

## VOTO Nº N° 009-2020/QUARTA DIRETORIA/2020/SEI/DIRE4/ANVISA

Empresa recorrente: Daymsa do Brasil Comercial de Insumos Agrícolas LTDA	CNPJ: 08.474.854/0001-11
Nº do processo: 25351.852705/2018-01	
Nº do expediente de recurso (1 <sup>a</sup> instância): 0253362/19-6	
Produto: VALTAR	
Assunto da petição indeferida: 5084 – Produto Bioquímico Novo – Avaliação toxicológica de produto com ingrediente ativo (bioquímico) ainda não registrado no País	
Nº do expediente recurso (2 <sup>a</sup> instância): 1800558/19-6	

Trata-se de recurso administrativo em virtude do indeferimento da avaliação toxicológica para fins de registro, considerando o Decreto n. 4.074/02

Área responsável: GGTOX

Relator: Fernando Mendes Garcia Neto

### 1. Relatório

Trata-se de recurso administrativo contra a decisão de indeferimento do pleito sob o código de assunto 5083 - Produto Bioquímico – Avaliação toxicológica de produto com ingrediente ativo (bioquímico) já registrado no País, cuja legislação específica, segundo a empresa, seria a Instrução Normativa Conjunta (INC) nº 32 de 26 de outubro de 2005.

### 2. Análise

Os motivos que a GGTOX indeferiu a petição estão destacados a seguir:

1. O produto VALTAR, pela definição constante Instrução Normativa Conjunta (INC) nº 32 de 26 de outubro de 2005, não pode ser caracterizado como um produto bioquímico.
2. Consta no pleito do produto VALTAR que o ingrediente ativo é o cinamaldeído, cujo modo de ação é por contato, bloqueando o processo de respiração celular nas mitocôndrias e, consequentemente, impedindo o inseto de obter energia útil a nível celular. Caracterizando uma ação tóxica sobre a praga alvo.
3. O produto VALTAR pode ser considerado um EXTRATO VEGETAL, contudo, como não há norma específica publicada para regular o registro desse tipo de produto ele deverá ser analisado pela norma geral de produtos químicos. O protocolo deveria ser realizado com o código de assunto 5002 – Produto formulado e a análise ser conduzida de acordo com a Lei 7.802/89, o Decreto 4.074/02 e a Portaria-MS nº03/92.
4. A possibilidade de correção do código de assunto não foi apresentada pela empresa, pois existe divergência entre os requerimentos que devem ser apresentados para os produtos analisados diretamente pelo Decreto 4.074/02 (cód. assunto 5002) em relação aos que se enquadram nos requisitos da INC nº 32/2005 (cód. assunto 5083). Por exemplo, para produtos bioquímicos há a análise faseada, onde os produtos que forem apenas de fase I ficam

dispensados de apresentar alguns estudos toxicológicos obrigatórios para os demais tipos de produtos.

5. No dossiê do produto não foram localizados o estudo toxicológico de mutagenicidade em células de mamíferos (micronúcleo). Além disso, de acordo com informações fornecidas pela própria empresa na referência do item 11.7 do Relatório Técnico II, existem alertas de que essa substância é potencialmente mutagênica, o que reforça o fato do estudo de micronúcleo ser considerado de apresentação obrigatória.

Tempestivamente, a empresa empetrou recurso administrativo com as seguintes alegações:

a. A empresa realizou a submissão do referido processo através do código de assunto 5084 – Produto Bioquímico - Avaliação toxicológica de produto com ingrediente ativo (bioquímico) ainda não registrado no país, e tem o entendimento que é possível realizar a classificação do produto de acordo com a Instrução Normativa Conjunta (INC) nº 32 de 26 de outubro de 2005, uma vez que trata-se de um extrato de planta de canela e apresenta estrutura e identidade funcional idêntica aos produtos que ocorrem naturalmente, o que atende ao parágrafo único do Art. 2º da Instrução Normativa Conjunta (INC) nº 32 de 26 de outubro de 2005.

A Instrução Normativa Conjunta (INC) nº 32/05, define bioquímicos como substâncias químicas de ocorrência natural com mecanismo de ação não tóxico, usados no controle de doenças ou pragas como agentes promotores de processos químicos ou biológicos, abrangendo: hormônios, reguladores de crescimento e enzimas não tóxicas. A norma ainda flexibiliza em seu parágrafo único do art. 2º ao permitir que outros produtos poderão ser avaliados de acordo com esta INC, quando apresentarem estrutura e identidade funcional idênticas aos produtos que ocorrem naturalmente.

b. A empresa ainda alega que tem o conhecimento de produto com modo de ação similar e que foi classificado como bioquímico por esta Agência. Esclarecendo que há no mercado um produto com o ingrediente ativo extrato de *Melaleuca alternifolia*, cujo modo de ação é por contato e consiste no comprometimento da integridade da membrana celular.

c. Quanto a não apresentação do estudo toxicológico de mutagenicidade em células de mamíferos, a empresa esclarece que de acordo com a INC nº32/2005 não se faz necessária a apresentação deste estudo, porém a empresa está disposta a encaminhar este estudo à Anvisa caso a mesma entenda que faz-se necessário.

No despacho de não retratação e julgamento pela GGREC as áreas alegaram que o ingrediente ativo do produto VALTAR, apesar de ser um extrato vegetal e, portanto, possuir estrutura e identidade funcional idêntica ao que ocorre naturalmente, ele possui ação tóxica, e portanto não pode ser caracterizado como um produto bioquímico. Por isso, não pode ser enquadrado como um produto bioquímico e a INC nº 32/05 não é a norma correta para avaliar esse produto.

O produto VALTAR pode ser considerado um EXTRATO VEGETAL, contudo, como não há norma específica publicada para regular o registro desse tipo de produto ele foi analisado pela norma geral de produtos químicos. O protocolo deveria ser realizado com o código de assunto 5002 – Produto formulado e a análise ser conduzida de acordo com a Lei 7802/89, o Decreto 4.074/02 e a Portaria-MS nº03/92.

A possibilidade de correção do código de assunto não foi apresentada a empresa, pois existe divergência entre os requerimentos que devem ser apresentados para os produtos analisados diretamente pelo Decreto 4.074/02 (cód. assunto 5002) em relação aos que se enquadram nos requisitos da INC nº 32/2005 (cód. assunto 5083). Por exemplo, para produtos bioquímicos há a análise faseada, onde os produtos que forem apenas de fase I ficam dispensados de apresentar alguns estudos toxicológicos obrigatórios para os demais tipos de

produtos.

De acordo com informações fornecidas pela própria empresa na referência do item 11.7 do Relatório Técnico II, existem alertas de que essa substância é potencialmente mutagênica, o que reforça o fato do estudo de micronúcleo ser considerado de apresentação obrigatória. No dossiê do produto não foram localizados o estudo toxicológico de mutagenicidade em células de mamíferos (micronúcleo).

Como exemplo de produtos à base de extratos vegetais registrados sob a luz da INC nº 32/05, o requerente cita o ingrediente ativo *Melaleuca alternifolia*, a GGTOX ainda ampliou essa avaliação para outras monografias de ingredientes ativos considerados como extratos vegetais: *Azadirachta indica*, *Reynotria sachalinensis*, *Sophora flavescens* e *Tephrosia candida*. Com a finalidade de averiguar a alegação apresentada pelo requerente, foi feito o levantamento dos produtos registrados com base nesses ingredientes ativos e ficou claro que a falta de norma específica para produtos extratos vegetais acabou provocando falta de clareza na norma que deve ser utilizada para conduzir a análise desse tipo de pleito. Foram encontrados nove produtos registrados para os ingredientes ativos citados.

Diante dos dados analisados, foi observado que o enquadramento de extratos vegetais não é uma regra. Não se pode observar apenas a origem do ingrediente ativo e desconsiderar o restante da definição expressa na norma.

Entendeu-se que havendo legislação geral sobre o registro de agrotóxicos, a falta de normativa específica para o registro de determinado tipo de pleito não outorga ao agente público o direito de decidir qual norma deverá ser utilizada para avaliar a petição. Nesse caso, o processo deverá ser tratado sob as normas gerais, valendo-se para o caso a Lei 7.802/89, o Decreto 4.074/02 e a Portaria-Ms nº 03/92.

Ademais o produto cujo ingrediente ativo é o extrato de Melaleuca alternifolia, não foi classificado como bioquímico por essa Agência, como alega o requerente. Nem todos esses produtos derivados de extratos vegetais se valeram na norma de bioquímicos para obterem o registro. O Agroneem: produto fitossanitário com uso aprovado para a agricultura orgânica, não utilizou a norma de bioquímicos; Azact CE e Bioisca: consta que a INC nº 32/05 foi utilizada durante a análise do pleito, contudo esta não pode ter sido a base para a sua avaliação toxicológica já que este pleito foi registrado como produto fitossanitário com uso aprovado para a agricultura orgânica; Dalneem EC e Regalia Maxx: Os técnicos que analisaram o produto à época entenderam que este produto poderia utilizar a INC nº 32/05, contudo consta no informe de avaliação toxicológica que se trata de um produto formulado novo; Fitoneem: não consta a norma de bioquímicos dentre as legislações utilizadas para a análise desse pleito, além disso ele também foi registrado como um produto aprovado para uso na agricultura orgânica. Matrine: foi registrado como um produto formulado e inclusive no processo há um parecer motivando o não enquadramento desse produto na norma de bioquímicos; e o Timorex Gold: Não utilizou a norma de bioquímicos. Dessa forma, a alegação de que todos esses produtos possuem ação tóxica e foram registrados como bioquímicos não procede, porque mesmo que tenha recebido algum enquadramento dentro da INC nº32/05 estes produtos foram registrados como produto formulado, produto formulado com ingrediente ativo ainda não registrado no país ou produto de uso aprovado na agricultura orgânica.

Abaixo, há descrição que resume a situação em quem os ingredientes ativos citados foram avaliados.

Ingrediente ativo	Marca comercial	Registro	Código de assunto	Utiliza a INC nº 32/05	Conclusão da análise
<i>Azadirachta indica</i>	Agroneem	25118	5064	Não	10/05/18
	Azact CE	8015	5007*	Sim	09/04/15
	Azamax	14807	5002	Não	04/09/07
	Dalneem EC	9015	5002	Sim	07/03/14
	Fitoneem	6718	5064	Não	15/05/17
<i>Melaleuca alternifolia</i>	Timorex Gold	22116	5002	Não	29/06/16
<i>Reynotria Sachalinensis</i>	Regalia Maxx	13512	5066	Sim	03/04/14
<i>Sophora flavescens</i>	Matrine	8613	5002	Não	29/04/13
<i>Tephrosia candida</i>	Bioisca	4712	5007	Sim	15/09/11

5064: Produto aprovado para uso na agricultura orgânica

5007: Feromônio, Produtos Biológicos, Bioquímicos e Outros

## 5002: Produto Formulado

5066: Produto formulado com ingrediente ativo ainda não registrado no país.

Destaque para o “estudo toxicológico de mutagenicidade em células de mamíferos” é um documento de apresentação obrigatória no protocolo inicial de produtos formulados para atender ao disposto no item 1.3.3 da Portaria-MS nº 03/92 (Diretrizes e exigências referentes à autorização de registros, renovação de registro e extensão de uso de produtos agrotóxicos e afins). No checklist para produtos formulados é exigida a apresentação dos estudos desta Portaria: “Observar os estudos toxicológicos exigidos pela Portaria nº03/92”. Na impossibilidade de apresentação deste estudo a requerente deveria ter apresentado justificativa técnico-científica.

Ademais, a Orientação de Serviço nº 10/GGTOX/DIARE/ANVISA-MS, de 16 de maio de 2016, bem como a Nota Técnica nº 03/2016, de 24 de maio de 2016, ambas disponíveis no portal eletrônico da Agência e amplamente divulgadas junto ao setor regulado trazem esclarecimentos sobre o peticionamento de aditamento a processos que aguardam análise da Anvisa, bem como orientações sobre o indeferimento de pleitos cujos dossiês não contemplem toda a documentação exigida legalmente.

Destaque sobre item do indeferimento que trata de informações fornecidas pela própria empresa na referência do item 11.7 do Relatório Técnico II. Existem alertas de que o ingrediente ativo deste produto é potencialmente mutagênico e não foi abordado no presente recurso. Considerando que o Decreto 4074, de 4 de janeiro de 2002 determina expressamente no seu art. 31, alínea V que é proibido o registro de agrotóxicos, seus componentes e afins considerados mutagênicos, capazes de induzir mutações observadas em, no mínimo, dois testes, um deles para detectar mutações gênicas, realizado, inclusive, com uso de ativação metabólica, e o outro para detectar mutações cromossômicas, fica evidenciada a importância da apresentação do estudo de micronúcleos para compor o dossier do produto.

Após o recurso de 2<sup>a</sup> instância ser sorteado para mim, fiz diligência à área técnica por meio do Memorando nº 6/2020/SEI/DIRE4/ANVISA. Solicitei esclarecimentos quanto às referências utilizadas para se classificar/diferenciar um mecanismo de ação não tóxico de um tóxico, motivo principal do indeferimento.

Em resposta a GEAST encaminhou NOTA TÉCNICA Nº

5/2020/SEI/GEAST/GGTOX/DIRE3/ANVISA. Nela consta o argumento que a própria INC nº 32/2005 traz o entendimento da ação não tóxica de um ingrediente ativo. Em relação à ação

tóxica de um agente tóxico pode ser entendida como a capacidade desse agente provocar um determinado efeito adverso a um sistema biológico dentro de um determinado cenário de exposição. Assim, na referida Nota, a GEAST descreve, em suma:

O ingrediente ativo, cinamaldeído, principal substância presente no óleo essencial da casca de *Cinnamomum zeylanicum* (caneleira) tem sido empregado na aromatização de alimentos, bebidas, produtos farmacêuticos e cosméticos. Há descrição em literatura de atividade antimicrobiana, contra fungos, bactérias Gram-positivas e Gram-Negativas, bem como atividade inseticida, cujo modo de ação é por contato, bloqueando o processo de respiração celular nas mitocôndrias e, consequentemente, impedindo o inseto de obter energia útil a nível celular;

a referência fornecida pela própria empresa no item "11.7 Informações sobre a existência de restrições ou proibições a produtos à base do mesmo ingrediente ativo e seus motivos, em outros países" (<https://sitem.herts.ac.uk/aeru/bpdb/Reports/1069.htm>), nota-se que há um alerta para genotoxicidade de tipo inespecífico, o que merece maior atenção na avaliação desse produto:

no portal eletrônico da Agência Européia de Químicos (ECHA) o produto cinamaldeído (número CAS 104-55-2) apresenta classificação de perigo para irritação ocular grave, sendo nocivo para a vida aquática com efeitos duradouros, nocivo em contato com a pele, com potencial de provocar irritação e reações alérgicas (<https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.002.922>);

não existindo norma específica que trate do assunto, o entendimento da área técnica foi pelo enquadramento do produto, nos termos da Lei de Agrotóxicos, para ser analisado como um produto químico convencional (código de assunto 5002);

outros casos semelhantes já foram objeto de discussão pela área técnica e que seguiram o mesmo entendimento do produto Valtar, por exemplo, dos produtos Pardella (datavisa 25351.265376/2018-46) e Tarssus (25351.203890/2018-98), que também tratam de produtos à base do extrato de canela como o produto Valtar e foram indeferidos pelos mesmos motivos. Situação comum ao produto Vigga (25351.222031/2018-06), à base de extrato de alho (*Allium sativum*) também indeferido pelos mesmos motivos.

No dia 26 de março último recebi solicitação de agendamento de reunião pela empresa. A solicitação foi atendida virtualmente pela DIRE4 e GEAST/GGTOX no dia 27 às 10:30h. Ao final da discussão, a empresa solicitou que o recurso seja apreciado no sentido de se retornar a petição à área técnica para que sejam adequadas à luz das normas gerais sobre agrotóxicos (Lei nº 7.802/1989, o Decreto nº 4.074/2002 e a Portaria/MS nº 03/1992), uma vez que se passaram 4 anos desde o pedido inicial.

### 3. Voto

Primeiramente, esclareço o relato do representante da empresa quanto à presença do cinamaldeído na lista Gras (Generaly Reconized as Safe), do FDA.

Ela pode ser acessada em <https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=e956d645a8b4e6b3e34e4e5d1b690209&mc=true&node=pt21.3.182&rgn=div5>, e consta sim o composto cinamaldeído, ingrediente ativo do produto Valtar.

Faço apenas uma ressalva, o cinamaldeído encontra-se listado na seção 182.60 *Flavorizantes sintéticos e adjuvantes*, considera seguras as substâncias listadas apenas para uso dentro das recomendações estabelecidas, ou seja, como um flavorizante, aditivos em alimentos, objeto de regulação da FDA.

A FDA não regula agrotóxicos, logo, o uso dessa substância como tal não estaria abarcado pela

lista GRAS, o cinamaldeído usado como flavorizante em alimentos acontece, geralmente, em concentrações da ordem de 0,5%.

O órgão responsável pela regulação de agrotóxicos nos EUA é a EPA (Environmental Protection Ambiental - Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos). Nessa Agência, o produto foi registrado originalmente como um biopesticida, mas atualmente é considerado “Floral Attractants, Repellents, and Insecticides”.

O “Fact Sheet” do primeiro registro do produto na EPA pode ser acessado em: [https://www3.epa.gov/pesticides/chem\\_search/reg\\_actions/registration/fs\\_PC-040506\\_1-Oct-98.pdf](https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/reg_actions/registration/fs_PC-040506_1-Oct-98.pdf)

Diferente do Brasil, os Estados Unidos não avalia a eficácia dos agrotóxicos, logo não há informações sobre o modo de ação do produto para os organismos alvos, mas existe alguma preocupação com relação aos efeitos tóxicos do produto para a saúde humana, inclusive com a recomendação do uso de EPI em algumas situações de exposição ocupacional.

Diante de todas as considerações e conforme características da substância cinamaldeído, estou convencido de que o produto não pode ser enquadrado como bioquímico e assim ser utilizada a INC nº 32/2005 como referência para análise.

Porém, a recorrente apresentou no recurso de 2<sup>a</sup> instância, o “estudo toxicológico de mutagenicidade em células de mamíferos”, considerando tratar-se de avaliação para comprovação da não mutagenicidade de seus ingredientes, sinalizando a abertura para adequar seu pleito.

**Assim, voto por conhecer e dar provimento ao recurso, para que seja dada a oportunidade da empresa adequar sua petição conforme orientação já prestada pela GEAST. O protocolo a ser realizado deve utilizar o código de assunto 5002 – Produto formulado e a análise ser conduzida de acordo com a Lei 7.802/89, o Decreto 4.074/02 e a Portaria-MS nº03/92 .**

**Também, voto pela priorização de análise desta petição conforme estabelecido na RDC nº 294 DE 29/07/2019.**



Documento assinado eletronicamente por **Fernando Mendes Garcia Neto, Diretor**, em 31/03/2020, às 13:42, 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](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 **0947511** e o código CRC **E26EC0E9**.