



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

www.anvisa.gov.br

Consulta Pública nº 865, de 7 de julho de 2020
D.O.U de 15/07/2020

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 15, III e IV aliado ao art. 7º, III e IV da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 53, III, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve submeter à consulta pública, para comentários e sugestões do público em geral, proposta de ato normativo, conforme deliberado em reunião realizada em 7 de julho de 2020, e eu, Diretor-Presidente Substituto, determino a sua publicação.

Art. 1º Fica aberto, a contar da data de publicação desta Consulta Pública, o prazo de 60 (sessenta) dias para que sejam apresentadas críticas e sugestões relativas à proposta de Resolução que altera a monografia para o ingrediente ativo **B44 - BACILLUS SUBTILIS**, atualizando a classificação taxonômica, informações toxicológicas e adaptar o texto ao novo modelo aprovado para monografias de produtos microbiológicos, na Relação de Monografias dos Ingredientes Ativos de Agrotóxicos, Domissanitários e Preservantes de Madeira, publicada por meio da Resolução - RE nº 531 de 9 fevereiro de 2011, DOU de 11 de fevereiro de 2011.

Art. 2º A proposta supracitada estará disponível na íntegra no site da Anvisa, no endereço eletrônico: <http://www.anvisa.gov.br>, e as sugestões deverão ser encaminhadas por escrito, em formulário próprio, para o endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Gerência Geral de Toxicologia, SIA Trecho 5, Área Especial 57, Brasília/DF, CEP 71.205-050; ou para o fax (61) 3462-5726; ou para o e-mail: cp.toxicologia@anvisa.gov.br.

§1º O formulário para envio de contribuições permanecerá à disposição dos interessados no endereço eletrônico: <http://portal.anvisa.gov.br/agrotoxicos/publicacoes>.

§2º As contribuições recebidas serão públicas e permanecerão à disposição de todos no site da Anvisa.

§3º As contribuições não enviadas no formulário de que trata o parágrafo anterior ou recebidas fora do prazo não serão consideradas para efeitos de consolidação do texto final do regulamento.

Art. 3º Findo o prazo estipulado no art. 1º, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária promoverá a análise das contribuições e, após a deliberação da Diretoria Colegiada, disponibilizará o resultado da consulta pública no site da Anvisa.

Parágrafo único. A Agência poderá, conforme necessidade e razões de conveniência e oportunidade, articular-se com os órgãos e entidades envolvidos e aqueles que tenham manifestado interesse na matéria para subsidiar posteriores discussões técnicas e deliberação final da Diretoria Colegiada

ANTONIO BARRA TORRES

Diretor-Presidente Substituto

ANEXO

PROPOSTA EM CONSULTA PÚBLICA

Processo nº: 25351.639501/2019-40

Assunto: Proposta de alteração de Resolução para o ingrediente ativo B44 – BACILLUS SUBTILIS, contido na Relação de Monografias dos Ingredientes Ativos de Agrotóxicos, Domissanitários e Preservantes de Madeira, publicada por meio da Resolução - RE nº 531 de 9 fevereiro de 2011, DOU de 11 de fevereiro de 2011.

Área responsável: Gerência-Geral de Toxicologia - GGTOX

Relator: Romison Rodrigues Mota.

Proposta: Alterar monografia para o ingrediente ativo, atualizando a classificação taxonômica, informações toxicológicas e adaptar o texto ao novo modelo aprovado para monografias de produtos microbiológicos.

ÍNDICE MONOGRAFICO	NOME
B44	BACILLUS SUBTILIS

B44 - *Bacillus subtilis*

1. IDENTIFICAÇÃO DO INGREDIENTE ATIVO

1.1. Ingrediente ativo: nome científico. *Bacillus subtilis*

1.2 Sinonímia e nome popular: *B. subtilis*, *B. amyloliquefaciens*, *B. licheniformis*, *B. mojavensis*, *B. sonorensis*, *B. atropheus*, *B. vallismortis*.

1.3 Classificação taxonômica¹:

Domínio - Bactéria

Filo - Firmicutes

Classe - Bacilli

Ordem - Bacillales

Família - Bacillaceae

Gênero - *Bacillus*

Espécie - *Bacillus subtilis* (Cohn, 1972)

1.4 Forma de ação e outras informações sobre a bactérias: *Bacillus subtilis* é uma bactéria Gram-positiva não patogênica, capaz de produzir esporos e amplamente utilizada na produção

de enzimas extracelulares em escala mundial². O *Bacillus subtilis* tem sido usado comercialmente para o biocontrole de enfermidades de plantas, assim como para aumentar a produtividade de culturas³. O efeito *in situ* pela exposição de células vivas de *Bacillus subtilis* pode ocasionar a promoção de crescimento e/ou o biocontrole⁴. Este último podendo ser de natureza direta ou indireta⁵. O antagonismo direto exercido contra fitopatógenos tem o envolvimento dos conhecidos mecanismos de antibiose, como a síntese de substâncias antimicrobianas, a competição por espaço e nutrientes e a síntese de compostos voláteis. O mecanismo indireto é exercido pelo fenômeno de resistência sistêmica induzida (ISR)⁶. Alguns bioformulados levam em sua rotulagem a característica de amplo espectro contra fitopatógenos, além do efeito adicional de promotor de crescimento. Pedersen et al.⁷ investigaram o potencial citotóxico de *Bacillus subtilis* e outras espécies em células de ovários de hamsters utilizando o ensaio do sal de tetrazolim (MTT) e ensaios imunológicos e concluíram que as espécies de *Bacillus* pertencentes ao grupo *subtilis* são seguros para uso industrial, sendo assim muito utilizados como conservantes naturais de alimentos processados. Estudos tem ainda destacado que esporos de *Bacillus subtilis* podem atuar como adjuvantes vacinais, promovendo a elevação da resposta humoral sérica e de mucosa após a coadministração com antígenos tanto acoplados a superfície ou integrados na forma de esporos recombinantes⁸.

2. CARACTERÍSTICAS AGRONÔMICAS

2.1 Classe agronômica: Agente microbiológico de controle, inseticida microbiológico.

2.2 Uso Autorizado: Uso autorizado em todas as culturas de ocorrência dos alvos biológicos. Conforme Ato nº 06/2014 da Secretaria de Defesa Agropecuária⁹, no registro de Agentes Microbiológicos de Controle não constará a indicação de cultura ficando autorizado o uso do produto para controle dos alvos biológicos indicados em qualquer cultura na qual ocorram. A indicação pode ser feita por alvo biológico, sendo facultado informar a cultura em que foram realizados estudos.

2.3 Restrições de uso: Não há restrições para o uso deste ingrediente.

2.4 Intervalo de segurança: Intervalo de segurança não determinado em função da não necessidade de estipular o limite máximo de resíduo (LMR) para este ingrediente ativo.

2.5 Intervalo de reentrada de pessoas nas culturas e áreas tratadas: O intervalo de reentrada deve ser estipulado de acordo com o tempo de secagem da calda, conforme formulação. Caso seja necessário entrar na área tratada antes desse período, devem ser utilizados os equipamentos de proteção individual (EPIs) recomendados para a aplicação do produto.

2.6 Estudos de resíduos: Não requerido.

2.7 Uso não agrícola: controle microbiológico em áreas naturais.

3. CARACTERÍSTICAS TOXICOLÓGICAS

3.1 Classificação toxicológica: A classificação toxicológica de produtos microbiológicos é determinada para cada produto comercial, conforme formulação, uma vez que não há registro de produto técnico. De acordo com a legislação em vigor, considerando o Anexo IV da Resolução RDC nº 294, de 29 de julho de 2019¹⁰, Seção 1, item 1.5 b, devido às informações para a espécie disponíveis na literatura, a classificação toxicológica menos restritiva aplicada aos produtos comerciais deve ser o enquadramento na Categoria Não Classificado: Produto

Não Classificado. Essa classificação poderá ser modificada conforme formulação do produto comercial.

3.2 Pictogramas, palavras de advertência e frases de perigo: Serão determinados para cada produto comercial.

3.3 Frases obrigatórias: Todos os produtos microbiológicos devem apresentar as seguintes frases, considerando as condições apresentadas:

- MICROORGANISMOS PODEM TER O POTENCIAL DE PROVOCAR REAÇÕES DE SENSIBILIZAÇÃO.

Esta frase deve ser utilizada para todos os produtos microbiológicos que não foram classificados em função da sensibilização cutânea, conforme orientação apresentada pela Seção 9 do Anexo IV da Resolução RDC nº 294, de 29 de julho de 2019¹⁰.

- PRODUTO POTENCIALMENTE IRRITANTE PARA OS OLHOS.

Esta frase deve ser utilizada para todos os produtos microbiológicos que não foram classificados em função da corrosão ou irritação ocular conforme orientação apresentada pela Seção 8 do Anexo IV da Resolução RDC nº 294, de 29 de julho de 2019¹⁰.

- INDIVÍDUOS IMUNOSSUPRIMIDOS OU COM HISTÓRICO RECENTE DE IMUNOSSUPRESSÃO NÃO DEVEM MANUSEAR NEM APLICAR ESTE PRODUTO.

Inserir para todos os produtos.

- PESSOAS COM IMPLANTE DE LENTE INTRAOCULAR OU USO DE LENTES DE CONTATO NÃO DEVEM MANIPULAR OU APLICAR O PRODUTO” e “PESSOAS QUE TENHAM SIDO SUBMETIDAS À CIRURGIAS OCULARES COMO TRABECULECTOMIA, IRIDECTOMIA, IMPLANTE DE VÁLVULA DE AHMED OU PROCEDIMENTOS SIMILARES NÃO DEVEM MANIPULAR OU APLICAR O PRODUTO.

Inserir para todos os produtos.

3.4 Classe de risco biológico: classe 1.

4. INFORMAÇÕES DISPONÍVEIS NA LITERATURA CIENTÍFICA:

Conforme literatura disponível, o *Bacillus subtilis* não é considerado um patógeno agente causador de doenças em humanos. Algumas linhagens de *Bacillus subtilis* produzem a enzima subtilisina, que foi relatado como causadora de reações alérgicas ou de hipersensibilidade dérmica em indivíduos expostos repetidamente a esta enzima em ambientes industriais. Os resultados de estudos toxicológicos por via oral, dérmica e dados de toxicidade aguda pulmonar, bem como dados de irritação ocular e da pele, indicam que as linhagens já avaliadas de *Bacillus subtilis* não apresentam efeitos infectivos, irritantes ou patogênicos. Entretanto alguns produtos formulados demonstraram ser um pouco irritantes para os olhos e causar lesões de contato direto na pele.¹¹

5. MEDIDAS DE MITIGAÇÃO DO RISCO OCUPACIONAL, DE RESIDENTES E TRANSEUNTES.

Recomendações para manipulares e aplicadores: Devem ser recomendados os equipamentos de proteção individual, EPIS, apropriados, considerando o perigo verificado para a espécie. Recomenda-se o uso de máscaras com filtros que possam barrar microrganismos.

Notas:

¹Identificação de acordo com o National Center for Biotechnology Information. Consulta em 09/04/2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi>

² ALVES, K. C. S.; ALMEIDA, M. E. M.; GLÓRIA, J. C.; SANTOS, F. A.; PEREIRA, K. D.; CASTRO, D. P.; MARIÚBA, L. A. M. *Bacillus subtilis*: uma versátil ferramenta biotecnológica. *Sientia Amazonia*, v.7, n.2, B15 a B23. 2018.

³ NGUGIA, H.K.; DEDEJB, S.; DELAPLANEB, K.S.; SAVELLEA, A.T.; SCHERMA, H. Effect of flower-applied Serenade biofungicide (*Bacillus subtilis*) on pollination-related variables in rabbiteye blueberry. *Biological Control*, v.33, p.32-38, 2005.

⁴ HAMMAMI, I.; RHOUMA, A.; JAOUADI, B.; REBAI, A.; NESME, X. Optimization and biochemical characterization of a bacteriocin from a newly isolated *Bacillus subtilis* strain 14B for biocontrol of *Agrobacterium* spp. strains. *Letters in Applied Microbiology*, v.48, p.253–260, 2009.

⁵ ONGENA, M.; JOURDAN, E.; ADAM, A.; PAQUOT, M.; BRANS, A.; JORIS, B.; ARPIGNY, J.-L.; THONART, P. Surfactin and fengycin lipopeptides of *Bacillus subtilis* as elicitors of induced systemic resistance in plants. *Environmental Microbiology*, v.9, p.1084-1090, 2007.

⁶ LEELASUPHAKUL, W. et al. Growth inhibitory properties of *Bacillus subtilis* strains and their metabolites against the green mold pathogen (*Penicillium digitatum* Sacc.) of citrus fruit. *Postharvest. Biology and Technology*, v.48, p.113-121, 2008.

⁷ PEDERSEN, P. B. et al. Cytotoxic potencial of industrial strains of *Bacillus* sp. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, v. 36, p. 155-161, 2002.

⁸ DE SOUZA, R.D.; BATISTA, M.T.; LUIZ, W.; CAVALCANTE, R.C.; AMORIM, J.H.; BIZERRA, R.S.; MARTINS, E.G.; FERREIRA, L.C. Bacillus subtilis spores as vaccine adjuvants: further insights into the mechanisms of action. PLoS One, v. 27;9(1):e87454, 2014.

⁹ MAPA, **2014**. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa Ministerial nº 17, de 18 de junho de 2014 - Alterou o Regulamento Técnico para os Sistemas Orgânicos de Produção Animal e Vegetal. **Diário Oficial da União**, Seção 1, p.32-36, publicado em 20/06/2014. Disponível *on-line*: [h_p://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=20/06/2014&jornal=1&pagina=32&totalArquivos=252](http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=20/06/2014&jornal=1&pagina=32&totalArquivos=252). Acesso em 15/03/2019.

¹⁰ Anvisa, 2019. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 294, de 29 de julho de 2019. Diário Oficial da União. 29 de julho de 2019. Dispõe sobre os critérios para avaliação e classificação toxicológica, priorização da análise e comparação da ação toxicológica de agrotóxicos, componentes, afins e preservativos de madeira, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Seção 1, p.78-85

¹¹ Organic Resource Guide, 2020. Disponível em: <https://hortintl.cals.ncsu.edu/sites/default/files/documents/bacillusubtilismaterialfactsheet.pdf>. Acesso em 09/04/2020.