

VOTO Nº 143/2020/SEI/DIRE3/ANVISA

Processo nº 25351.056773/2013-21

Analisa as solicitações de extensão de prazo para apresentação de novas evidências científicas que excluam o potencial mutagênico do ingrediente ativo de agrotóxico Paraquate em células germinativas e garantam a exposição negligenciável em todas as etapas de possível contato com o produto.

Área responsável: Gerência-Geral de Toxicologia - GGTOX
Agenda Regulatória 2017/2020: não é tema

Relator: RÔMISON RODRIGUES MOTA

I. Relatório

1. Trata-se da análise de solicitação de extensão do prazo estabelecido pelo Art. 2º § 1º da Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 177, de 21 de setembro de 2017, que dispõe sobre a proibição do ingrediente ativo Paraquate em produtos agrotóxicos no país e sobre as medidas transitórias de mitigação de riscos, para apresentação de novas evidências científicas que excluam o potencial mutagênico do Paraquate em células germinativas e garantam a exposição negligenciável em todas as etapas de possível contato com o produto.
2. Inicialmente, cumpre recordar que a realização da reavaliação toxicológica dos produtos técnicos e formulados à base do ingrediente ativo Paraquate foi determinada pela Diretoria Colegiada da Anvisa no ano de 2008, por meio da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 10, de 22 de fevereiro, considerando a existência, naquele momento, de estudos demonstrando a alta toxicidade aguda e crônica daquele ingrediente ativo. A realização de reavaliação toxicológica está prevista pelo Decreto nº 4.074, de 4 de janeiro de 2002, e é motivada quando há alguma indicação de perigo ou risco à saúde humana, em comparação à avaliação feita quando da concessão do registro.
3. A reavaliação toxicológica dos produtos técnicos e formulados à base do ingrediente ativo Paraquate constou da Agenda Regulatória 2015/2016, sob o tema 67.5.
4. O Paraquate (monografia P01) é um herbicida cujo uso agrícola está autorizado, após a publicação da RDC nº 177, de 2017, para aplicação em pós-emergência de plantas infestantes e, em alguns casos, como dessecante nas culturas de algodão, arroz, banana, batata, café, cana-de-açúcar, citros, feijão, maçã, milho, soja e trigo, conforme estabelecido em sua monografia, disponível no portal da Anvisa^[1].
5. Após extenso processo de discussão, que se encontra documentado no Processo SEI nº 25351.056773/2013-21 e sumarizado nos votos do Diretor Renato Alencar Porto, então relator da matéria, conforme Voto nº 056/2017/DIREG/ANVISA (SEI 0169641) constante às fls. 2.987 a 3.008 do expediente físico (Volume XV) e fls. 269 a 290 do

documento digitalizado (SEI 0169641) e Voto n° 075/2017/DIREG/ANVISA (SEI 0169645) constante às fls. 3.226 a 3.237 do expediente físico (Volume XVII) e fls. 06 a 17 do documento digitalizado (SEI 0169645), a reavaliação do ingrediente ativo Paraquate culminou com a publicação da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n° 177, de 21 de setembro de 2017, posteriormente alterada pela RDC n° 190, de 30 de novembro de 2017.

6. A decisão da Diretoria Colegiada da Anvisa de determinar a proibição do ingrediente ativo Paraquate em produtos agrotóxicos no País e adotar medidas transitórias de mitigação de riscos foi estabelecida com base nas conclusões da área técnica, que indicou o potencial mutagênico desse ingrediente ativo e a sua associação ao desencadeamento da Doença de Parkinson em humanos.

7. Sobre o potencial mutagênico do Paraquate, a Gerência-Geral de Toxicologia (GGTOX) entendeu que a análise das evidências científicas disponíveis à época revelou haver peso de evidência suficiente para comprovar seu potencial de induzir aberrações cromossômicas em células somáticas *in vitro* e *in vivo*, em diferentes espécies, e por diferentes vias de exposição, inclusive dérmica. A GGTOX considerou que o efeito observado em células somáticas seria suficiente para caracterizar seu potencial mutagênico em células germinativas, pois não foi possível comprovar a inexistência de mutação em células germinativas por ausência de evidências científicas e, nesses casos, seria esse o entendimento científico e regulatório utilizado. Além disso, a exposição ao Paraquate alcança os testículos, afetando os espermatozoides, levantando ainda mais preocupação com relação à mutagenicidade do produto em células germinativas. Ademais, a exposição dérmica do ser humano é relevante e mais importante do que a exposição de animais, de modo que os trabalhadores rurais poderiam estar ainda mais suscetíveis aos efeitos mutagênicos do Paraquate.

8. Assim, a área técnica concluiu que o Paraquate é mutagênico, enquadrando-se no critério proibitivo de registro de agrotóxicos previsto na alínea c do §6° do art. 3° da Lei n° 7.802, de 1989, por haver peso de evidência suficiente para comprovar o potencial de induzir aberrações cromossômicas em células somáticas *in vitro* e *in vivo*, em diferentes espécies e por diferentes vias de exposição (inclusive dérmica).

9. No que se refere à Doença de Parkinson, com base nas evidências disponíveis, a GGTOX afirmou haver um peso de evidência forte, proveniente de estudos em animais e epidemiológicos, indicando que o Paraquate estaria associado ao desencadeamento da Doença de Parkinson em humanos. Os estudos de monitoramento não revelaram exposições acima dos níveis aceitáveis de exposição ocupacional, porém as doses absorvidas de Paraquate eram preocupantes devido às evidências que associaram esse ingrediente ativo a efeitos característicos do Parkinsonismo. Assim, a GGTOX relatou não ser possível afirmar que o nível de exposição ocupacional aceito seria um limite seguro com relação aos efeitos do Paraquate sobre os neurônios dopaminérgicos, decorrentes da exposição dos trabalhadores rurais ao longo da vida.

10. Assim, considerando que as consequências da exposição ao Paraquate nos seres humanos são mais relevantes do que em animais, por ser o Parkinson uma doença grave, progressiva, cujo tratamento apenas retarda os sintomas e não é capaz de reverter o quadro, a GGTOX concluiu que o Paraquate poderia se revelar mais perigoso para os seres humanos do que os testes com animais de laboratório puderam demonstrar, além de não existir antídoto ou tratamento eficaz para a doença.

11. Desse modo, foi considerado que o Paraquate seria fator de risco para a Doença de Parkinson, com evidência de causalidade entre a exposição ocupacional a esse agrotóxico e a doença, enquadrando-se nos critérios proibitivos de registro de agrotóxicos previstos no

inciso II, do art. 31, do Decreto n° 4.074, de 2002, e na alínea b, §6°, art. 3° da Lei n° 7.802, de 1989 (ausência de tratamento eficaz), e no inciso VII, do art. 31 do Decreto n° 4.074, de 2002, e alínea e, §6°, art. 3° da Lei n° 7.802, de 1989 (evidências de que é mais perigoso para o homem do que o demonstrado em testes de laboratório com animais).

12. Ainda com relação ao Parkinsonismo, a GGTOX afirmou no seu Parecer Técnico de Reavaliação n° 17/CREAV/GEPOS/GGTOX/ANVISA, de 29 de maio de 2017 (SEI 0169641), fl. 2.801-V, não ser possível para esse aspecto conduzir uma avaliação de risco, por dois motivos: à época não era possível, com o status do conhecimento sobre a Doença de Parkinson, estabelecer doses seguras de exposição; e porque a legislação não permitia a realização da avaliação de risco para características proibitivas de registro.

13. Durante o processo de reavaliação, essencialmente após a Consulta Pública n° 94, de 8 de outubro de 2015, os diferentes atores afetados pela reavaliação do ingrediente ativo Paraquate apresentaram suas divergências e considerações referentes às conclusões da Anvisa, tendo sido também mencionada a importância de uma análise de impacto regulatório aprofundada.

14. Ao ter conhecimento do Parecer de Reavaliação da GGTOX, o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (Mapa) indicou que a retirada do Paraquate do mercado prejudicaria a competitividade da agricultura brasileira e se manifestou contrário a sua proibição, considerando entender ser possível proceder à avaliação de risco ocupacional para identificar os cenários com riscos não aceitáveis e aplicar medidas mitigatórias para os riscos apresentados no processo de reavaliação.

15. A Frente Parlamentar da Agropecuária – FPA expressou preocupações frente à decisão da Anvisa e solicitou maior debate entre os atores envolvidos com a questão.

16. Representantes do Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Defesa Vegetal – SINDIVEG e mais 19 (dezenove) empresas do setor formaram a Força Tarefa (FT) de Reavaliação do Paraquate. A Força Tarefa participou ativamente durante todas as etapas do processo de regulamentação referente à reavaliação toxicológica do Paraquate, por meio de reuniões com a GGTOX e com as diretorias, no painel técnico realizado pela área técnica e pelo peticionamento de diversos documentos durante e após a Consulta Pública (CP), em que apresentaram argumentos contra as conclusões e decisões adotadas pela Anvisa. Tais documentos foram exaustivamente avaliados e discutidos em diferentes pareceres elaborados pela GGTOX.

17. Após a análise de todas as manifestações e propostas apresentadas até aquele momento, a GGTOX manteve a sua conclusão no sentido do banimento imediato do Paraquate. No entanto, diante da constatação do alto impacto da medida, a Diretoria de Regulação Sanitária – DIREG, enquanto relatora do tema, solicitou à GGTOX, por meio do Despacho n° 250/2017 – DIREG/ANVISA (SEI 0169640), o levantamento de informações para subsidiar um processo de transição ao banimento, de modo a minimizar imediatamente o risco decorrente da utilização do produto e, ao mesmo tempo, amenizar seus impactos.

18. A GGTOX descreveu medidas que seriam minimamente necessárias para a redução da exposição de trabalhadores ao produto, com a indicação de formas de monitoramento de sua efetividade^[2]. Dentre elas, foi destacada a utilização do sistema fechado de embalagem, na qual a GGTOX considerou o risco da exposição aguda ao Paraquate e as discussões internacionais preliminares sobre medidas que poderiam resultar em uma exposição mínima. Com o entendimento de que o risco da ocorrência de doença de Parkinson em trabalhadores expostos a esse produto ainda não poderia ser mensurado, a GGTOX ressaltou não haver embasamento técnico-científico que pudesse subsidiar a adoção dessas medidas e comprovar que elas, de fato, reduziriam a exposição a um nível

insignificante, suficiente para proteger os trabalhadores que utilizam Paraquate do perigo que ele representa.

19. Em reunião realizada com a GGTOX e representantes das Diretorias, a Força Tarefa do Paraquate apresentou novos dados de avaliação de impacto regulatório, um refinamento do Plano de Mitigação de Riscos proposto inicialmente e novas propostas de estudos científicos que ensejaram a elaboração de novo Parecer pela GGTOX^[3].

20. No refinamento do Plano de Mitigação de Riscos apresentado, a Força Tarefa relatou que seriam necessários 3 (três) anos para implementação de algumas medidas restritivas, como a utilização de embalagens em sistema fechado, acompanhando o prazo estabelecido pela Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (*United States Environmental Protection Agency* - USEPA) para sua implementação naquele país.

21. A Força Tarefa propôs a realização de estudo de biomonitoramento da exposição dos trabalhadores, contemplando as medidas de mitigação a serem determinadas pela Anvisa para a estimativa da exposição sistêmica ao Paraquate nas condições agrícolas representativas do Brasil. O estudo seria iniciado em 2018 e seria realizado seguindo as metodologias propostas pela diretriz internacional da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE).

22. Naquela ocasião, a GGTOX afirmou que, de fato, estudos de biomonitoramento seriam úteis para estimativa da exposição humana e que seu uso vinha se ampliando para avaliação da exposição ocupacional a agrotóxicos. Esses estudos seriam uma estratégia importante para o monitoramento da saúde do trabalhador e se revelaram uma ferramenta relevante na regulação de agrotóxicos, por permitirem um refinamento na avaliação dos potenciais riscos associados à exposição a agrotóxicos. Assim, a realização de estudo de biomonitoramento poderia subsidiar a conclusão de que a exposição ao Paraquate é negligenciável, com a adoção de todas as medidas de mitigação de riscos propostas, caso se demonstrasse não haver exposição sistêmica dos trabalhadores a esse ingrediente ativo.

23. Também foi proposta pela Força Tarefa a realização de estudos epidemiológicos. A GGTOX relatou as limitações inerentes a esse tipo de estudo e destacou que seus resultados seriam avaliados em conjunto com os demais estudos existentes, não conferindo aos estudos realizados no Brasil maior peso na avaliação e, portanto, que estes poderiam não ser capazes de alterar as conclusões da reavaliação do Paraquate.

24. A GGTOX concluiu que, no caso da decisão de manutenção do Paraquate no país, seria imprescindível a realização de todas as medidas indicadas em seu Parecer Técnico de Reavaliação nº 17, de 29 de maio de 2017, para que se reduzisse ao máximo a exposição dos trabalhadores brasileiros aos produtos à base desse ingrediente ativo. Para isso, além das diversas medidas necessárias para a redução da exposição, deveriam ser desenvolvidas ações para o monitoramento e fiscalização dessas medidas, acordadas inclusive com os demais órgãos envolvidos na regulamentação de agrotóxicos no Brasil. Entre essas ações, seria essencial a comprovação de que as medidas executadas resultariam em exposição negligenciável do trabalhador, realizada por meio de estudos de biomonitoramento. Neste caso, seria conveniente que os estudos de biomonitoramento fossem realizados já com a implementação dessas medidas, o que incluiria a utilização de embalagens em sistema fechado.

25. Posteriormente, em novo Parecer^[4], a GGTOX relatou que os estudos propostos pela Força Tarefa, naquele momento, se restringiam à exposição que pode ocorrer durante a aplicação do produto, não englobando as atividades que ocorrem após essa etapa, que podem expor tanto trabalhadores, quanto outros indivíduos que tenham acesso à área tratada

por ele. Os resíduos depositados nas superfícies após a aplicação do agrotóxico poderiam ser deslocados durante as atividades pós-aplicação e, subsequentemente, depositados na pele humana ou vestimenta e inalados, especialmente enquanto as folhas ainda estivessem molhadas. Assim, para a garantia de uma exposição negligenciável ao Paraquate, a GGTOX estabeleceu que deveriam ser consideradas também as atividades realizadas após sua aplicação.

26. Foi reiterado pela GGTOX que as medidas de restrição propostas visavam reduzir ao máximo a exposição do trabalhador, mas que não haveria embasamento técnico-científico para comprovação que, de fato, reduziriam a exposição a um nível insignificante, de forma que sua implementação seria apenas uma tentativa de alcançar uma exposição reduzida, em um contexto de gerenciamento de riscos.

27. Diante do exposto, a minuta levada à deliberação da Diretoria Colegiada da Anvisa na Reunião Ordinária Pública nº 024/2017, realizada em 19 de setembro de 2017, apresentou a proposta de banimento do produto em um prazo de 3 (três) anos, visando reduzir os impactos do banimento ao setor.

28. Assim, a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 177, de 2017, estabeleceu a proibição, após três anos da data de sua publicação, da produção, importação, comercialização e da utilização de produtos técnicos e produtos formulados à base do ingrediente ativo Paraquate e determinou a adoção de medidas transitórias de mitigação de riscos.

29. Também foi estabelecido que novas evidências científicas que excluíssem o potencial mutagênico do Paraquate em células germinativas e que garantissem a exposição negligenciável em todas as etapas de possível contato com o produto poderiam ser apresentadas para avaliação da Anvisa antes do prazo final estabelecido para a proibição total do produto no mercado, que se dará em 21 de setembro de 2020.

30. Tais evidências incluiriam:

I - estudos de mutagenicidade em células somáticas (estudo de micronúcleo e estudo citogenético) e germinativas (estudo citogenético em espermatozônias) *in vivo*; e

II - estudos de biomonitoramento utilizando sistema fechado de manipulação do produto e contemplando as medidas determinadas no artigo 3º da Resolução, considerando todas as etapas de possível contato com o produto e as condições agrícolas representativas do Brasil.

31. Destaca-se que o sistema fechado para a manipulação do produto também está sendo desenvolvido para implementação nos Estados Unidos a partir de 2020, atendendo à regulamentação da USEPA, o que pode representar uma importante mudança no padrão das embalagens não só do Paraquate, mas de todos os produtos agrotóxicos, conferindo maior grau de segurança aos manipuladores dos produtos.

32. Ainda de acordo com a RDC, outros estudos e documentos poderão ser requeridos pela Anvisa, quando da análise do que for eventualmente apresentado.

33. Com o objetivo de proteger imediatamente o aplicador do produto no campo, foram adotadas as seguintes medidas proibitivas: i) as aplicações manual, costal, aérea e com trator de cabine aberta; ii) a produção e a importação de produtos em embalagens com volume menor de 5L (cinco litros), que eram utilizadas predominantemente para a forma de aplicação manual e costal; iii) exclusão de diversas culturas, nas quais a aplicação por meio manual ou costal representavam maior risco aos aplicadores.

34. Também foram estabelecidas outras medidas de mitigação de riscos como a

alteração de rótulos e bulas de produtos à base de Paraquate, a implementação do Termo de Conhecimento de Risco e Responsabilidade destinado ao usuário dos produtos e responsáveis pela emissão do Receituário Agrônomo, a distribuição de folhetos informativos sobre os riscos do Paraquate, o desenvolvimento de Programas de Treinamento destinados aos usuários do Paraquate, bem como o acompanhamento e a elaboração de relatórios semestrais sobre a efetividade das medidas de mitigação de riscos.

35. Após a publicação da RDC nº 177, de 2017, foi formada a Força Tarefa (FT) Pós-Reavaliação do Paraquate, constituída por um número menor de empresas, que apresentou à Anvisa documento em que teceu considerações às medidas estabelecidas e solicitou a sua revisão. Demonstrou preocupação com a possibilidade estabelecida pela RDC de que outros estudos e documentos pudessem ser requeridos pela Anvisa.

36. Em 09/11/2017, foi realizada reunião da GGTOX com a Força Tarefa Pós-Reavaliação do Paraquate. Na ocasião, a FT alegou que os estudos de mutagenicidade em células somáticas previstos na RDC nº 177, de 2017, já teriam sido apresentados à Anvisa. No entanto, a GGTOX esclareceu que propôs estratégia de testes de mutagenicidade conforme disposto no Anexo II do Parecer Técnico de Reavaliação nº 17, de 29 de maio de 2017, que segue descrita abaixo:

1. Realização de estudos de mutagenicidade em células somáticas *in vivo*, em roedores:
 - 1.1 Estudo de micronúcleo, conforme Diretriz OCDE 475; e
 - 1.2 Estudo citogenético, conforme Diretriz OCDE 474.
2. Realização de estudo de mutagenicidade em células germinativas *in vivo*, em roedores:
 - 2.1 Estudo citogenético em espermátogônias, conforme Diretriz OCDE 483.

37. No mesmo Parecer também foi destacado que, na condução dos referidos estudos, seria importante que fossem cumpridas as seguintes exigências:

- a. Os estudos devem contemplar doses suficientemente altas (Máxima Dose Tolerável) e a via dérmica de exposição, cumprir rigorosamente os protocolos da OCDE e levar em consideração as metodologias dos estudos da literatura científica positivos para o Paraquate descritos no Parecer Técnico de Reavaliação nº 08/2016.
- b. Em relação aos dois tipos de estudo em células somáticas *in vivo* (OCDE 474 e 475), é aceitável que as empresas planejem entre si o desenvolvimento de um tipo de estudo para cada produto, não sendo necessário que, para o mesmo produto, sejam realizados os dois testes. Entretanto, ressaltou-se que a Anvisa exige que metade dos estudos apresentados sejam conduzidos com a Diretriz OCDE 474 e a outra metade com a Diretriz OCDE 475.
- c. O estudo OCDE 483 deve ser conduzido com, pelo menos, um produto técnico à base de Paraquate atualmente registrado.

38. De acordo com o Parecer, além dos ensaios para confirmação da mutagenicidade, ensaios de genotoxicidade em células germinativas poderiam ser adicionados à estratégia de testes que deveriam ser apresentados, a fim de subsidiar a avaliação do peso da evidência. Na ausência de testes de genotoxicidade novos e sem limitações experimentais, os dados atualmente disponíveis na literatura científica seriam utilizados para subsidiar o peso da evidência de mutagenicidade do produto.

39. Na ocasião da reunião, a FT informou que ainda não havia conseguido identificar laboratório que atendesse às Boas Práticas de Laboratório para realizar os estudos de mutagenicidade em células germinativas.

40. No dia 16 de maio de 2018 foi realizada nova reunião entre a FT e a GGTOX (SEI). Dentre os assuntos, foi realizada a apresentação do plano do estudo de biomonitoramento e sistema fechado, para atendimento ao disposto na RDC n° 177, de 2017.
41. A GGTOX teceu considerações sobre a apresentação realizada e esclareceu que o estudo de biomonitoramento deveria ser a última etapa de uma análise aprofundada, após a obtenção de outros resultados sobre a exposição. Na ocasião, a GGTOX informou ainda que deveria ser protocolada documentação completa, com embasamento teórico detalhado de todas as condições estabelecidas, com as devidas referências. A FT informou que as análises das amostras seriam realizadas por um laboratório inglês e que já havia conseguido as aprovações do comitê de ética internacional para a condução do estudo. No entanto, o pedido na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) ainda seria protocolado e alertou que, dependendo do prazo para a aprovação, não seria possível realizar o estudo ainda no ano de 2018.
42. Na mesma reunião, foi apresentado o protótipo do *SecuraLink*, dispositivo que seria utilizado nas embalagens de produtos à base de Paraquate para garantir um sistema fechado. Foi informado que as embalagens de agrotóxicos são homologadas pelo INMETRO.
43. Entre os meses de julho e agosto de 2018, a FT apresentou à GGTOX proposta de ensaios de mutagenicidade para atendimento ao disposto no artigo 2º da RDC n° 177, de 2017, no que se refere à exclusão do potencial mutagênico do Paraquate em células germinativas. O conteúdo das propostas foi discutido por meio dos Pareceres n° 9/2018/SEI/CREAV /GEMAR/GGTOX/DIARE/ANVISA (SEI 0291772), de 07 de agosto de 2018, e n° 12/2018/SEI/CREAV /GEMAR/GGTOX/DIARE/ANVISA (SEI 0319990), de 11 de setembro de 2018. No último parecer, a GGTOX indicou que a proposta da FT para a condução dos estudos de mutagenicidade com o Paraquate era adequada, pois seguia as diretrizes internacionalmente aceitas.
44. Como será detalhado posteriormente, no mês de setembro de 2018, foi realizada também a submissão do projeto de pesquisa para a realização dos estudos de biomonitoramento, com vistas à avaliação pela CONEP.
45. No dia 22 de outubro de 2018, foi peticionado pela FT documento (SEI 0387527) que visou esclarecer os questionamentos realizados pela GGTOX em reunião presencial ocorrida no dia 16 de maio de 2018 sobre a proposta de estudo de biomonitoramento apresentada.
46. Para cumprir com as disposições das Resoluções RDC n° 177 e 190, de 2017, no que se refere à garantia da exposição negligenciável em todas as etapas de possível contato com o produto, a FT elaborou um protótipo de sistema fechado para mistura e abastecimento do produto (tecnologia ainda inexistente comercialmente no Brasil) em tanques de pulverização, de modo a minimizar a exposição dos trabalhadores que o manipulam em campo, na tentativa de demonstrar exposição negligenciável. De acordo com o documento apresentado, o protótipo seria utilizado em dois estudos de biomonitoramento.
47. O estudo inicial teria o objetivo de quantificar a exposição dos trabalhadores ao Paraquate durante as tarefas de mistura e abastecimento, utilizando o protótipo de sistema fechado, e aplicação na fase de pré-colheita da cultura da soja, utilizando trator com cabine fechada. Nesse estudo, seriam monitorados 18 trabalhadores em uma combinação de duas tarefas: mistura/abastecimento e aplicação, totalizando 12 unidades de monitoramento. Cada unidade de monitoramento consistiria na realização das duas tarefas: mistura/abastecimento e aplicação do produto. No mínimo após sete dias da aplicação do produto na dessecação pré-colheita da cultura da soja, respeitando o intervalo de segurança previsto na monografia, dar-se-ia início ao outro estudo de biomonitoramento para avaliar a exposição dos trabalhadores

envolvidos em atividades de reentrada na área tratada para a colheita da soja. Nesse estudo, vinte e quatro (24) trabalhadores seriam monitorados em tarefas associadas à colheita de soja, sendo dois trabalhadores por fazenda, envolvidos nas atividades de direção da colheitadeira e descarregamento da colheita.

48. De acordo com a proposta, a avaliação da exposição dos trabalhadores ao Paraquate durante suas tarefas corriqueiras de manipulação, aplicação e colheita seria realizada em 12 fazendas situadas em regiões representativas do Brasil. A quantificação de Paraquate seria feita por meio de biomonitoramento em amostras de urina completa pelo período de 24 horas de cada trabalhador envolvido no estudo, que seriam coletadas ao longo de um período de sete dias, iniciando-se um dia antes da exposição para obter os valores basais, no dia da exposição e cinco dias consecutivos após a exposição ao produto.

49. Em 19 de dezembro de 2018, a FT protocolou documento (SEI 0449458) à GGTOX, em que informou entender não haver diferenças substanciais entre o potencial de absorção dérmica das diferentes formulações disponíveis, de forma que o produto definido para ser utilizado nos estudos de biomonitoramento não influenciaria significativamente nos seus resultados. Sendo assim, entendendo que o produto de referência da empresa Syngenta seria representativo das demais formulações, a FT decidiu por utilizar o produto de nome comercial Gramoxone 200 para a condução dos estudos. Também foi apresentado na mesma data o documento “Análise do potencial de absorção dérmica de formulações contendo o ingrediente ativo Paraquate” (SEI 0450874) elaborado pela empresa PLANITOX-Planejamento, Assessoria e Informação em Toxicologia S/C Ltda.

50. No dia 29 de janeiro de 2019, a GGTOX emitiu o Parecer nº 4/2019/SEI/CREAV/GEMAR/GGTOX/DIRE3/ANVISA (SEI 0459684) em que analisou a proposta da Força Tarefa do Paraquate sobre a condução de estudos de biomonitoramento e estabeleceu diversas recomendações aos estudos propostos. O Parecer foi enviado à FT por meio de correspondência eletrônica (SEI 0502425), em 27 de fevereiro de 2019.

51. No dia 7 de agosto de 2019, foi realizada reunião com a Terceira Diretoria, solicitada por representantes da FT Pós-Reavaliação do Paraquate. Durante a reunião, foi realizada apresentação sobre as ações desenvolvidas até aquele momento visando o atendimento às disposições da RDC nº 177, de 2017. Informaram sobre o desenvolvimento do sistema fechado e sobre a realização de experimentos piloto. Foi relatada, ainda, a necessidade de realização de estudos para que o sistema fosse implementado em escala industrial e adaptado aos equipamentos dos agricultores.

52. Sobre os estudos de biomonitoramento, a FT informou sobre a submissão, ainda no mês de setembro de 2018, do projeto de pesquisa para avaliação da CONEP. No entanto, houve manifestação negativa daquela Comissão em fevereiro de 2019, tendo sido interposto recurso em março de 2019 e recebida decisão, no mês de junho de 2019, sobre a manutenção do indeferimento do estudo. Foi ressaltado que o prazo estabelecido pela RDC nº 177, de 2017, contemplaria duas safras, referentes aos anos 2018/2019 e 2019/2020. A safra 2018/2019 havia sido iniciada em setembro de 2018 e finalizada em março de 2019.

53. Foi informado sobre a solicitação, pela GGTOX, da necessidade de realização de estudos de absorção dérmica para cada formulação, sendo que existem no total nove formulações. Destacaram que, em princípio, seria utilizado o produto de referência, no entanto, após a exigência da Anvisa, seria necessária a realização dos estudos de absorção dérmica com as nove formulações, para que fosse definido o produto que representasse o pior caso. Somente após a definição do produto que representasse o pior caso, nova solicitação de realização dos estudos de biomonitoramento poderia ser submetida à CONEP.

54. Também foi salientado que a condução dos estudos de biomonitoramento

precisaria ser realizada em condições reais de produção agrícola, portanto, dependente do período da safra, o que somente permitiria a realização dos estudos caso fosse aprovada uma extensão do prazo estabelecido pela RDC n° 177, de 2017, que finda em setembro de 2020, já que a safra 2018/2019 já havia sido finalizada e a safra 2019/2020 já se encontrava em andamento.

55. Adicionalmente, os representantes da Força Tarefa reforçaram a necessidade de conhecimento prévio sobre a possibilidade de extensão do prazo pela Anvisa. A preocupação residia na possibilidade de produção de lotes de produtos contendo Paraquate com vistas ao atendimento da safra e, posteriormente, caso mantido o prazo atual de descontinuação de uso do produto, os lotes teriam que ser descartados, o que geraria outros problemas, inclusive relacionados a impactos ambientais para a realização do descarte.

56. Na mesma reunião também foi informado que não existiriam dificuldades relacionadas à realização dos estudos de mutagenicidade previstos na RDC.

57. No dia 28 de agosto de 2019 foram protocolados documentos (SEI 0717820 e 0727154) nos quais a FT apresentou resumo sobre as providências adotadas pelo setor para o cumprimento das determinações estabelecidas pela RDC n° 177, de 2017, desde a sua publicação. Foram destacadas as adequações dos rótulos e das bulas, a interrupção da fabricação e importação de produtos à base de Paraquate em embalagens inferiores a 5 litros para a comercialização no Brasil, a distribuição de 25 mil folhetos informativos nas diferentes regiões do país e o treinamento, no ano de 2018, de “124.613 pessoas físicas e jurídicas” usuárias de produtos à base de Paraquate.

58. Por meio dos mesmos documentos, a FT questionou a real necessidade de realização do conjunto de estudos requeridos, em especial os estudos de mutagenicidade, e oficializou à Anvisa as dificuldades técnicas enfrentadas para a realização dos estudos de biomonitoramento nos prazos estabelecidos pela RDC n° 177, de 2017, com destaque para:

- a. Não aprovação do projeto de pesquisa relativo ao estudo de biomonitoramento pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP);
- b. Solicitação da Anvisa do Estudo de Absorção Dérmica com todos os produtos formulados à base do Paraquate com registros no mercado;
- c. Complexidade técnica e logística para o desenvolvimento de um protótipo de sistema fechado para mistura e abastecimento do produto (até então inexistente comercialmente no d. Brasil) e incorporação em tanques de tratores de cabine fechada;
- e. Divergência no valor de *endpoints* propostos pela FT e os considerados adequados pela Anvisa;
- f. Inclusão da indicação de condução de estudos de biomonitoramento com a utilização de dosímetros de corpo inteiro;
- g. Inclusão de medidas alternativas para garantia da exposição negligenciável de trabalhadores de reentrada e para residentes e transeuntes; e
- h. Realização do estudo de biomonitoramento ser dependente da safra, podendo somente ser realizado em momentos específicos do ano.

59. Tendo em vista as dificuldades identificadas, a FT revisou o cronograma para a realização e conclusão dos estudos e solicitou uma repactuação do prazo final estabelecido pela RDC n° 177, de 2017, que se encerra em setembro de 2020, para o mês de novembro de 2022.

60. No documento, a Força Tarefa informou que, caso ocorresse novamente o indeferimento da possibilidade de realização dos estudos de biomonitoramento no Brasil, eles seriam realizados em outro país que reunisse as condições para sua realização.

61. Da documentação apresentada, destaca-se, ainda, a informação sobre a realização bem-sucedida de testes de campo, entre os meses de julho e agosto de 2018, com o protótipo do sistema fechado para mistura e abastecimento do produto. De acordo com o que foi descrito, a aplicação do produto utilizando o protótipo tornaria inexistente seu contato com o humano, no processo de retirada do produto da embalagem original e transferência para o tanque de aplicação, o que minimizaria a exposição do usuário em suas diversas etapas de utilização. O sistema de esvaziamento e o enxágue das embalagens (tríplice lavagem) do sistema fechado também seria outro fator que minimizaria a exposição do operador. Assim, por ser um sistema fechado, o risco de ocorrer um respingo do produto seria reduzido, quando comparado à prática atual. As tampas das embalagens que se encaixam nos flanges específicos garantiriam que as transferências do produto fossem realizadas somente por mangueiras acopladas, evitando-se, assim, a exposição do operador.

62. Foi ressaltado pela FT o entendimento de que o desenvolvimento do sistema fechado representaria uma grande contribuição ao sistema de produção nacional. Uma vez comprovada a sua utilidade, segurança e escalabilidade, o sistema poderia ser uma ferramenta de uso em diversos outros produtos. Por fim, foi destacado que a escalabilidade comercial exigirá investimentos estruturais e adequação de processos produtivos, o que levará por volta de um ano, a partir da aprovação de sua produção.

63. No documento, a Força Tarefa informou, ainda, que realizou reunião com a CONEP no mês de agosto de 2019, com o objetivo de esclarecer os motivos do indeferimento do protocolo de pesquisa e, assim, poder instruir o novo protocolo.

64. No dia 16 de outubro de 2019, a USEPA anunciou a disponibilização, para consulta pública, do documento “Minuta da avaliação de risco à saúde humana e ao meio ambiente para revisão do registro do dicloreto de Paraquate” (tradução livre do documento “*EPA’s draft human health and ecological risk assessments for the registration review of paraquat dichloride*”^[5]). De acordo com a USEPA, os estudos avaliados indicaram que há evidência epidemiológica limitada e insuficiente que demonstre uma associação clara ou relação causal entre a exposição ocupacional ao Paraquate e a Doença de Parkinson. O mesmo documento também mencionou não ter sido identificada preocupação relativa à mutagenicidade.

65. No dia 17 de outubro de 2019, foi realizada nova reunião da Força Tarefa Pós-Reavaliação do ingrediente ativo Paraquate com a Terceira Diretoria. Na ocasião, os representantes da Força Tarefa informaram da realização de nova reunião com a CONEP, da qual destacaram a percepção de que aquela Comissão não possuía experiência com o tipo de protocolo solicitado (estudos de biomonitoramento de produtos agrotóxicos). A CONEP teria orientado a FT a contratar um pesquisador independente. A FT ressaltou, no entanto, que não haveria como iniciar os estudos necessários sem que houvesse a certeza, por parte dos produtores de produtos que contenham Paraquate, de que o prazo estabelecido pela RDC n° 177, de 2017, seria prorrogado. Também foi novamente destacada a necessidade de planejamento, por parte dos fabricantes e dos agricultores, relacionado à disponibilidade do produto para a próxima safra, de 2020. Na ocasião, também informaram que ainda não haviam recebido resposta à documentação protocolada junto à GGTOX no mês de agosto.

66. Na mesma data, 17 de outubro, foi protocolado novo documento em que a FT reiterou o pedido de extensão de prazo apresentado no mês de agosto (SEI 0781422).

67. O Parecer n° 26/2019/SEI/CREAV/GEMAR/GGTOX/DIRE3/ANVISA foi emitido no dia 17 de outubro (SEI 0777264), em resposta aos documentos protocolados pela Força Tarefa no mês de agosto (SEI 0717820 e 0727154) que relatavam as dificuldades técnicas apontadas para a realização dos estudos de biomonitoramento.

68. Com relação à solicitação de realização dos estudos de absorção dérmica com todos os produtos formulados à base do Paraquate com registro no mercado, a GGTOX esclareceu que foi prevista a necessidade de realizar estudos de monitoramento para comprovar uma exposição negligenciável do produto. Asseverou que, para comprovação de uma exposição negligenciável, deveria ser utilizado o produto à base de Paraquate com as maiores taxas de absorção dérmica, caso contrário não se garantiria que a exposição também seria negligenciável para os demais produtos. Concluiu que a comprovação dos valores de absorção dérmica das diferentes formulações para assegurar que os estudos de biomonitoramento reflitam o pior cenário possível é uma necessidade intrínseca ao objetivo de comprovar a exposição negligenciável, conforme estabelece a RDC n° 177, de 2017.

69. Sobre a divergência no valor de *endpoint* entre a Força Tarefa e a Anvisa, a GGTOX destacou que, somente em 22 de outubro de 2018, foi protocolada proposta de estudo de biomonitoramento à Anvisa, após discussão, em reunião realizada em maio de 2018, dos pontos relevantes a serem abordados no plano de estudo. De acordo com a área, apenas em 19 de dezembro de 2018 foi enviado documento sobre as taxas de absorção dérmica dos produtos formulados. A Anvisa emitiu parecer sobre essas propostas em fevereiro de 2019 - Parecer n° 4/2019/SEI/CREAV/GEMAR/GGTOX/DIRE3/ANVISA (SEI 0459684).

70. Segundo a FT, para endereçar os pontos levantados pelo parecer da Anvisa, seria necessário um tempo maior de análise e execução do que o inicialmente programado. Entretanto, de acordo com a GGTOX, o parecer supramencionado, ao contrário do exposto pela FT, não havia exigido que a implementação do estudo fosse realizada apenas depois de vencidos tais alinhamentos técnicos, apenas concluiu que os parâmetros propostos pela FT, até aquele momento, não seriam suficientes para alcançar uma exposição negligenciável na avaliação de risco e apontou recomendações para a condução do estudo de biomonitoramento.

71. Ainda de acordo com a GGTOX, a avaliação de risco com base em modelo de predição permitiria verificar os piores cenários de exposição para a realização do estudo de biomonitoramento, como também permitiria prever a exposição, a partir da dose de referência calculada pela Anvisa e dos limites de detecção dos equipamentos a serem utilizados, conforme indicado pela FT. Com base nessa dose calculada pela Anvisa e nos limites de detecção, a GGTOX verificou que não haveria cenário com exposição negligenciável, mesmo que a exposição fosse a menor possível (calculada com o limite de detecção). Entretanto, destacou, como explicitado no Parecer n° 4, que a FT poderia apresentar nova proposta de dose de referência.

72. Assim, caso a dose de referência proposta pela FT fosse considerada adequada pela área, ela seria comparada ao valor de exposição obtido nos estudos de biomonitoramento. Logo, a condução dos estudos não dependeria dos resultados da predição da exposição de risco, mas apenas da proposição de uma dose adequada pela FT, que poderia ser proposta a qualquer momento, inclusive junto à apresentação dos resultados dos estudos de biomonitoramento.

73. Sobre a inclusão da indicação de condução de estudos de biomonitoramento com a utilização de dosímetros de corpo inteiro, a GGTOX mencionou que havia alertado a FT de que os estudos deveriam ser conduzidos conforme recomendações da Diretriz n° 9/1997 da OCDE, que prevê a utilização de dosímetros de corpo inteiro, mas também apontava alternativa a seu uso em estudos de biomonitoramento (dosagem direta na vestimenta comum). Assim, esclareceu que não foi incluída nenhuma recomendação que já não estivesse prevista na referida diretriz.

74. A GGTOX também mencionou que no Parecer nº 4/2019/SEI/CREAV/GEMAR/GGTOX/DIRE3/ANVISA foi indicada à FT a necessidade de garantir uma exposição negligenciável a trabalhadores de reentrada, residentes e transeuntes, pois isso não havia sido abordado de forma clara no documento enviado à Anvisa como proposta da FT para comprovação de exposição negligenciável. A GGTOX não incluiu essas novas determinações, apenas alertou que na proposta apresentada não foram contempladas todas as etapas necessárias determinadas pela RDC nº 177, de 2017, que estabelece que deveria ser garantida a exposição negligenciável em todas as etapas de possível contato com o produto.

75. Em sua conclusão, a Coordenação de Reavaliação da GGTOX teceu as seguintes considerações:

1. "O Paraquate foi enquadrado em critérios proibitivos de registro, conforme estipulado pela Lei nº 7.802, de junho de 1989 e pelo Decreto nº 4.074, de 04 de janeiro de 2002, e esta Coordenação mantém o posicionamento de que as evidências disponíveis atualmente são suficientes para concluir sobre as questões toxicológicas que levaram à proibição do ingrediente ativo Paraquate no Brasil (mutagenicidade e parkinsonismo).
2. Até o momento, não foi enviado estudo com evidências científicas que excluam o potencial mutagênico do Paraquate em células germinativas (este aspecto não foi abordado como argumento no pedido de extensão de prazo pela FT).
3. Após a reavaliação do ingrediente ativo Paraquate, foi feita análise técnica para avaliação do risco do Paraquate (Parecer nº 4/2019), concluindo-se, com base nas evidências atualmente disponíveis, que não é possível demonstrar exposição negligenciável utilizando-se a dose de referência calculada pela Anvisa e o limite de detecção proposto para a condução dos estudos de biomonitoramento.
4. As medidas adotadas para a descontinuidade dos produtos não consideraram o risco associado a ele, sendo que verificou-se em 2019, com base nas evidências atualmente disponíveis que sua exposição não pode ser considerada negligenciável."

76. Por fim, concluiu que:

"... a extensão do prazo de proibição não deva ser concedida, pois a população estará exposta a um ingrediente ativo com potencial mutagênico, que está relacionado ao parkinsonismo e em uma situação de risco preocupante, uma vez que as práticas agrícolas atuais não garantem uma exposição negligenciável de operadores, trabalhadores de reentrada, residentes e transeuntes." (sic)

77. Após o recebimento do Parecer nº 26/2019/SEI/CREAV/GEMAR/GGTOX/DIRE3/ANVISA, foi encaminhado à GGTOX o Despacho nº 1362/2019/SEI/DIRE3/ANVISA (SEI 0783912), de 22 de outubro de 2019. No Despacho, a Terceira Diretoria solicitou à área técnica a complementação das informações prestadas por meio do Parecer nº 26/2019/SEI/CREAV/GEMAR/GGTOX/DIRE3/ANVISA, de forma a contemplar outros elementos e, assim, fornecer mais subsídios à tomada de decisão relacionada ao pedido de extensão do prazo estabelecido pela RDC nº 177, de 2017, apresentado pela Força Tarefa Pós-Reavaliação do Paraquate.

78. O Despacho foi elaborado com base nas informações constantes do Processo de Reavaliação do Paraquate e considerou também a disponibilização pela USEPA da minuta de avaliação de risco do Paraquate e outros documentos relacionados.

79. O Despacho mencionou o Parecer Técnico de Reavaliação nº 08/GGTOX/Anvisa, de 13 de junho de 2016 (SEI 0168703), que apresentou as principais bases técnicas para a tomada de decisão do processo de reavaliação do Paraquate após a etapa de Consulta Pública. De acordo com esse Parecer, "com base nas evidências disponíveis atualmente, há um peso de evidência forte (estudos em animais e epidemiológicos) indicando que o Paraquate está associado ao desencadeamento da Doença de Parkinson em humanos."

80. O mesmo parecer, ao abordar a avaliação de estudos epidemiológicos que correlacionariam a exposição ao Paraquate à Doença de Parkinson, mencionou também que a USEPA estaria avaliando diferentes estudos em seu processo de revisão de registro e que, naquela ocasião, ainda não havia uma conclusão final. Ressaltou, no entanto, que, até aquele momento, os dados disponíveis conferiam razão de probabilidade alta entre o uso do Paraquate e o desenvolvimento da Doença de Parkinson.

81. Ao abordar a avaliação referente à mutagenicidade, foi mencionado que os resultados dos ensaios de mutagênese revelaram que o Paraquate é capaz de provocar aberrações cromossômicas, tanto *in vitro* quanto *in vivo* em diferentes espécies e por diferentes vias de exposição e que essa conclusão, embora com pequenas diferenças, estaria de acordo com as interpretações de diferentes autoridades, entre elas a USEPA.

82. Ocorre que, de acordo com os documentos disponibilizados pela USEPA em 16 de outubro de 2019, a partir dos estudos avaliados, o órgão concluiu que havia limitada e insuficiente evidência epidemiológica de uma associação clara ou relação causal entre a exposição ocupacional ao Paraquate e a Doença de Parkinson. O mesmo documento também mencionou não ter sido identificada preocupação relativa à mutagenicidade.

83. Dessa forma, a Terceira Diretoria solicitou à GGTOX a atualização das informações regulatórias internacionais e, em especial, uma avaliação sobre os aspectos relacionados à Doença de Parkinson e mutagenicidade. Solicitou também a avaliação sobre as informações relacionadas aos estudos de biomonitoramento constantes na minuta de avaliação de risco do Paraquate elaborada pela USEPA.

84. Também foi questionado pela Terceira Diretoria se os relatórios referentes às medidas transitórias de mitigação de riscos previstas pela RDC n° 177, de 2017, estavam sendo apresentados e se havia evidências do cumprimento das medidas. Foram solicitadas informações sobre como a GGTOX avaliava, até aquele momento, os resultados das medidas de mitigação adotadas e quais as informações disponíveis sobre dados de intoxicação notificados antes e após a publicação da RDC.

85. O Despacho também citou o conteúdo do Parecer n° 4/2019/SEI/CREAV/GEMAR/GGTOX/DIRE3/ANVISA, no qual a GGTOX abordou o conceito de exposição negligenciável e mencionou o guia da Autoridade Europeia para Segurança de Alimentos (*European Food Safety Authority* - EFSA), que apontou uma série de medidas relevantes para alcançar uma exposição negligenciável. Para operadores, por exemplo, foram sugeridas a utilização de sistema fechado, de trator de cabine fechada, de tecnologia de redução de deriva e de sistemas de autolimpeza. O mesmo documento cita diferentes exemplos de avaliações técnicas recentes da EFSA sobre o assunto.

86. Considerando que a RDC n° 177, de 2017, estabeleceu a proibição das aplicações costal, manual, aérea e por trator de cabine aberta e indicou para o uso de sistema fechado de manipulação do Paraquate, assim como foi definido pela USEPA, medidas estas que são consideradas relevantes para alcançar uma exposição negligenciável, a Terceira Diretoria entendeu que os esclarecimentos seriam necessários para dar ainda maior robustez e concretude ao processo. Ao serem considerados os resultados das medidas de mitigação até então adotadas, os novos documentos publicados por outras autoridades e o novo marco regulatório de agrotóxicos, buscou-se subsidiar uma tomada de decisão que fosse acertada do ponto de vista técnico-científico.

87. No dia 21 de outubro de 2019, foi realizada reunião entre a Terceira Diretoria e representantes da Frente Parlamentar da Agropecuária (FPA), que demonstraram preocupação com os prazos preconizados pela RDC n° 177, de 2017, relacionados aos testes necessários para viabilizar a continuidade da comercialização do Paraquate a partir do

mês de setembro de 2020. Foi destacada a necessidade de atenção à situação do país enquanto produtor e exportador de grãos.

88. No dia 23 de outubro de 2019, foi realizada reunião entre a Terceira Diretoria e representantes da CONEP, com o objetivo de discutir os estudos de biomonitoramento necessários ao Paraquate. Foi mencionado que, de forma diversa de estudos clínicos de medicamentos, realizados antes do registro e comercialização dos produtos, os estudos em agrotóxicos devem ser realizados em produtos que já estão disponíveis no mercado e, portanto, em uso.

89. Na ocasião, foi informado pela CONEP que os primeiros estudos submetidos pela Força-Tarefa Pós-Reavaliação do Paraquate apresentavam problemas metodológicos, além do responsável técnico não deter experiência adequada para a sua condução. Também foi verificado que não se garantia assistência às pessoas que participariam da pesquisa, caso houvesse necessidade.

90. No dia 05 de novembro de 2019 foi realizada reunião com representantes da CONEP, do Instituto Pensar Agropecuária (IPA), da Associação dos Produtores de Soja e Milho (Aprosoja) e da Associação Brasileira dos Produtores de Algodão (Abrapa). Os representantes do setor agropecuário informaram o interesse de seus associados na realização dos estudos. Foi destacada a necessidade de contratação de instituição independente para a realização deles e de aprimoramento dos protocolos que foram apresentados à CONEP, de forma a atender aos requisitos regulatórios daquela Comissão.

91. Em 3 de dezembro de 2019, em atenção ao Despacho nº 1362/2019/SEI/DIRE3/ANVISA, a GGTOX encaminhou à Terceira Diretoria a Nota Técnica Nº 15/2019/SEI/CREAV/GEMAR/GGTOX/DIRE3/ANVISA (SEI 0826955) e respectivos pareceres. No referido documento, a GGTOX analisou novas evidências científicas disponíveis referentes ao Paraquate, em especial os relacionados à Doença de Parkinson e mutagenicidade, e considerou a publicação de consulta pública, em 16 de outubro de 2019, sobre a revisão do registro do Paraquate pela Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (*United States Environmental Protection Agency* – USEPA).

92. Destacam-se a seguir os pontos mais relevantes da referida Nota Técnica:

a. Considerações sobre a análise da mutagenicidade pela USEPA

A GGTOX destacou que a USEPA não identificou preocupação quanto à mutagenicidade do Paraquate. A Anvisa, por outro lado, concluiu que as evidências científicas disponíveis sobre o potencial mutagênico do Paraquate revelavam o seu potencial de induzir aberrações cromossômicas em células somáticas *in vitro* e *in vivo*.

De acordo com a área, a diferença na análise das duas agências se deu, principalmente, em relação ao número de estudos utilizados para discutir o peso da evidência. Nesse sentido, teria sido relevante o fato de que a USEPA não havia analisado uma grande quantidade de estudos de aberração cromossômica, genotoxicidade e de indução de alterações morfológicas na espermatogênese.

A área salientou que a Anvisa sempre avalia todas as evidências disponíveis a respeito da mutagenicidade de uma substância, por se tratar de um dos critérios proibitivos de registro estabelecidos pela Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989. Já a USEPA costuma avaliar todas as evidências disponíveis sobre esse aspecto toxicológico, quando há a necessidade de avaliação da mutagenicidade como um mecanismo provável de induzir algum outro

desfecho toxicológico relevante, como o câncer. No caso do Paraquate, a USEPA, assim como a Anvisa, não detectou potencial de carcinogenicidade, toxicidade reprodutiva, toxicidade sobre o desenvolvimento ou desregulação endócrina. Logo, a GGTOX concluiu que **esse poderia ser o motivo pelo qual a USEPA não aprofundou a sua avaliação sobre a mutagenicidade para o Paraquate.**

b. Considerações sobre a análise do parkinsonismo pela USEPA

Em relação às evidências de Doença de Parkinson nos estudos experimentais *in vitro* e *in vivo*, a USEPA concluiu que os dados provenientes de estudos regulatórios e da literatura constituíam fracas evidências dessa associação. Por outro lado, a Anvisa concluiu que havia consistência nos resultados dos estudos disponíveis atualmente, que demonstrariam a associação entre o Paraquate e efeitos característicos da Doença de Parkinson.

De acordo com a GGTOX, um dos fatores que diferencia a análise entre as duas agências foi o número de estudos avaliados pela USEPA, que considerou elegíveis para análise 21 estudos em animais, de um total de 217 disponíveis. A premissa adotada pela USEPA para seleção dos estudos foi de que eles deveriam cumprir os critérios de investigação em mamíferos e que fossem realizados por uma via de administração representativa da exposição humana (oral, dérmica, inalatória). Assim, os estudos com injeção pelas vias intraperitoneal (IP), subcutânea (SC) ou intracerebral (IC) foram desconsiderados na análise do peso da evidência.

A GGTOX expressa concordância com a USEPA com relação à limitação no uso de estudos em animais para avaliar um desfecho complexo, multifatorial e pouco conhecido como a Doença de Parkinson em humanos. Contudo, não concorda com o fato da USEPA ter desconsiderado as vias de efeitos adversos ([AOP: Adverse Outcome Pathways](#)) na Doença de Parkinson propostas pela EFSA (EFSA, 2017), que demonstrou a plausibilidade biológica da associação entre a exposição ao Paraquate e o desencadeamento de efeitos adversos (moleculares e celulares) característicos da Doença de Parkinson.

Como conclusão, a GGTOX considerou que os dados limitados fornecidos pelos estudos em animais experimentais, quando associados ao AOP proposto, fornecem evidências suficientes em animais para a associação entre a exposição ao Paraquate e a ocorrência de efeitos característicos da Doença de Parkinson.

No que tange à evidência de Doença de Parkinson em humanos, a USEPA concluiu, em relação à exposição ocupacional, que havia evidência epidemiológica limitada e insuficiente que mostrasse uma clara associação ou relação causal entre a exposição ao Paraquate e a Doença de Parkinson. A GGTOX destacou, em síntese, que a diferença na análise entre as duas agências ocorreu principalmente porque a Anvisa incluiu na análise duas metanálises não avaliadas pela USEPA, as quais concluíram que houve associação significativa, embora de baixa magnitude, entre a exposição ocupacional ao Paraquate e Doença de Parkinson.

Como conclusão, a GGTOX considerou que havia evidência limitada em seres humanos para exposição ocupacional e destacou que as evidências

tendem a ser suficientes em associar trabalhadores com alta exposição ocupacional ao Paraquate ou com polimorfismo para o gene GSTT1 ao risco para o desenvolvimento de Doença de Parkinson.

Por fim, sobre a classificação do Paraquate quanto ao potencial de causar Doença de Parkinson, a GGTOX salientou que, para fins de classificação toxicológica, e tendo como base as classificações de toxicidade adotadas pelo GHS (*Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals*), seria possível classificar o Paraquate como uma substância que presumidamente possui potencial de causar Parkinson em seres humanos, com base na evidência limitada em seres humanos e na evidência suficiente em animais experimentais.

c. Considerações sobre a avaliação pela USEPA do risco ocupacional, de residentes e transeuntes e do estudo de biomonitoramento

De acordo com a GGTOX, as avaliações de risco ocupacional, de residentes e transeuntes da USEPA coincidiram com a da área, quanto a não encontrar uma exposição negligenciável ao Paraquate.

A GGTOX ressaltou que divergiu da análise da USEPA com relação ao estabelecimento das doses de referência, como também quanto à conclusão sobre o peso da evidência mostrando o potencial do Paraquate de desencadear efeitos característicos da Doença de Parkinson.

A área concluiu que, mesmo não havendo uma definição internacionalmente aceita de um valor de exposição, em % do AOEL (*Acceptable Operator Exposure Levels*), que pode ser considerado como exposição negligenciável, os percentuais encontrados nas avaliações de risco realizadas pela USEPA são próximos ou acima das doses de referência propostas pela Anvisa e USEPA. Portanto, a área concluiu que é improvável encontrar exposições baixas o suficiente que comprovem a exposição negligenciável de operadores, trabalhadores, residentes e transeuntes ao Paraquate na dose de referência proposta pela Anvisa ou pela USEPA.

d. Acompanhamento do cumprimento das medidas de mitigação de riscos

De acordo com a GGTOX, as primeiras evidências do cumprimento das medidas de mitigação de risco pelas empresas estão dispostas no Parecer nº 24, de 17 de dezembro de 2018 (SEI 0430144), que concluiu que o Sistema AcessoAgro apresenta os dados necessários para cumprir a RDC nº 177, de 2017, e que é possível realizar o monitoramento das vendas dos produtos contendo Paraquate para verificar o cumprimento dos artigos 5º (receita agrônômica obrigatoriamente acompanhada do Termo de Conhecimento de Risco e de Responsabilidade) e 6º (folhetos contendo frases de alerta).

Em relação ao artigo 8º (atualização de rótulos e bulas), o Parecer nº 24/2018 também verificou que as bulas, rótulos e informações do Agrofit de vários produtos precisavam ser atualizados. Além disso, apontou alguns achados quanto à identificação de vendas de produtos contendo Paraquate abaixo de 5 litros, após a vigência da proibição estabelecida pela RDC nº 177, de 2017, que se deu a partir do dia 22 de março de 2018.

Diante do exposto, a GGTOX encaminhou, em fevereiro de 2019, Ofícios ao Ministério da Agricultura (SEI 0469662) e às Vigilâncias Sanitárias Estaduais

(SEI 0472784), solicitando providências de fiscalização em relação às situações encontradas. Também foram enviadas exigências para as empresas visando o cumprimento dos requisitos da RDC em que foi identificado o seu descumprimento.

A área salientou que foi avaliado o cumprimento das exigências enviadas para as empresas, tendo chegado às seguintes conclusões: algumas empresas não cumpriram o prazo da RDC e ainda precisavam adequar suas bulas e rótulos às novas informações para a mitigação dos riscos à saúde; as empresas não cumpriram o prazo em relação às informações sobre os treinamentos realizados e ainda precisavam detalhar o conteúdo dos treinamentos, data e regiões em que foram realizados; e o sistema AcessoAgro ainda precisaria ser aprimorado para garantir um uso mais seguro dos produtos à base do Paraquate.

e. Atualização da situação regulatória internacional do Paraquate, com foco na Doença de Parkinson e na mutagenicidade

De acordo com a GGTOX, o uso do Paraquate não é permitido em 50 países e é permitido em 13 países, com uso restrito, ou seja, o uso é permitido com adoção de medidas de mitigação. As proibições variam em relação à suspeita de causar Doença de Parkinson e em relação à toxicidade aguda que pode levar a intoxicações, muitas delas fatais, além de suicídios (maioria dos casos nos países asiáticos).

| Uso não permitido | Uso restrito |
|--|--|
| União Europeia (28 países), Noruega, Bósnia-Herzegovina, Kuwait, Camboja, Laos, Emirados Árabes, Síria, Coreia do Sul, China, Sri Lanka, Costa do Marfim, Cabo Verde, Senegal, Nigéria, Mauritânia, Mali, República do Chade, Burquina Faso, Guiné-Bissau, Gambia, Malásia e Vietnã. | Estados Unidos, Canadá, Austrália, Nova Zelândia, Japão, Indonésia, Filipinas, Colômbia, Uruguai, Belize, Chile, Costa Rica, Jamaica |

93. Dentre os países nos quais o uso do Paraquate é permitido, a GGTOX destacou informações sobre a situação nos Estados Unidos (resumidas anteriormente), Austrália e Canadá.

94. No caso da Austrália, a área técnica ressaltou que a [reavaliação do Paraquate](#) estava em curso pela Agência Australiana (*Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority* - APVMA), que planejava publicar a decisão regulatória final em janeiro de 2018, mas que até aquele momento não havia emitido qualquer decisão. O relatório da agência australiana apontou que uma avaliação abrangente da toxicidade do Paraquate foi concluída após relatos de efeitos neurológicos semelhantes à Doença de Parkinson em camundongos que receberam Paraquate pela via intravenosa.

95. A avaliação considerou estudos publicados e não publicados disponíveis, incluindo estudos epidemiológicos recentes, tendo concluído que não existia ligação entre a exposição ao Paraquate e a Doença de Parkinson. Foi observado que vários estudos anteriores relatando efeitos foram considerados não confiáveis e não reproduzíveis em estudos mais recentes. Além disso, apontou a agência que a exposição pela via intravenosa não é uma via de exposição relevante para seres humanos e que estudos mais recentes e com desenho adequado não encontraram evidências de neurotoxicidade após a administração oral de Paraquate.

96. No que tange à mutagenicidade, a agência australiana afirmou que os estudos de mutagenicidade do Paraquate mostraram baixo potencial. A descoberta ocasional de

clastogenicidade foi enfraquecida pelo baixo padrão regulatório dos estudos avaliados. Ainda de acordo com aquela agência, o peso da evidência indicou que o Paraquate não era mutagênico.

97. Com relação ao Canadá, a GGTOX asseverou que a Agência Canadense (*Pesticides Monitoring Regulatory Agency* – PMRA) publicou a [reavaliação do Paraquate](#) em 2015 (REV2015-04), na qual propôs a adoção de várias medidas de mitigação do risco e atualizações de bulas e rótulos para minimizar potenciais riscos para humanos. Contudo, a área ressaltou que a decisão da agência canadense não abordou aspectos relacionados à Doença de Parkinson e mutagenicidade.

98. A área concluiu, por fim, que, após o aprofundamento das análises do Paraquate, com a inclusão das informações disponibilizadas pela USEPA em sua minuta de avaliação de risco, foram mantidas as conclusões inicialmente apresentadas pela área sobre mutagenicidade, Doença de Parkinson e exposição negligenciável.

99. Em 13 de fevereiro de 2020 foi realizada reunião entre a Quarta Diretoria, na condição de diretoria supervisora da GGTOX, e representantes da Frente Parlamentar da Agropecuária – FPA, da Associação dos Produtores de Soja e Milho (Aprosoja) e da Associação Brasileira dos Produtores de Algodão (Abrapa). A reunião com a Anvisa foi solicitada pela FPA para tratar dos estudos em andamento e prazo de reavaliação do ingrediente ativo Paraquate, bem como os seus impactos para a cadeia produtiva.

100. Após uma breve introdução sobre o assunto, os representantes ressaltaram que a retirada do mercado dos produtos à base de Paraquate acarretaria problemas para a cadeia produtiva, pois obrigaria o produtor a utilizar dois herbicidas em substituição. Relataram que a Aprosoja havia contratado uma universidade no estado de São Paulo para realizar os testes de campo (biomonitoramento) e que a Força Tarefa do Paraquate havia contratado um laboratório da Inglaterra para realizar o estudo de mutagênese. Salientaram que o prazo previsto na RDC nº 177, de 2017, para apresentação dos testes vencerá em setembro de 2020, enquanto os resultados das análises dos dois estudos contratados estariam prontos em dezembro de 2020.

101. Por esse motivo, a FPA solicitou à Anvisa que o prazo previsto na RDC nº 177, de 2017, fosse prorrogado até o mês de julho de 2021. A Quarta Diretoria salientou que deveriam ser apresentados os subsídios devidos, com argumentação factível e viável, de forma a respaldar a tomada de decisão pela Diretoria Colegiada da Anvisa. Os representantes informaram que iriam protocolar todo o material elaborado para subsidiar o pedido, inclusive os contratos com prazos definidos de todo o processo.

102. Na mesma reunião foi entregue à Anvisa o Ofício nº 17/2020 FPA, posteriormente protocolado junto à Anvisa (SEI0911986 e 0914687), no qual a FPA formalizou o pedido de prorrogação do prazo da RDC nº 177, de 2017, e no qual asseverou o que se segue:

- Sobre o estudo de biomonitoramento: informou de sua execução pela APROSOJA, na safra 2019/2020, com objetivo de determinar os resíduos de Paraquate em urina de trabalhadores, com exposição prolongada, utilizando tecnologia de aplicação mecanizada, com cabine fechada, no cultivo de soja no estado do Mato Grosso. **Relatou ainda que o estudo havia sido aprovado pela CONEP em 11/12/2019 e teria previsão de conclusão em dezembro de 2020.**
- Sobre o estudo de genotoxicidade em células somáticas e germinativas: a Força Tarefa, composta por empresas fabricantes de produtos à base do

Paraquate havia **contratado laboratório especializado para sua realização, que também teria previsão de conclusão em dezembro de 2020.**

- Estudo comparativo (decisões do Brasil, Estados Unidos e Austrália): a Força Tarefa apresentou um estudo comparativo com o detalhamento das posições divergentes entre as autoridades regulatórias dos três países no processo de avaliação do ingrediente ativo Paraquate, destacando o fato de que as agências americana e australiana chegaram a conclusões diferentes das obtidas pela Anvisa.

103. Em sua conclusão, a FPA salientou que, devido a peculiaridades técnicas, os estudos em curso seriam concluídos somente em dezembro de 2020, após, portanto, o prazo estabelecido pela RDC nº 177, de 2017, que é setembro de 2020. Ressaltou, ainda, que deveria ser considerado o tempo para que a Anvisa avaliasse e emitisse seu parecer sobre esses novos estudos.

104. Em seu pedido, a FPA destacou novamente a importância do ingrediente ativo Paraquate para a agricultura nacional e solicitou que a Anvisa apreciasse urgentemente o pedido para que o prazo estabelecido pela RDC nº 177, de 2017, fosse prorrogado até o mês de julho de 2021.

105. No dia 15 de fevereiro de 2020 a Associação Brasileira dos Produtores de Soja (Aprosoja Brasil) e a Força Tarefa Pós-Reavaliação do Paraquate protocolizaram na Anvisa pedido semelhante, no qual também solicitaram que o prazo estabelecido pela RDC nº 177, de 2017, fosse prorrogado até o mês de julho de 2021.

106. Diante dos pedidos apresentados, a Diretoria formulou consulta à Procuradoria-Geral Federal junto à Anvisa (SEI 0911989), para questionar, em síntese, quais entidades eram formalmente competentes para solicitar junto à Anvisa a prorrogação do prazo previsto na RDC nº 177, de 2017, tendo citado a Frente Parlamentar Agropecuária (FPA), a Associação Brasileira dos Produtores de Soja (Aprosoja Brasil) e o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (Mapa).

107. Por meio do Parecer nº 16/2020/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU (SEI 0921142), aprovado em 18 de fevereiro de 2020, a PROCR concluiu que tanto a FPA quanto o MAPA teriam legitimidade para a submissão de petição à Anvisa, inclusive no caso concreto para postular a dilação do prazo do art. 2º, da RDC de nº 177, de 2017, amparada na possibilidade prevista no respectivo § 1º e com atendimento das condições do seu § 2º. No mesmo Parecer, a PROCR discorreu, ainda, sobre o mérito da pretensão deduzida pela FPA, tendo asseverado, em síntese, que a previsão proibitiva constante do *caput* do art. 2º, da RDC nº 177, de 2017, foi resultado de estudo e discussão técnico-científica que concluiu que o ingrediente ativo Paraquate representaria perigo e risco para a saúde, conforme o que dita os §§ 5º e 6º, do art. 3º, da Lei nº 7.802, de 1989.

108. Por tal motivo, nos termos do citado Parecer de 18/02/2020, a Diretoria Colegiada estaria vinculada às razões e fundamentos técnicos/científicos/sanitários que levaram à decisão de proibir o ingrediente ativo Paraquate a partir de setembro do ano corrente, e que qualquer decisão que viesse a ser adotada em decorrência da petição da FPA, ainda que amparada na possibilidade facultada pelo § 1º, do art. 2º, da RDC de nº 177, de 2017, precisaria, igualmente, estar ancorada em razões e fundamentos técnicos/científicos/sanitários.

109. Em atenção aos pedidos apresentados, o então Diretor supervisor da GGTOX, Fernando Mendes Garcia Neto, solicitou a inclusão da matéria para deliberação pela Diretoria

Colegiada da Anvisa, na Reunião Ordinária Pública - ROP nº 5/2020, realizada no dia 31 de março de 2020.

110. Ocorre que, no dia 30 de março de 2020, véspera da reunião do Colegiado, a Agência foi notificada sobre decisão judicial proferida pelo juízo da 1ª Vara Federal de Dourados/MS nos autos da ação civil pública nº 5000960-81.2020.4.03.6002, ajuizada pelo Ministério Público Federal da 2ª Subseção Judiciária de Mato Grosso do Sul (Dourados), que deferiu o provimento antecipatório para suspender a deliberação convocada por meio da Reunião Ordinária Pública ROP nº 5/2020, especificamente quanto ao item 2.4.1. Desta feita, em atendimento ao comando judicial, a matéria fora retirada da pauta daquela reunião.

111. Destaca-se, ainda, que no dia 1º de abril foi encerrado o mandato do Diretor Fernando Mendes Garcia Neto, com isso, naquele momento a Diretoria Colegiada da Anvisa passou a não dispor de quórum mínimo, que é de três diretores, para deliberação de matérias cujo julgamento é de competência do Colegiado.

112. Em 7 de abril de 2020, o Presidente da República publicou Decreto que estabeleceu a lista de substituição da Diretoria Colegiada da Anvisa^[6], conforme dispõe a Lei nº 13.848, de 25 de junho de 2019.

113. Ato contínuo, em 9 de abril de 2020 foi publicada a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 369^[7], que definiu os Diretores responsáveis pelas diferentes Diretorias da Anvisa. Conforme disposto no normativo, este Diretor-Substituto fora designado para a Terceira Diretoria, que supervisiona a Gerência-Geral de Toxicologia (GGTOX), motivo pelo qual relata a presente matéria para deliberação do Colegiado.

114. Ainda que a Diretoria Colegiada da Anvisa estivesse recomposta e apta para deliberar as matérias sob sua competência, em atendimento ao comando judicial, a Agência aguardou o desdobramento da ação interposta pelo Ministério Público Federal.

115. No dia 23 de julho de 2020, a Anvisa foi notificada da decisão do Tribunal Regional Federal da 3ª Região que deferiu o pedido de suspensão de tutela antecipada formulado pela União Federal e pela Agência, por entender caracterizada a violação à ordem pública, em sua vertente político-administrativa, com vistas a preservar o exercício de prerrogativa legal e específica da Anvisa, a quem compete, dentro de seu feixe de competências, deliberar sobre a produção e o consumo de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária.

116. Transcreve-se, abaixo, trecho do Parecer de Força Executória:

Foram, portanto, suspensos os efeitos da antecipação de tutela que havia sido concedida no bojo do processo nº 5000960-81.2020.4.03.6002, de modo que, doravante, a ANVISA poderá proceder à deliberação de sua competência, referente à Proposta de Resolução de Diretoria Colegiada que altera os prazos da RDC nº 177, de 21 de setembro de 2017, a qual dispõe sobre a proibição do ingrediente ativo Paraquate em produtos agrotóxicos no país e sobre as medidas transitórias de mitigação de riscos.

117. Assim, diante da possibilidade da Anvisa proceder à deliberação de matéria sob sua competência, conforme os diplomas legais vigentes, a Terceira Diretoria formulou, em 30 de julho de 2020, consulta à Procuradoria Federal junto à Anvisa (PROCR) sobre minuta de norma que tratava do assunto em análise (SEI1104631). Destaca-se que a proposta encaminhada para avaliação jurídica objetivava o restabelecimento do prazo transcorrido desde a edição da norma, no qual a FT buscou a aprovação dos estudos pelas instâncias devidas, como discorrido no presente relatório.

118. Assim, fora encaminhada para análise e apreciação da conformidade legal minuta de Resolução da Diretoria Colegiada (SEI1104687) que propunha a alteração

dos artigos 2º e 10 da RDC nº 177, de 21 de setembro de 2017, conforme texto abaixo transcrito:

Art. 1º O caput e o §1º do artigo 2º da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 177, de 21 de setembro de 2017, que dispõe sobre a proibição do ingrediente ativo Paraquate em produtos agrotóxicos no país e sobre as medidas transitórias de mitigação de riscos, passam a vigorar com a seguinte redação:

“Art. 2º Ficam proibidas, a partir de 31 de julho de 2021, a produção, a importação, a comercialização e a utilização de produtos técnicos e formulados à base do ingrediente ativo Paraquate.

§1º Novas evidências científicas que excluam o potencial mutagênico do Paraquate em células germinativas e garantam a exposição negligenciável em todas as etapas de possível contato com o produto podem ser apresentadas para avaliação da Anvisa até 90 (noventa) dias antes do prazo final estabelecido para a proibição total do produto no mercado.” (NR)

Art. 2º O caput do artigo 10 da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 177, de 21 de setembro de 2017, passa a vigorar com a seguinte redação:

“Art. 10. As empresas titulares de registro de produtos à base de Paraquate deverão recolher os estoques desses produtos em embalagens de volume igual ou superior a 5 (cinco) litros existentes em estabelecimentos comerciais e em poder dos agricultores até o dia 31 de julho de 2021.”

Art. 3º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

119. A PROCR manifestou-se, em 3 de agosto de 2020, por meio do PARECER nº 125/2020/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU, aprovado pelo DESPACHO nº 00301/2020/GAB/PFANVISA/PGF/AGU (SEI 1109800), dos quais se destaca o que se segue.

120. Com relação à eventual alteração do disposto no art. 2º, da RDC nº 177, de 2017, assevera a PROCR que:

34. Desta feita, quanto ao segundo viés da legalidade, focado na competência para adotar a iniciativa regulatória pretendida, no caso - e de modo central - a prorrogação do prazo ditado pela cabeça dos arts. 2º e 10, da RDC nº 177, de 2017, deve ser tido que há possibilidade e viabilidade de se proceder à alteração normativa, mas por não se encontrar na citada RDC autorização ou previsão para tanto a justificativa deve ser amparada em fundamentos e razões técnicas-científicas- sanitárias que demonstrem a não elevação do risco sanitário e a não violação do interesse público que estão introjetados no valor e decisão desta Agência na fixação do teto temporal de 3 (três) [anos] para a retirada total do ingrediente ativo paraquate do mercado. (sic)

121. A PROCR discorreu, ainda, sobre a motivação e finalidade do ato normativo, conforme se observa nos trechos abaixo transcritos:

41. A **motivação**, que no caso presente está imbricada com a discricionariedade técnica desta Agência, é princípio inscrito expressamente na Lei nº 9.784, de 1999, e diz respeito à necessidade de indicação dos pressupostos técnicos-científicos-sanitários que possibilitam a prática do ato, assim como a correlação lógica entre os eventos e situações ocorridos e a sua edição.

42. No caso presente, compulsando a marcha processual, não se encontrou qualquer ato de Diretoria desta Agência no sentido de avaliar e analisar as postulações da Força Tarefa (FT) e da Frente Parlamentar Agropecuária (FPA) no sentido de se estender o prazo disposto na cabeça dos arts. 2º e 10, da RDC nº 177, de 2017.

43. Logo, não é encontrado nos autos qualquer justificativa ou razão que demonstre a presença de fundamentos técnicos-científicos-sanitários para a proposição normativa em esboço.

44. Não são suficientes, por óbvio, as razões expostas pela Força Tarefa (FT) e da Frente Parlamentar Agropecuária (FPA), haja vista que, mesmo legitimadas para a postulação deduzida, não substituem as razões da Gestão desta Agência.

45. Neste giro, parece-nos carente de motivo a presente proposição normativa, já que, repita-se, não são apresentados motivos e razões da Gestão desta ANVISA que

justifiquem e fundamentem, com suporte técnico-científico-sanitário, a viabilidade e necessidade da alteração do marco regulatório definido pela RDC nº 177, de 2017.

...

51. Tal qual se dá com o motivo, não é encontrada nos autos qualquer letra que apresente e demonstre que a proposta de alteração do prazo da cabeça dos arts. 2º e 10, da RDC nº 177, de 2017, atende ao interesse público que justificou e motivou a própria edição da dita norma administrativa.

52. Desta forma, impera para a regularidade da presente marcha processual e para a própria validade do ato administrativo intentado que seja adunado aos autos razões e justificativas que demonstrem a motivação e a finalidade aderente à legalidade para a ampliação do teto temporal estabelecido na cabeça dos arts. 2º e 10, da RDC nº 177, de 2017.

...

55. No particular da motivação e finalidade, que se considera desatendidos nestes autos, impera que a instrução processual seja complementada em relação aos mesmos, sob pena de comprometimento da própria iniciativa e integridade do ato administrativo almejado.

122. O DESPACHO nº 00301/2020/GAB/PFANVISA/PGF/AGU, que aprovou o Parecer supracitado, frisou que o prazo de 3 (três) anos atualmente previsto na RDC nº 177, de 2017, não se constitui resultado da aplicação de um critério técnico-científico lógico, tendo sido definido levando-se em consideração juízo de ponderação efetuado à época pela Diretoria Colegiada da Anvisa, a partir da orientação externada pela GGTOX e corroborada pelo próprio Colegiado por ocasião da deliberação ocorrida em reunião ordinária pública que aprovou a matéria por unanimidade, nos termos do voto do Diretor relator, Voto nº 056/2017/DIREG/ANVISA.

123. Além disso, salientou o Procurador-Chefe da PROCR o que se segue:

...o juízo de ponderação levado a efeito pela Diretoria Colegiada desta Casa envolveu: a ausência de previsão na legislação brasileira de prazo de descontinuação de agrotóxicos até a sua proibição; prazos de descontinuação de outros produtos; o risco para a saúde da população no uso do produto; a importância do produto para a agricultura, de forma a se evitar o prejuízo das safras agrícolas seguintes e o desabastecimento do mercado; os impactos da proibição do produto para o setor; o prazo à época considerado suficiente para que o setor pudesse providenciar a realização de estudos científicos cujos resultados pudessem alterar as conclusões atuais em relação à mutagenicidade e comprovar a exposição negligenciável após adotadas todas as medidas de mitigação de risco; e demonstração da importância do produto para o meio ambiente, para a saúde do cidadão que consome produtos da safra brasileira e, por fim, da importância agrônômica e econômica do produto para todos os agricultores.

124. Ressaltou, por fim, depois de ouvida a Subprocuradora-Chefe da PROCR, que “não há, no presente momento, qualquer óbice judicial para deliberação da proposta regulatória por esta Agência”.

II. Análise

125. Inicialmente, é importante salientar que a avaliação quanto à exposição ao produto é uma das etapas da avaliação de risco, análise em que a caracterização do risco se dá a partir da integração das informações acerca: i) da identificação do perigo, ou seja, o potencial do agente causar agravos à saúde humana, de acordo com a propriedade intrínseca da substância; ii) da avaliação da dose-resposta, ou seja, a relação entre a exposição e seus efeitos; e iii) a avaliação da exposição, ou seja, a frequência, o tempo e extensão do contato com o agente químico.

126. Ocorre que, à ocasião da publicação da RDC nº 177, de 2017, a caracterização dos produtos dada pela Lei nº 7.802, de 1989, era baseada apenas na avaliação do perigo (item i), desconsiderando os outros critérios utilizados na avaliação de risco. Assim, produtos com características proibitivas de registro identificadas na avaliação do perigo poderiam não apresentar esses riscos à saúde humana, dependendo da forma com que a população fosse exposta a eles.

127. Conforme esclarecido pela GGTOX^[8], tecnicamente é possível realizar a avaliação do risco para os produtos que se enquadrariam nos critérios proibitivos de registro na avaliação de perigo, desde que seja possível estabelecer um limiar de dose, que é a dose em que essas características proibitivas não se manifestam, e que se disponha de dados de exposição. Para as substâncias mutagênicas, de acordo com os resultados dos estudos em células somáticas, assume-se que qualquer exposição seria suficiente para desencadear a mutação, de modo que uma única exposição, em qualquer nível, já poderia ser suficiente para colocar os trabalhadores em risco. Em relação à doença de Parkinson, ainda não há dados que permitam estabelecer doses seguras de exposição.

128. Essas informações constam da análise técnica realizada pela equipe da GGTOX, que, como de praxe, realizou um trabalho de excelência desde a edição da Consulta Pública, no ano de 2015, até a publicação da RDC nº 177, de 2017.

129. Nesse sentido, vale ressaltar que os documentos que instruem o processo ora em análise indicam que o setor, representado especialmente pela Força Tarefa Pós-Reavaliação do Paraquate, atuou desde a edição da RDC nº 177, de 2017, sinalizando junto à Anvisa a intenção de promover os estudos previstos em seu art. 2º, com o objetivo de avaliar o potencial mutagênico do Paraquate em células germinativas e de demonstrar a exposição negligenciável em todas as etapas de possível contato com o produto, bem como apresentar as evidências das ações adotadas para viabilizá-los.

130. Contudo, como também apontam os documentos acostados aos autos, tratam-se de estudos cujo planejamento e condução dependem de conhecimentos específicos, com poucos pesquisadores atuantes no Brasil, haja vista que a demanda por tais estudos foi motivada, especialmente, pela inovação trazida pela Anvisa com a edição da RDC nº 177, de 2017. Nesse sentido, vale salientar o impacto positivo da medida regulatória adotada pela Agência, que tem como consequência a possível ampliação do conhecimento técnico-científico na área, com a indução da realização de tais estudos no Brasil, inclusive para outros ingredientes ativos.

131. Ademais, da análise dos documentos que instruem o processo, depreende-se que **a complexidade dos estudos, o caráter inovador de sua realização no cenário brasileiro, e a falta de experiência do setor na sua realização impactaram diretamente em sua execução dentro do prazo previsto pela norma da Anvisa, impossibilitando que os interessados apresentassem os resultados dos estudos dentro do prazo estabelecido pela RDC nº 177, de 2017.** Dificuldades que foram desde a definição da metodologia dos estudos, passaram pela identificação de instituto de pesquisa apto a realizá-los, até a aprovação pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

132. No caso da avaliação do estudo de biomonitoramento pela CONEP, vale salientar, como exposto no relatório, que a **primeira submissão do projeto de pesquisa para avaliação da CONEP se deu no mês de setembro de 2018. A manifestação negativa da Comissão foi exarada em fevereiro de 2019, enquanto que a decisão final sobre o recurso impetrado pela FT e que manteve o indeferimento, ocorreu no mês de junho de 2019. Observa-se, portanto, que da primeira submissão à CONEP do projeto de**

pesquisa do estudo de biomonitoramento até o seu indeferimento, transcorreram-se 8 meses.

133. Adicionalmente, reitera-se que, no período de um ano que transcorreu entre a publicação da norma e o protocolo do estudo junto à CONEP, foi realizada discussão dos protocolos com a GGTOX, como também houve a necessidade da realização dos estudos de absorção dérmica e o desenvolvimento do protótipo do sistema fechado.

134. Diante disso, vislumbra-se que a própria Anvisa procurou auxiliar o processo, realizando interlocução com aquela Comissão, com vistas a esclarecer o propósito do estudo de biomonitoramento. Assim, após os esclarecimentos prestados pela FT à CONEP, **novo projeto de pesquisa fora submetido e aprovado pela Comissão em 11 de dezembro de 2019.**

135. Destaca-se, ainda, que a primeira solicitação de prorrogação de prazo apresentada pela Força Tarefa Pós-Reavaliação do Paraquate foi encaminhada à Anvisa no final do mês de agosto de 2019, quando pleitearam que o prazo previsto no art. 2º da RDC nº 177, de 2017, fosse prorrogado até novembro de 2022. No referido pedido, justificaram, em síntese, que apesar dos esforços empreendidos para a realização dos estudos, em especial o de biomonitoramento, casos fortuitos e dificuldades técnicas impossibilitaram sua realização na safra 2018/2019. Portanto, diante da impossibilidade de contar com os resultados dos estudos antes de setembro de 2020, realizaram o pedido à Anvisa, de modo que eles estivessem aptos para avaliação da Agência antes da proibição total do ingrediente ativo Paraquate.

136. Esse pedido fora avaliado pela área técnica da Anvisa, que também analisou, nesse íterim, as conclusões da avaliação realizada pela Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (USEPA – *United States Environmental Protection Agency*) sobre o Paraquate. De acordo com a documentação disponibilizada para consulta pública, os estudos avaliados por aquela autoridade indicaram, que há limitada, no entanto insuficiente evidência epidemiológica de uma associação clara ou relação causal relacionada à exposição ocupacional ao Paraquate e a doença de Parkinson. O mesmo documento também mencionou não ter sido identificada preocupação relativa à mutagenicidade.

137. Deve-se salientar, mais uma vez, a análise realizada pela GGTOX sobre o relatório da USEPA, comparando-o à avaliação da Anvisa. Ocorre que a área aponta, para grande parte dos parâmetros avaliados, que a conclusão divergente pode ter decorrido da exclusão de determinados estudos no processo de análise conduzido pela USEPA.

138. Isso tudo ilustra a complexidade na realização dos estudos, o que, somado ao caráter inovador de sua realização no cenário brasileiro, levou às intercorrências e dificuldades enfrentadas pelos interessados. **Assim, com base no princípio da razoabilidade, entendo que esses fatos poderiam ensejar uma reavaliação do prazo previsto na RDC nº 177, de 2017, de modo a restabelecer parte do tempo transcorrido no andamento do processo no âmbito da Anvisa e da CONEP, de maneira a possibilitar a apresentação dos resultados dos estudos que estão em curso.**

139. É importante salientar, ainda, que a decisão tomada pela Anvisa à época da edição da RDC nº 177, de 2017, estabeleceu o prazo de banimento do produto em 3 (três) anos, objetivando reduzir os impactos de tal ação ao setor produtivo e ao agropecuário. Houve o entendimento de que o prazo proposto seria suficiente para que o setor providenciasse a realização dos estudos cujos resultados pudessem afastar ou não as conclusões em relação à mutagenicidade e comprovar a exposição negligenciável depois de adotadas todas as medidas de mitigação de risco.

140. Assim, é forçoso concluir que a Anvisa teria proposto o banimento imediato daquele ingrediente ativo, caso as evidências relativas ao potencial mutagênico do Paraquate e a sua associação ao desencadeamento da Doença de Parkinson em humanos fossem inquestionáveis. Não o fez, por entender que a medida se fazia necessária diante da clara demonstração da importância do produto, seja na mitigação dos danos ao meio ambiente, como também pela importância agronômica e econômica do produto para todos os agricultores, balizado, ainda, pela avaliação do risco à saúde, nos termos do Voto nº 056/2017/DIREG/ANVISA do então Diretor relator.

141. Contudo, em que pese tal entendimento, reitero o disposto na manifestação da Procuradoria Federal junto à Anvisa (PROCR) no sentido de que a adoção da medida regulatória, além de não encontrar respaldo na referida RDC, **"deve ser amparada em fundamentos e razões técnicas-científicas-sanitárias que demonstrem a não elevação do risco sanitário"** e a não violação do interesse público que estão introjetados no valor e decisão desta Agência na fixação do teto temporal de 3 (três) [anos] para a retirada total do ingrediente ativo paraquate do mercado" (grifo nosso) (sic).

142. Como exaustivamente exposto no presente voto, **não há como avaliar se houve alteração dos fundamentos ou da motivação técnica-sanitária que levaram à edição da RDC nº 177, de 2017, sem a apresentação de novos estudos. O que estava sob avaliação desta Diretoria era a possibilidade de devolução de parte do tempo, transcorrido desde a edição da norma, no qual a FT buscou a aprovação dos estudos pelas instâncias devidas**, de modo que seus resultados pudessem ser apresentados para avaliação da Anvisa, conforme estabelece o art. 2º da RDC nº 177, de 2017.

143. Ademais, o referido órgão de consultoria jurídica ressalta a **ausência de interesse público na edição da presente proposta normativa**. Senão vejamos:

50. Neste giro, sendo o interesse público a cargo desta Agência o de **"eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde"** e **"controle"** (Lei nº 8.080, de 1990), e, **"proteção da saúde"** e **"controle sanitário"** (Lei nº 9.782, de 1999), impera que sua atuação atenda aos vieses preventivo, protetivo e de controle, sempre correlacionados com o risco sanitário, que em diversos dispositivos aparece nas normas que ditam as competências e orientam a atuação da ANVISA (Lei nº 9.782, de 1999).

51. Tal qual se dá com o motivo, não é encontrada nos autos qualquer letra que apresente e demonstre que a proposta de alteração do prazo da cabeça dos arts. 2º e 10, da RDC nº 177, de 2017, atende ao interesse público que justificou e motivou a própria edição da cita norma administrativa.

144. Adicionalmente, restou consignado pelo Despacho nº 00301/2020/GAB/PFANVISA/PGF/AGU, que aprovou a manifestação jurídica retrocitada, que:

4. Diante das considerações apresentadas que a manifestação jurídica retro bem apontou a necessidade de instrução dos presentes autos com esclarecimentos técnicos de que não ocorrerá mudança do cenário de risco sanitário desde 2017 enfrentado com uso do produto até os dias atuais na hipótese de ser aprovada a continuidade de seu uso até 31/07/2021 e de que a continuidade do uso produto não ensejará violação do interesse público envolvido no caso.

...

145. Nesse sentido, **conclui-se que, para observar as considerações da PROCR, de forma a não violar o interesse público, bem como avaliar se houve alteração do cenário de risco sanitário desde a edição da RDC nº 177, de 2017, é necessária a análise dos estudos previstos no §2º do art. 2º da referida norma, o que, pelos motivos expostos anteriormente, somente seria possível mediante a prorrogação do prazo normativo, conforme solicitado pela FPA.**

III. Voto

146. Diante do exposto e considerando tudo o que fora relatado, dentre os quais destaco a manifestação jurídica da Procuradoria Federal junto à Anvisa, **entendo pela impossibilidade de atender à solicitação apresentada pela Frente Parlamentar da Agropecuária – FPA, endossada pela Associação dos Produtores de Soja e Milho (Aprosoja) e pela Força Tarefa Pós-Reavaliação do Paraquate**, no sentido de prorrogar o prazo para apresentação dos estudos previstos no art. 2º da RDC nº 177, de 2017.

147. É o voto que submeto à apreciação da Diretoria Colegiada da Anvisa.

RÔMISON RODRIGUES MOTA
Diretor Substituto
Terceira Diretoria
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

[1] Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/documents/111215/117782/P01%2B%2BParaquate.pdf/0ec98b27-1b1f-49de-b788-7bbaa9dfb191>

[2] Parecer Técnico de Reavaliação nº 17/CREAV/GEPOS/GGTOX/ANVISA, de 29 de maio de 2017

[3] Parecer Técnico de Reavaliação nº 21 CREAV/GEPOS/GGTOX/ANVISA, de 28 de julho de 2017

[4] Parecer Técnico de Reavaliação nº 22/CREAV/GEPOS/GGTOX/ANVISA, de 17 de agosto de 2017

[5] Disponível em: <https://www.regulations.gov/docket?D=EPA-HQ-OPP-2011-0855>

[6] Disponível em: <http://www.in.gov.br/en/web/dou/-/decreto-de-6-de-abril-de-2020-251504321>

[7] Disponível em: <http://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-369-de-8-de-abril-de-2020-251908779>

[8] Nota Técnica nº 90/2016 – GGTOX/DIARE/ANVISA



Documento assinado eletronicamente por **Romison Rodrigues Mota, Diretor Substituto**, em 18/08/2020, às 13:45, 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 **1127633** e o código CRC **197B1669**.