta de Resolução da Diretoria Colegiada - RDC apresentada pela Gerência Geral de Toxicologia, GGTOX, que dispõe sobre a manutenção do ingrediente ativo Tiram em produtos agrotóxicos no País, bem como determina medidas de mitigação de riscos à saúde e alterações no registro decorrentes da sua reavaliação toxicológica.

A reavaliação toxicológica do ingrediente ativo Tiram foi instituída por meio da Resolução RDC Anvisa nº 10, de 22 de fevereiro de 2008, pelo fato de estudos demonstrarem que o Tiram pode causar mutagenicidade, toxicidade reprodutiva e desregulação endócrina. Esta conclusão foi reforçada mediante avaliação preliminar do Tiram por meio de uma Nota Técnica de 28 de janeiro de 2013 elaborada pela Fiocruz.

A retomada da reavaliação do Tiram ocorreu somente em 22 de junho de 2015, quando foi determinado judicialmente que ela fosse concluída em 90 dias, tempo considerado insuficiente para a avaliação de todas as evidências disponíveis.

Com a finalidade de unificar as discussões sobre a reavaliação toxicológica do Tiram foi criada a Força Tarefa do Tiram (FTT) pelo Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Defesa Vegetal (SINDIVEG), em 7 de julho de 2015.

Com foco no prazo judicial, a Anvisa revisou e complementou os desfechos toxicológicos apontados como preocupantes na Nota Técnica de reavaliação elaborada pela Fiocruz (mutagenicidade, toxicidade reprodutiva, desregulação endócrina e neurotoxicidade), resultando no Parecer nº 5/2015, de outubro de 2015. Foi concluído que com base nas evidências científicas disponíveis à época, não havia embasamento técnico suficiente para uma decisão regulatória de proibição dos produtos à base desse ingrediente ativo no Brasil.

Com base no Parecer nº 5/2015, foi elaborada a proposta de RDC que foi publicada na forma da Consulta Pública nº 128, de 29 de janeiro de 2016, pelo prazo de 30 dias, e que manteve permitida a utilização do ingrediente ativo Tiram em produtos agrotóxicos, tendo em vista que em sua reavaliação toxicológica não foram constatadas evidências suficientes de efeitos graves à saúde humana que o enquadrassem no art. 31 incisos III, IV, V, VI e VII do Decreto 4.074, de 4 de janeiro de 2002.

Após avaliação das contribuições recebidas durante a CP, do Parecer nº 05/2015 e da situação internacional atualizada desse ingrediente ativo, foi verificada a necessidade de aprofundar as discussões e levantar novas evidências sobre vários aspectos toxicológicos do Tiram, de forma a se evitar a emissão de possível conclusão equivocada que poderia trazer riscos à saúde da população. Também foi verificada a necessidade da avaliação do risco ocupacional e dietético deste ingrediente ativo.

Considerando o atraso em outras reavaliações que estavam em andamento e a priorização de outros agrotóxicos com maior uso no Brasil do que o Tiram, a reavaliação do Tiram foi retomada novamente somente em 2018. Nesta nova etapa, houve o aprofundamento da reavaliação por tema, analisando cada tipo de estudo com maior especificidade e também foi avaliada a situação internacional atualizada do Tiram. Desde então, a Anvisa elaborou diversos pareceres sobre aspectos toxicológicos do Tiram.

Durante o ano de 2019, a equipe técnica da Anvisa realizou visitas técnicas em fábricas que realizam o tratamento industrial de sementes com Tiram e em propriedades agrícolas, com o objetivo de conhecer as especificidades de seu uso no país e auxiliar na avaliação do risco ocupacional.

O escopo completo da reavaliação do Tiram incluiu: avaliação dos efeitos à saúde; análise das intoxicações agudas ocupacionais ou acidentais; avaliação da adequabilidade da ingestão diária aceitável; estabelecimento da dose de referência aguda e do nível aceitável de exposição ocupacional; avaliação do risco dietético agudo e crônico e avaliação do risco ocupacional dos produtos à base de Tiram (usos e produtos aprovados até fevereiro de 2019).

A partir de todas as análises realizadas foi possível dar um direcionamento quanto as medidas de mitigação de riscos à saúde e alterações no registro decorrentes da reavaliação toxicológica do Tiram e que resultaram na referida RDC.

ANÁLISE

A minuta de RDC é resultado de um processo de reavaliação toxicológica exaustivamente discutido, como demonstram os mais dez anos de tramitação deste feito, composto de mais de sessenta volumes de documentos.

A consulta pública nº 128/2016 contou com 1200 participantes e após avaliação mais detalhada das contribuições recebidas e atualização da situação internacional do Tiram, principalmente no Canadá e União Europeia, foi verificada a necessidade de reanálise de vários aspectos toxicológicos desse ingrediente ativo, além da inclusão de análises que não haviam sido realizadas, de forma a se evitar a tomada de decisão equivocada.

A proposta de RDC submetida à consulta pública continha apenas um artigo, prevendo a manutenção do ingrediente ativo Tiram. No entanto, após a consulta pública foram reavaliados alguns aspectos toxicológicos do Tiram (mutagenicidade, toxicidade para a reprodução e desenvolvimento e desregulação endócrino), além de ser realizada a avaliação de outras questões tais como:

- análise de aspectos toxicológicos (carcinogenicidade, efeitos observados em estudos

observacionais em humanos);

- análise das intoxicações agudas ocupacionais ou acidentais, avaliação da adequabilidade da ingestão diária aceitável, estabelecimento da dose de referência aguda e do nível aceitável de exposição ocupacional;
- avaliação do risco dietético agudo e crônico e avaliação do risco ocupacional dos produtos à base de Tiram (usos e produtos aprovados até fevereiro de 2019).

Com base nas avaliações realizadas, manteve-se a conclusão de que as evidências disponíveis até o momento demonstram que o Tiram não é comprovadamente carcinogênico, mutagênico, desregulador endócrino ou tóxico para a reprodução ou para o desenvolvimento embrionário. Portanto, considerando a legislação brasileira, conclui-se que ele não preenche os requisitos proibitivos de registro estabelecidos pela Lei nº 7.802/1989, pelo Decreto nº 4.074/2002, e pela RDC nº 294/2019.

Entretanto, apesar da ausência de potencial tóxico relacionado aos critérios proibitivos de registro, foram necessárias a adoção de medidas de mitigação de riscos à saúde e a realização de alterações no registro, conforme previsto nos incisos II e III do artigo nº 27 da RDC nº 221/2018, o que levou à necessidade de estabelecimento de artigos adicionais à proposta de RDC submetida à consulta pública.

Essas medidas de mitigação de risco foram baseadas em diversos pareceres, os quais foram compilados na NOTA TÉCNICA Nº 12/2019/SEI/CREAV/GEMAR/GGTOX/DIRE3/ANVISA que trata das conclusões da reavaliação do ingrediente ativo Tiram com as respectivas recomendações e proposta de minuta de RDC final.

Os resultados da reavaliação e a minuta de RDC foram apresentadas aos representantes do Ibama e do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (Mapa) em reunião realizada no dia 13/08/2019.

Entre as principais medidas de mitigação de risco estabelecidas estão:

1. Definição de resíduos de Tiram como CS₂, assim como para todos os ditiocarbamatos, para conformidade do Limite Máximo de Resíduo (LMR) e para a avaliação do risco dietético.
2. inclusão do Nível Aceitável de Exposição Ocupacional Subcrônico e do Nível Aceitável de Exposição Ocupacional;
3. inclusão da Dose de Referência Aguda (DRfA)
4. proibição do uso na aplicação foliar;
5. inclusão da classificação toxicológica do Tiram na Categoria 2 de toxicidade para órgão-alvo específico por exposição repetida e da seguinte frase de perigo nos rótulos e bulas: "*Pode provocar danos ao fígado por exposição repetida ou prolongada*";
6. Necessidade de avaliação do risco ocupacional;
7. inclusão da informação "*A semente tratada deve ser utilizada somente para o plantio, não podendo ser empregada na alimentação humana ou animal*," nas bulas e, quando aplicável, nos rótulos dos produtos à base de Tiram.
8. Necessidade de as empresas titulares de registro de produtos formulados à base de Tiram instituir ou aprimorar programas de educação e manejo aos usuários de forma a ampliar o uso seguro desses produtos.

A partir desta proposta de RDC, as alterações nos registros dos produtos formulados à base de Tiram resultantes da avaliação do risco ocupacional serão publicadas por meio de normativa específica. Neste sentido, as empresas titulares destes registros deverão atualizar

as bulas e, no que for aplicável, os rótulos desses produtos no prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias em conformidade com os resultados desta avaliação.

Destaco, também, que a referida proposta de RDC foi avaliada pela Procuradoria Federal junto a Anvisa que se manifestou mediante o PARECER n. 00121/2019/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU e opinou favorável ao prosseguimento da Resolução.

CONCLUSÃO

Entendo que a proposta de RDC apresentada pela Gerência Geral de Toxicologia contempla uma opção segura ao uso e manejo de produtos formulados a base do Tiram e com base em todo o exposto, permanece a manutenção deste ingrediente ativo com a ressalva para a inclusão de alterações na Monografia, de alterações no registro e a determinação de medidas de mitigação de riscos à saúde.

Por oportuno, agradeço, o empenho de toda a equipe técnica da GGTOX, e dos servidores que participaram desta construção.

VOTO

Pelo disposto, voto pela aprovação da Proposta de Resolução de Diretoria Colegiada que dispõe sobre a manutenção do ingrediente ativo Tiram em produtos agrotóxicos no País, bem como determina medidas de mitigação de riscos à saúde e alterações no registro decorrentes da sua reavaliação toxicológica.

Brasília – DF, 26 de novembro de 2019.

William Dib

Diretor Anvisa



Documento assinado eletronicamente por **William Dib, Diretor-Presidente**, em 26/11/2019, às 17:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site

<https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **0825984** e o código



CRC 98685DED.

Referência: Processo nº 25351.938030/2019-50

SEI nº 0825984