

**PARECER Nº 7/2021/SEI/CREAV /GEMAR/GGTOX/DIRE3/ANVISA**

Processo nº 25351.945793/2019-57

Interessado: Coordenação de Reavaliação, Gerência de Monitoramento e Avaliação do Risco, GGTOX

Assunto: **Busca sistematizada e seleção da literatura científica para o ingrediente ativo Carbendazim.**

Descreve o procedimento de busca sistematizada e seleção de estudos e de documentos realizado para o ingrediente ativo Carbendazim, incluindo as etapas de busca dos artigos científicos e dos demais documentos por terceiro e de seleção interna das referências relevantes; como parte da reavaliação toxicológica desse ingrediente ativo, conforme RDC nº 221, de 28 de março de 2018.

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

APMVA: *Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority* (Autoridade Australiana de Pesticidas e Medicina Veterinária).

ECHA: *European Chemicals Agency* (Agência Europeia de Químicos)

EFSA: *European Food Safety Authority* (Autoridade Europeia para Segurança dos Alimentos)

FT: Força-tarefa

IA: Ingrediente ativo

JMPR: *Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues* (Comitê de Especialistas FAO/OMS sobre Resíduos de Agrotóxicos)

LMR: Limite máximo de resíduos

LOAEL: *Lowest Observed Adverse Effect Level* (Nível mais Baixo de Efeito Adverso Observado)

NOAEL: *No Observed Adverse Effect Level* (Nível de Efeito Adverso não Observado)

PARA: Programa de avaliação de resíduos em alimentos

PMRA: *Health Canada's Pest Management Regulatory Agency* (Agência Reguladora de Controle de Pragas Canadense)

USEPA: *United States Environmental Protection Agency* (Agência de Proteção Ambiental Americana)

**RESUMO**

A reavaliação permite que ingredientes ativos de agrotóxicos com indícios de características impeditivas de registro sejam revistos à luz do conhecimento atual, de forma a garantir que alterações ou cancelamento de registro possam ser realizados, caso se conclua pela inaceitabilidade dos riscos à saúde. Para alcançar essa conclusão, é necessária a avaliação de todas as evidências disponíveis sobre os aspectos toxicológicos do ingrediente ativo. Por isso, o processo de reavaliação toxicológica de ingredientes ativos de agrotóxicos no âmbito da Anvisa inclui a etapa

de busca sistematizada da literatura científica. A busca das referências é realizada por terceiros por meio de Ordens de Serviços que especificam o formato dessa busca é seguida seleção das referências relevantes, que leva em consideração os aspectos toxicológicos abordados na reavaliação de ingredientes ativos de agrotóxicos, bem como a relevância dos estudos no contexto regulatório. Com relação à exposição humana, a busca sistemática encontrou 10 referências e a seleção dos revisores internos identificou oito artigos relevantes para análise, principalmente estudos de resíduos em culturas alimentares e um estudo de intoxicação humana. Para toxicidade reprodutiva e desregulação endócrina, a busca sistematizada encontrou 65 referências e 59 foram consideradas relevantes para análise. Ainda, a busca sistematizada encontrou 95 referências contendo informações sobre carcinogenicidade e 78 foram consideradas relevantes para análise, dentre elas estudos *in vitro* e *in vivo* específicos de mutagenicidade, estudos de citotoxicidade e genotoxicidade geral, estudos mecanísticos e estudos envolvendo células germinativas. A busca sistematizada também obteve 16 referências contendo informações sobre carcinogenicidade e oito foram consideradas relevantes para análise, sendo sete artigos envolvendo estudos em animais e um artigo com estudo *in vitro*. Para outros desfechos toxicológicos, 11 referências foram encontradas, sendo sete artigos relevantes e outros quatro descartados. Com relação à busca de documentos em agências reguladoras e outras instituições internacionais, foram encontrados 46 documentos da APVMA, ECHA, EFSA, JMPR, PMRA e USEPA. Além dos documentos obtidos na busca sistematizada, também foram incluídas nas análises de reavaliação toxicológica do Carbendazim as referências encontradas nos relatórios das autoridades regulatórias internacionais, os estudos apresentados pelas empresas registrantes e outras referências necessárias para subsidiar as discussões sobre os aspectos toxicológicos avaliados.

## 1. INTRODUÇÃO

A reavaliação toxicológica é o instrumento disponível para a revisão do registro de ingredientes ativos de agrotóxicos com potenciais riscos à saúde que não haviam sido identificados no momento da concessão de registro, mas que posteriormente foram revelados por novos estudos ou por novas interpretações e percepções do risco decorrentes do avanço do conhecimento científico.

A reavaliação permite que ingredientes ativos de agrotóxicos com indícios de características impeditivas de registro sejam revistos à luz do conhecimento atual, de forma a garantir que alterações ou cancelamento de registro possam ser realizados caso se conclua pela inaceitabilidade dos riscos à saúde. Para alcançar essa conclusão, é necessária a avaliação de todas as evidências disponíveis sobre os aspectos toxicológicos do ingrediente ativo. Por isso, o processo de reavaliação toxicológica de ingredientes ativos de agrotóxicos no âmbito da Anvisa inclui a etapa de busca sistematizada da literatura científica.

A busca sistematizada das referências é realizada por terceiros por meio de Ordens de Serviços que especificam o formato dessa busca. Após a busca, segue-se para a etapa de seleção das referências relevantes, que leva em consideração os aspectos toxicológicos abordados na reavaliação de ingredientes ativos de agrotóxicos, bem como a relevância dos estudos no contexto regulatório. A seleção é realizada por servidores internos da CREA V.

Além das referências obtidas na busca sistematizada, também foram incluídas nas análises de reavaliação toxicológica do Carbendazim as referências encontradas nos relatórios das autoridades

regulatórias internacionais, os estudos apresentados pelas empresas registrantes e outras referências necessárias para subsidiar as discussões sobre os aspectos toxicológicos avaliados.

## 2. BUSCA SISTEMATIZADA

A busca sistematizada das referências é realizada por terceiros por meio de Ordens de Serviços que especificam o formato da busca. Resumidamente, são utilizados descritores específicos para os desfechos toxicológicos de interesse para buscas nas seguintes bases de informação científica: Medline via Pubmed, EMBASE e LILACS.

A busca também é realizada de modo manual nas referências dos artigos científicos e na literatura cinzenta por meio do *Google Scholar*. Além das bases de informação científica, as seguintes autoridades regulatórias de agrotóxicos e de saúde são acessadas: Autoridade Europeia para Segurança Alimentar (*European Food Safety Authority – EFSA*), Agência Europeia de Químicos (*European Chemicals Agency – EChA*), Agência de Proteção Ambiental Americana (*United States Environmental Protection Agency – USEPA*), Agência Canadense de Regulamentação de Agrotóxicos (*Health Canada Pest Management Regulatory Agency – PMRA*), Autoridade Australiana de Pesticidas e Medicamentos Veterinários (*Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority – APVMA*), Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (*Food and Agriculture Organization of the United Nations – FAO*), Organização das Nações Unidas (*World Health Organization – WHO*), Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer (*International Agency for Research on Cancer – IARC*), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Comissão de Segurança Alimentar do Japão (*Food Safety Commission of Japan – FSCJ*), Instituto para o Controle de Agrotóxicos da República Popular da China (*Institute for the Control of Agrochemicals, Ministry of Agriculture, P.R. China – ICAMA*) e Convenção de Roterdam.

A busca principal nas bases de informação científica foi executada no dia 17 de julho de 2020.

As estratégias utilizadas para as bases de informação foram:

#1 (Carbendazim OR 2-(methoxycarbonylamino)benzimidazole OR benzimidazolecarbamate methyl ester OR carbendazin OR carbendazine OR carbendazole OR carbendazyme OR methoxybenzimidazole-2-carbamic acid OR methyl 2-benzimidazol carbamate OR methyl-2-benzimidazole carbamate OR methyl-N-(2-benzimidazolyl)carbamate OR methylbenzimidazole-2-ylcarbamate OR 1h-benzimidazole-2-carbamic acid, methyl ester)

#2 (Risk OR Risks OR Toxicity OR Toxicological OR Mutagenicity OR Genotoxicity OR Immunotoxicity OR Toxicokinetic OR Teratogenicity OR Toxicodynamic OR Carcinogenicity OR Intoxication OR Endocrine deregulation OR hormonal deregulation OR Neurotoxicity OR Residues in food OR Residues in water OR biological samples OR biomonitoring OR absorption)

#3 = #1 AND #2

Na busca cinzenta e nos portais das agências, a fim de aumentar a sensibilidade, foram utilizados os apenas os termos principais relacionados ao agrotóxico: (Carbendazim OR Thiophanate Methyl)

Os critérios de elegibilidade para inclusão dos estudos foram os seguintes:

**I. Quanto ao desenho de estudo:** estudos *in vitro*, *in vitro* ou *ex vivo*; séries de casos ou estudos comparativos (observacionais ou experimentais); revisões sistemáticas ou narrativas; e informações regulatórias das agências (guias, normas, legislação, material de suporte a registros, registros, atos regulatórios, informações toxicológicas, dossiês, memorandos, relatórios, decisões oficiais, etc.);

**II. Quanto ao período consultado:** não houve restrição;

**III. Quanto aos idiomas:** português, espanhol e inglês;

**IV. Quanto à disponibilidade de texto:** completo ou resumo;

**V. Quanto às populações de interesse:** células, tecidos, órgãos ou sujeitos animais (mamíferos) ou humanos;

**VI. Quanto às associações toxicológicas:** não houve restrição, sendo esta ampliada também para associações indiretas, como por exemplo ingestão de alimentos contaminados;

### 3. SELEÇÃO DAS REFERÊNCIAS

Os artigos foram selecionados por um revisor externo, docente da Universidade de São Paulo, com base nos critérios descritos no tópico 2 e divididas em grupos de acordo com o aspectos toxicológicos que abordavam: 1) Citotoxicidade e genotoxicidade; 2) Toxicidade reprodutiva e desregulação endócrina; 3) Carcinogenicidade; 4) Outros desfechos toxicológicos; 5) Exposição humana; 6) Intoxicação.

Posteriormente, dois revisores internos da CREA V leram o título e o resumo dos artigos selecionados e avaliaram a adequabilidade de inclusão dos artigos nas análises de reavaliação toxicológica, de acordo com a relevância deste para a discussão dos aspectos toxicológicos relevantes nos pareceres e reavaliação. As discordâncias entre os dois revisores foram resolvidas por um terceiro revisor interno da CREA V.

### 4. RESULTADOS DA BUSCA SISTEMATIZADA

#### 4.1 Relatórios de autoridades regulatórias internacionais

Em relação à busca de documentos em agências reguladoras e outras instituições internacionais, as agências em que foram encontrados documentos foram APVMA, ECHA, EFSA, JMPR, PMRA e USEPA. Um total de 46 documentos foi obtido; muitos desses documentos apresentam a descrição de estudos regulatórios e da literatura científica. Quando a descrição foi suficientemente detalhada, a Anvisa incluiu os dados destes estudos na sua avaliação.

#### 4.2 Citotoxicidade e genotoxicidade

A busca sistematizada encontrou 95 referências contendo informações sobre mutagenicidade. A seleção dos revisores internos identificou 78 referências relevantes para análise, dentre elas estudos *in vitro* e *in vivo* específicos de mutagenicidade, estudos de citotoxicidade e genotoxicidade geral, estudos mecanísticos e estudos envolvendo células germinativas. Os estudos que mostraram efeitos tóxicos às células germinativas, mas não especificamente mutagenicidade foram considerados nas análises, mas suas descrições foram incluídas apenas no parecer de toxicidade reprodutiva. Foram descartados 22 artigos nesta etapa. O Quadro 2 apresenta a lista com as 95 referências e o resultado da seleção, com as respectivas justificativas de exclusão.

### **4.3 Toxicidade reprodutiva e desregulação endócrina**

A busca sistematizada encontrou 65 referências contendo informações sobre toxicidade reprodutiva e desregulação endócrina. A seleção dos revisores internos identificou 59 referências relevantes para análise. Foram descartados 6 artigos nesta etapa. O Quadro 3 apresenta a lista com as 65 referências e o resultado da seleção, com as respectivas justificativas de exclusão.

### **4.4 Carcinogenicidade**

A busca sistematizada encontrou 16 referências contendo informações sobre carcinogenicidade. A seleção dos revisores internos identificou oito artigos relevantes para análise, sendo sete artigos envolvendo estudos em animais e um artigo com estudo *in vitro*. Foram descartados oito artigos. O Quadro 4 apresenta a lista das 16 referências e o resultado da seleção, com as respectivas justificativas de exclusão.

### **4.5 Outros desfechos toxicológicos**

A busca sistematizada encontrou 11 referências contendo informações sobre outros desfechos toxicológicos além dos incluídos nos itens 4.2, 4.3 e 4.4. A seleção dos revisores internos identificou sete artigos relevantes para análise, dentre eles, artigos *in vivo* e *in vitro*. Foram descartados quatro artigos. O Quadro 5 apresenta a lista das 11 referências e o resultado da seleção, com as respectivas justificativas de exclusão.

### **4.6 Exposição humana**

A busca sistematizada encontrou 10 referências contendo informações sobre exposição humana. A seleção dos revisores internos identificou oito artigos relevantes para análise, principalmente estudos de resíduos em culturas alimentares e um estudo de intoxicação humana. Foram descartados dois artigos. O Quadro 6 apresenta a lista das 10 referências e o resultado da seleção, com as respectivas justificativas de exclusão.

## 5. Quadros com os resultados de busca sistematizada e seleção por desfecho toxicológico

<b>Quadro 1.</b> Documento de agências internacionais encontrados na busca sistematizada.	
<b>APVMA</b>	<p>1. THIOPHANATE-METHYL. FINAL REVIEW REPORT AND REGULATORY DECISION. November 2010. Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority (APVMA).</p> <p>2. The Reconsideration of Registrations of Products Containing Carbendazim or Thiophanate methyl and Their Associated Approved Labels. February 2007. Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority.</p> <p>3. CARBENDAZIM. PRELIMINARY REVIEW FINDINGS REPORT. VOLUME ONE: SUMMARY. MAY 2011. Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority.</p> <p>4. HUMAN HEALTH RISK ASSESSMENT OF CARBENDAZIM. Office of Chemical Safety and Environmental Health. Office of Health Protection of the Department of Health and Ageing. Canberra. June 2008. Revised December 2009. Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority.</p> <p>5. CARBENDAZIM. PRELIMINARY REVIEW FINDINGS: TECHNICAL REPORTS. VOLUME THREE: RESIDUES EVALUATION REPORT. Review of dietary exposure. MAY 2011. Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority.</p> <p>6. CARBENDAZIM. REVIEW FINDINGS REPORT. AUGUST 2012. Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority.</p> <p>7. AUSTRALIAN PESTICIDES AND VETERINARY MEDICINES AUTHORITY AUSTRALIA. CHEMICAL REVIEW PROGRAM. HUMAN HEALTH RISK ASSESSMENT. THIOPHANATE-METHYL. June 2008. Revised December 2009. Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority.</p>
<b>EFSA</b>	<p>8. REASONED OPINION OF EFSA. MRLs of concern for the active substance carbendazim. Prepared by the Pesticides Unit (PRAPeR). Question No EFSA-Q-2008-651. EFSA Scientific Report (2008) 158, 1-31.</p> <p>9. REASONED OPINION OF EFSA. Refined risk assessment regarding certain MRLs of concern for the active substances carbendazim and thiophanate-methyl. Prepared by the Pesticides Unit (PRAPeR). Question No EFSA-Q-2009-00467 and EFSA-Q-2009-00468. EFSA Scientific Report (2009) 289, 1-29.</p> <p>10. CONCLUSION ON PESTICIDE PEER REVIEW. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance carbendazim. European Food Safety Authority. European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy. EFSA Journal 2010; 8(5):1598.</p> <p>11. REASONED OPINION OF EFSA. Reasoned opinion on the modification of the existing MRLs for thiophanate-methyl and carbendazim in apples and pears. European Food Safety Authority. European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy. EFSA Journal 2012;10(4):2685.</p> <p>12. REASONED OPINION OF EFSA. Reasoned opinion on the review of the existing maximum residue levels (MRLs) for thiophanate-methyl and carbendazim according to Article 12 of Regulation (EC) No 396/20051. European Food Safety Authority. European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy. EFSA Journal 2014;12(12):3919.</p> <p>13. Draft Re-Assessment Report 16 July 2009. Carbendazim. Volumes 1. Report and Proposed Decision. Rapporteur Member State: Germany.</p> <p>14. Draft Re-Assessment Report 16 July 2009. Carbendazim. Volume 2. Report and Proposed Decision. Rapporteur Member State: Germany.</p> <p>15. Draft Re-Assessment Report 16 July 2009. Carbendazim. Volume 3 (B1-B5). Report and Proposed Decision. Rapporteur Member State: Germany.</p> <p>16. Draft Re-Assessment Report 16 July 2009. Carbendazim. Volume 3 (B6). Report and Proposed Decision. Rapporteur Member State: Germany.</p>
<b>FAO/WHO</b>	<p>17. CARBENDAZIM (072). Food and Agriculture Organization of the United Nations. FAO.</p> <p>18. THIOPHANATE-METHYL (077). Food and Agriculture Organization of the United Nations. FAO.</p> <p>19. THIOPHANATE-METHYL (077)/ CARBENDAZIM (072). Food and Agriculture Organization of the United Nations. FAO.</p>

	<p>20. Pesticide residues in food 2017. Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues. Geneva, Switzerland, 12–21 September 2017.</p> <p>21. Pfeil R, Dellarco V. CARBENDAZIM –1 JMPR 2005. Inventory of evaluations performed by the Joint Meeting on Pesticide Residues (JMPR).</p>
<b>PMRA</b>	<p>22. Carbendazim. Proposed Registration Decision. PRD2011-04. Health Canada Pest Management Regulatory Agency.</p>
<b>USEPA</b>	<p>23. Carbendazim   C9H9N3O2 – PubChem.</p> <p>24. BEAD Chemical Profile (BCP) for Registration Review: Thiophanate Methyl (102001) and Carbendazim (methyl2-benzimidazole carbamate MBC) (128872). UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. January 8, 2014.</p> <p>25. Thiophanate Methyl and Carbendazim (MBC). Human Health Assessment Scoping Document in Support of Registration Review. UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. March 20, 2014.</p> <p>26. Thiophanate Methyl &amp; Carbendazim Preliminary Work Plan. Docket EPA-HQ-OPP-2014-0004. UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY.</p> <p>27. Preliminary problem formulation for the ecological risk, environmental fate, endangered species, and drinking water assessments to be conducted as part of the registration review of Thiophanate methyl [Dimethyl((1,2,-phenylene)bis(iminocarbonothioyl))bis (carbamate) and carbendazim (methyl benzimidazol-2-ylcarbamate). The Environmental Fate and Effects Division (EFED) and the Antimicrobial Division (AD). UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY.</p> <p>28. Registration Review Draft Occupational and Residential Exposure Assessment for Antimicrobial Uses of Carbendazim (MBC). March 24, 2020. UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY.</p> <p>29. Thiophanate-Methyl: Acute, Chronic, and Cancer Dietary Exposure and Risk Assessments in Support of the Draft Human Health Risk Assessment for Registration Review. 3/20/2020. UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY.</p> <p>30. Carbendazim and 2-Aminobenzimidazole: Acute, Chronic, and Cancer Dietary Exposure and Risk Assessments in Support of the Draft Human Health Risk Assessment for Registration Review. 3/20/2020. UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY.</p> <p>31. Thiophanate Methyl. Occupational and Residential Exposure Assessment for Registration Review. March 20, 2020. UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY.</p> <p>32. Environmental Protection Agency (EPA); 40 CFR Parts 302 and 355. Reportable Quantity Adjustments for Carbamates and Carbamate-Related Hazardous Waste Streams; Reportable Quantity Adjustment for Inorganic Chemical Manufacturing Processes Waste (K178); Proposed Rule. Part IV. December 4, 2003.</p>
<b>EchA</b>	<p>33. Substance Information – ECHA. Carbendazim.</p> <p>34. Carbendazim - Brief Profile – ECHA.</p> <p>35. Substance Regulatory Obligations – Carbendazim. ECHA Legislation Regulatory Obligations.</p> <p>36. Carbendazim - Registration Dossier – ECHA. Biodegradation in water: screening tests.</p> <p>37. Carbendazim - Registration Dossier – ECHA. Short-term toxicity to aquatic invertebrates.</p> <p>38. Carbendazim - Registration Dossier – ECHA. Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria.</p> <p>39. Carbendazim - Registration Dossier – ECHA. Acute Toxicity: oral.</p> <p>40. Carbendazim - Registration Dossier – ECHA. Skin irritation / corrosion.</p> <p>41. Carbendazim - Registration Dossier – ECHA. Eye irritation.</p> <p>42. Carbendazim - Registration Dossier – ECHA. Skin sensitization.</p> <p>43. Carbendazim - Registration Dossier – ECHA. Endpoint summary.</p>

44. Carbendazim - Registration Dossier – ECHA. Genetic toxicity: in vitro.  
 45. Carbendazim - Registration Dossier – ECHA. Genetic toxicity: in vivo.  
 46. Carbendazim - Registration Dossier – ECHA. Guidance on Safe Use.

**Quadro 2.** Resultado da busca sistematizada e da seleção para citotoxicidade e genotoxicidade.

N	Primeiro autor	Ano de publicação	DOI/domínio/Título	Revisor 1	Revisor 2	Revisor 3	Justificativa de exclusão
1	Abolaji AO	2017	10.1177/0960327116652459	EXCLUÍDO	EXCLUÍDO		Não avalia genotoxicidade ou danos a célula germinativa e sim mecanismo de dano hepático (estresse oxidativo).
2	Adedara IA	2013	10.1016/j.etap.2013.01.010	EXCLUÍDO	INCLUÍDO	EXCLUÍDO	
3	Adler ID	2002	10.1016/s0027-5107(02)00090-8	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
4	Akbarsha MA**	2001	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11831377/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11831377/</a>	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
5	Akbarsha MA**	2000	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11411049/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11411049/</a>	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
6	Banduhn N	1985	10.1016/0165-1218(85)90065-5	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
7	Barale R	1993	10.1016/0165-1218(93)90135-z	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
8	Bentley KS	2000	10.1016/s1383-5718(99)00165-5	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
9	Birkett CR	1981	10.1016/0006-2952(81)90390-7	EXCLUÍDO	EXCLUÍDO		Não avalia genotoxicidade ou danos a célula germinativa e sim citotoxicidade <i>in vitro</i> para células hepáticas.
10	Bowen DE	2011	10.1016/j.mrgentox.2011.02.009	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
11	Breslin WJ	2013	10.1002/bdrb.21043	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
12	Campion SN	2012	10.1016/j.reprotox.2012.01.014	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
13	Can A	1997a	10.1016/s0027-5107(96)00184-4	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
14	Can A	1997b	10.1002/(SICI)1098-2795(199703)46:3<351::AID-MRD14>3.0.CO;2-1	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
15	Chang CC	2010	10.1016/S1028-4559(10)60097-6	EXCLUÍDO	EXCLUÍDO		Não avalia genotoxicidade e sim citotoxicidade <i>in vitro</i> para células endometriais.
16	Coffing S	2011	10.1002/em.20616	INCLUÍDO	INCLUÍDO		



17	Correa LM	2002	10.1093/toxsci/69.1.175	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
18	Correa LM	2001	10.1095/biolreprod64.6.1644	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
19	Daundkar PS	2014	10.1016/j.etap.2014.09.007	EXCLUÍDO	EXCLUÍDO	Não avalia genotoxicidade e sim mecanismo de toxicidade sistêmica (estresse oxidativo).
20	de Stoppelaar JM	1999	10.1093/mutage/14.6.621	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
21	Dere E	2016	10.1093/toxsci/kfw137	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
22	Dierickx PJ	1999	10.1016/s0887-2333(99)00045-4	EXCLUÍDO	EXCLUÍDO	Não avalia genotoxicidade e sim mecanismo de citotoxicidade (ativação CYP1/2).
23	Dikić D	2012	10.1111/j.1742-7843.2011.00831.x	EXCLUÍDO	EXCLUÍDO	Não avalia genotoxicidade e sim toxicidade hepática (atividade enzimática ceular)
24	Đikić D	2012	10.1177/0960327111417910	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
25	Elhajouji A	1998	10.1093/mutage/13.2.193	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
26	Elhajouji A	1997	10.1093/mutage/12.3.133	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
27	Elhajouji A	1995	10.1002/em.2850260405	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
28	Erdos Z	2013	10.1002/bdrb.21035	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
29	Ermler S	2013	10.1093/mutage/get019	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
30	Evenson DP	1987	10.1080/15287398709530992	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
31	Fellows MD	2007	10.1093/mutage/gem013	EXCLUÍDO	EXCLUÍDO	Não avalia genotoxicidade e sim a dependência metodológica da avaliação de citotoxicidade de substâncias químicas, que pode influenciar a escolha do protocolo de estudos regulatórios de mutagenicidade.
32	Gray LE Jr**	1989	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2666989/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2666989/</a>	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
33	Hashem MA	2018	10.1007/s11356-017-0542-9	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
34	Helali I	2016	10.1080/1547691X.2016.1181124	EXCLUÍDO	EXCLUÍDO	Não avalia genotoxicidade e sim resposta imune (produção de citocinas pro-inflamatórias e atividade de enzimas lisossomais de macrófagos).
35	Hess RA	2000	10.14670/HH-15.207	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
36	Igarashi M	2007	10.1016/j.mrgentox.2007.04.012	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
37	Itoh S	2015a	10.1016/j.mrgentox.2015.03.008	INCLUÍDO	INCLUÍDO	

38	Itoh S	2015b	10.2131/jts.40.109	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
39	Itoh S	2012a	10.1016/j.toxlet.2012.09.003	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
40	Itoh S	2012b	10.1016/j.mrgentox.2012.04.007	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
41	Jeffay SC	1996	10.1016/0890-6238(96)00020-2	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
42	Jin C	2018	10.1093/toxsci/kfy205	EXCLUÍDO	EXCLUÍDO		Não avalia genotoxicidade e sim composição da microbiota de camundongos expostos e metabolismo de lipídeos.
43	Jin Y	2015	10.1093/toxsci/kfv115	EXCLUÍDO	EXCLUÍDO		Não avalia genotoxicidade e sim composição da microbiota de camundongos expostos e metabolismo de lipídeos.
44	Jones OA	2013	10.1016/j.fct.2013.06.041	EXCLUÍDO	EXCLUÍDO		Não avalia genotoxicidade e sim toxicidade sistêmica (alteração perfil urinário).
45	Kadalmani B**	2002	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12561966/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12561966/</a>	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
46	Kawata R	2020	10.1016/j.tox.2020.152490	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
47	Kirsch-Volders M	2003	10.1016/s0378-4274(02)00498-8	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
48	Kucera SP	1995	10.1080/03601239509372965	EXCLUÍDO	EXCLUÍDO		Não avalia genotoxicidade e sim citotoxicidade e função de células traqueais ciliadas.
49	Lamb MJ	1980	10.1016/0300-483x(80)90030-x	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
50	Lebailly P	1997	10.1016/s0027-5107(97)00015-8	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
51	Li H	2020	10.1016/j.ecoenv.2019.109908	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
52	Lim J	1997a	10.1006/faat.1997.2315	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
53	Lim J	1997b	10.1006/taap.1996.8042	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
54	Liu J	2019	10.1016/j.ecoenv.2019.03.103	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
55	Markelewicz RJ Jr	2004	10.1093/toxsci/kfh140	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
56	Marshall RR	1996	10.1016/s0027-5107(96)00143-1	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
57	Matsuo F	1999	10.1292/jvms.61.573	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
58	McCarroll NE	2002	10.1016/s1383-5742(02)00026-1	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
59	Moffit JS	2013	10.1002/bdrb.21045	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
60	Muthuvivegan andavel V	2008	10.2131/jts.33.25	EXCLUÍDO	EXCLUÍDO		Não avalia genotoxicidade e sim toxicidade sistêmica (hematologia e bioquímica).

61	Nakai M	1994	10.1016/0040-8166(94)90041-8	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
62	Nakai M	2002	10.1016/s0040-8166(02)00006-x	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
63	Nakai M	1998a	10.1679/aohc.61.433	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
64	Nakai M	1998b	10.1007/s004410051164	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
65	Nakai M	1997a	10.1016/s0040-8166(97)80033-x	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
66	Nakai M	1997b	10.1002/(SICI)1097-0185(199703)247:3<379::AID-AR9>3.0.CO;2-P	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
67	Nakai M	1993	10.1002/ar.1092350106	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
68	Nakai M**	1995	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8575980/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8575980/</a>	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
69	Pacheco SE	2012	10.1371/journal.pone.0044280	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
70	Perreault SD	1992	10.1016/0041-008x(92)90072-z	INCLUÍDO	EXCLUÍDO	EXCLUÍDO	Não avaliou desfecho de genotoxicidade, nem fornece dados mecanísticos em células germinativas.
71	Peyre L	2014	10.1016/j.tiv.2014.06.009	EXCLUÍDO	EXCLUÍDO		Não avalia genotoxicidade e sim moduladores da homeostase hepática <i>in vitro</i> .
72	Pisani C	2016	10.14573/altex.1601253	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
73	Radice S	1997	10.1016/s0300-483x(97)00122-4	EXCLUÍDO	EXCLUÍDO		Não avalia genotoxicidade e sim mecanismo de citotoxicidade (ativação CYP1/2).
74	Rai B	2020	10.1007/s11356-019-07088-5	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
75	Rajeswary S	2007	10.1016/j.reprotox.2007.03.010	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
76	Sakr SA	2014	10.1177/0748233712456059	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
77	Salihu M	2016	10.3109/19390211.2015.1107802	EXCLUÍDO	EXCLUÍDO		Não avalia genotoxicidade e sim mecanismo de dano hepático e renal (estresse oxidativo).
78	Sarrif AM	1994	10.1016/0027-5107(94)90018-3	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
79	Spencer F	1996	10.1002/(SICI)1099-1263(199605)16:3<211::AID-JAT334>3.0.CO;2-X	EXCLUÍDO	EXCLUÍDO		Não avalia mutagenicidade e sim toxicidade uterina (níveis de estrógeno e progesterona e proteínas).
80	Styles JA	1974	10.1016/s0027-5107(74)80072-2	EXCLUÍDO	INCLUÍDO	EXCLUÍDO	Não avalia genotoxicidade e sim citotoxicidade <i>in vitro</i> .
81	Takeshita K	2016	10.1186/s41021-016-0047-7	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
82	Tates AD	1979	10.1289/ehp.7931151	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
83	Tollstadius BF	2019	10.1016/j.tiv.2019.03.004	INCLUÍDO	EXCLUÍDO	INCLUÍDO	

84	Van Hummelen P	1995a	10.1093/mutage/10.1.23	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
85	Van Hummelen P	1995b	10.1002/em.2850250402	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
86	Vanhauwaert A	2001	10.1093/mutage/16.1.39	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
87	Vigreux C	1998	10.1016/s1383-5718(98)00126-0	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
88	Warr JR	1982	10.1016/0309-1651(82)90117-5	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
89	Winder BS	2001	10.1093/toxsci/59.1.138	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
90	Yamada T	2005	10.1016/j.taap.2004.09.002	EXCLUÍDO	INCLUÍDO	INCLUÍDO	
91	Yu G	2009	10.1177/0748233709103033	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
92	Zari TA**	2011	<a href="https://europepmc.org/article/med/21608437">https://europepmc.org/article/med/21608437</a>	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
93	Zhou J	2015	10.1016/j.reprotox.2014.12.008	EXCLUÍDO	EXCLUÍDO		Não avalia genotoxicidade e sim citotoxicidade <i>in vitro</i> para células placentárias.
94	Zuelke KA	1995	10.1002/mrd.1080420209	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
95	Coffing S.L., 2009	2009	Comparison of micronucleus induction in duodenum, colon and bone marrow in sprague-dawley rats	EXCLUÍDO	EXCLUÍDO		Resumo de congresso. O artigo completo foi publicado na mesma revista em 2011 e já foi incluído nesta busca sistematizada.

**Quadro 3.** Resultado da busca sistematizada e da seleção para toxicidade reprodutiva e desregulação endócrina.

N	Primeiro autor	Ano de publicação	DOI/domínio/Título	Revisor 1	Revisor 2	Revisor 3	Justificativa de exclusão
1	Adedara IA	2013	10.1016/j.etap.2013.01.010	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
2	Akbarsha MA	2001	Carbendazim generates symplasts in rat spermatogenic clones	INCLUÍDO	INCLUÍDO		

3	Akbarsha MA	2000	Carbendazim generates symplasts in rat spermatogenic clones	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
4	Barlas N	2002	10.1191/0960327102ht187oa	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
5	Breslin WJ	2013	10.1002/bdrb.21043	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
6	Campion SN	2012	10.1016/j.reprotox.2012.01.014	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
7	Can A	1997	10.1002/(SICI)1098-2795(199703)46:3<351::AID-MRD14>3.0.CO;2-1	EXCLUÍDO	EXCLUÍDO		Estudo sobre mecanismo de mutagenicidade. Incluído no parecer de mutagenicidade.
8	Carter SD	1987	10.1095/biolreprod37.3.709	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
9	Correa LM	2002	10.1093/toxsci/69.1.175	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
10	Cummings AM	1992	10.1016/0272-0590(92)90057-o	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
11	Cummings AM	1990	10.1016/0272-0590(90)90039-m	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
12	de Stoppelaar JM	1999	10.1093/mutage/14.6.621	EXCLUÍDO	EXCLUÍDO		Estudo de mutagenicidade. Incluído no parecer de mutagenicidade.
13	Dere E	2016	10.1093/toxsci/kfw137	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
14	Dierickx PJ	1999	10.1016/s0887-2333(99)00045-4	INCLUÍDO	EXCLUÍDO	EXCLUÍDO	Não aborda desfecho relevante para reprotox.
15	Durand P	2017	10.1016/j.tiv.2017.05.022	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
16	ErDOS Z	2013	10.1002/bdrb.21035	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
17	Evenson DP	1987	10.1080/15287398709530992	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
18	Farag A	2011	10.1002/bdrb.20290	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
19	Goldman JM	1989	10.1016/0300-483x(89)90163-7	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
20	Gotoh Y	1999	10.1292/jvms.61.755	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
21	Gray LE Jr	1990	10.1016/0272-0590(90)90055-o	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
22	Gray LE Jr	1989	Correlation of sperm and endocrine measures with reproductive success in rodents	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
23	Halwachs S	2016	10.1016/j.taap.2016.06.007	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
24	Hess RA	2000	10.14670/HH-15.207	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
25	Janardhan A	1984	10.1007/BF01625540	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
26	Jeffay SC	1996	10.1016/0890-6238(96)00020-2	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
27	Kadalmani B	2002	Male reproductive toxic effects of carbendazim: hitherto unreported targets in testis	INCLUÍDO	INCLUÍDO		

28	Kawaratani Y	2015	10.1016/j.etap.2014.11.032	INCLUÍDO	EXCLUÍDO	INCLUÍDO	
29	Kawata R	2020	10.1016/j.tox.2020.152490	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
30	Li H	2020	10.1016/j.ecoenv.2019.109908	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
31	Lim J	1997a	10.1006/faat.1997.2315	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
32	Lim J	1997b	10.1006/taap.1996.8042	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
33	Liu J	2019	10.1016/j.ecoenv.2019.03.103	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
34	Lu SY	2004	10.1080/15287390490486833	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
35	Markelewicz RJ Jr	2004	10.1093/toxsci/kfh140	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
36	Moffit JS	2007	10.1080/01926230701481931	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
37	Moffit JS	2013	10.1002/bdrb.21045	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
38	Nakai M	1998a	10.1679/aohc.61.433	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
39	Nakai M	1998b	10.1007/s004410051164	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
40	Nakai M	1997a	10.1016/s0040-8166(97)80033-x	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
41	Nakai M	1997b	10.1002/(SICI)1097-0185(199703)247:3<379::AID-AR9>3.0.CO;2-P	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
42	Nakai M	1995	Deformation of the rat Sertoli cell by oral administration of carbendazim (methyl 2-benzimidazole carbamate)	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
43	Nakai M	1993	10.1002/ar.1092350106	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
44	Nakai M	1992		INCLUÍDO	INCLUÍDO		
45	Nakai M	1994	10.1016/0040-8166(94)90041-8	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
46	Nakai M	2002	10.1016/s0040-8166(02)00006-x	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
47	Pacheco SE	2012	10.1371/journal.pone.0044280	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
48	Perreault SD	1992	10.1016/0041-008x(92)90072-z	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
49	Petrelli G	2003	10.1007/BF02897919	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
50	Pisani C	2016	10.14573/altex.1601253	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
51	Radice S	1997	10.1016/s0300-483x(97)00122-4	INCLUÍDO	EXCLUÍDO	EXCLUÍDO	Não aborda desfecho relevante para reprotox.
52	Rajeswary S	2007	10.1007/s00204-007-0204-7	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
53	Rama EM	2014	10.1016/j.yrtph.2014.05.016	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
54	Sakr SA	2014	10.1177/0748233712456059	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
55	Salihu M	2017a	10.1111/and.12782	INCLUÍDO	INCLUÍDO		

56	Salihu M	2017b	10.1111/and.12658	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
57	Sitarek K	2001	Embryolethal and teratogenic effects of carbendazim in rats	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
58	Spencer F	1996	10.1002/(SICI)1099-1263(199605)16:3<211::AID-JAT334>3.0.CO;2-X	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
59	Yamada T	2005	10.1016/j.taap.2004.09.002	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
60	Yu G	2009	10.1177/0748233709103033	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
61	Zari TA	2011	Therapeutic effects of olive leaves extract on rats treated with a sublethal concentration of carbendazim.	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
62	Zhou J	2015	10.1016/j.reprotox.2014.12.008	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
63	Zuelke KA	1995	10.1002/mrd.1080420209	EXCLUÍDO	EXCLUÍDO		Estudo sobre mecanismo de mutagenicidade. Incluído no parecer de mutagenicidade.
64	Wicpolt	2019	<a href="http://www.scielo.br/scielo.php?script=sciarttext&amp;pid=S0100-736X2019000600371">http://www.scielo.br/scielo.php?script=sciarttext&amp;pid=S0100-736X2019000600371</a>	EXCLUÍDO	EXCLUÍDO		Estudo conduzido com vacas. Não é animal experimental.
65	Upadhyay	2019	<a href="http://www.scielo.br/scielo.php?script=sciarttext&amp;pid=S1984-82502019000100507">http://www.scielo.br/scielo.php?script=sciarttext&amp;pid=S1984-82502019000100507</a>	INCLUÍDO	INCLUÍDO		

**Quadro 4.** Resultado da busca sistematizada e da seleção para carcinogenicidade.

N	Primeiro autor	Ano de publicação	DOI/domínio/Título	Revisor 1	Revisor 2	Revisor 3	Justificativa de exclusão
1	Akbarsha MA	2000	10.1016/S0944-7113(00)80036-7	EXCLUÍDO	EXCLUÍDO		O estudo avalia os danos agudos no fígado e rins após dose única.
2	Barale R	1993	10.1016/0165-1218(93)90135-z	EXCLUÍDO	EXCLUÍDO		Mutagenicidade. Incluído no parecer de Mutagenicidade
3	Börzsönyi M	1976	10.1002/ijc.2910170609	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
4	Börzsönyi M	1975	10.1002/ijc.2910150515	INCLUÍDO	INCLUÍDO		

5	Janardhan A	1988	10.1007/BF02021022	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
6	Janardhan A	1987	10.1007/BF01616717	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
7	McCarroll NE	2002	10.1016/s1383-5742(02)00026-1	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
8	Muthuviveganandavel V	2008	10.2131/jts.33.25	EXCLUÍDO	EXCLUÍDO		Não avaliado o desfecho câncer nem mecanismos. Apenas toxicidade aguda
9	Peyre L	2014	10.1016/j.tiv.2014.06.009	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
10	Selmanoglu G	2001	10.1191/096032701718890603	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
11	Siddiqui MF	2019	10.1080/07391102.2018.1481768	EXCLUÍDO	EXCLUÍDO		Estudo in vitro sobre aligação do carbendazim a albumina
12	Songür SH	2005	10.1002/cbf.1181	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
13	Styles JA	1974	10.1016/s0027-5107(74)80072-2	EXCLUÍDO	EXCLUÍDO		Mutagenicidade. Incluído no parecer de Mutagenicidade
14	Veerappan M	2012	10.1111/j.1365-2613.2012.00828.x	EXCLUÍDO	EXCLUÍDO		Não avaliado o desfecho câncer nem mecanismo
15	Oledzka R	1987a	<i>Bromatologia i Chemia Toksykologiczna (1987) 20:2 (118-123).</i>	EXCLUÍDO	EXCLUÍDO		Não avaliado o desfecho câncer nem mecanismo
16	Oledzka R	1987b	<i>Bromatologia i Chemia Toksykologiczna (1987) 20:3-4 ( 265-271)</i>	EXCLUÍDO	EXCLUÍDO		Não avaliado o desfecho câncer nem mecanismo

**Quadro 5.** Resultado da busca sistematizada e da seleção para outros efeitos toxicológicos.

N	Primeiro autor	Ano de publicação	DOI/domínio/Título	Revisor 1	Revisor 2	Revisor 3	Justificativa de exclusão
1	Abolaji AO	2017	10.1177/0960327116652459	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
2	Daundkar PS	2014	10.1016/j.etap.2014.09.007	EXCLUÍDO	EXCLUÍDO		Estudo realizado em cabras. Não é animal experimental.
3	Dikić D	2012a	10.1111/j.1742-7843.2011.00831.x	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
4	Helali I	2016	10.1080/1547691X.2016.1181124	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
5	Jin C	2018	10.1093/toxsci/kfy205	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
6	Jin Y	2015	10.1093/toxsci/kfv115	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
7	Jones OA	2013	10.1016/j.fct.2013.06.041	EXCLUÍDO	EXCLUÍDO		Exposição aguda para avaliação do perfil de metabólitos. Artigo de metodologia (uso de



							metabolômica em ensaios de toxicidade de alimentos)
8	Muthuviveganandavel V	2008	10.2131/jts.33.25	EXCLUÍDO	EXCLUÍDO		via não relevante para avaliação dos desfechos de interesse (intradérmica) .
9	Salihu M	2016	10.3109/19390211.2015.1107802	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
10	Zari TA	2011	Therapeutic effects of olive leaves extract on rats treated with a sublethal concentration of carbendazim.	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
11	Veerappan M	2012	10.1111/j.1365-2613.2012.00828.x	EXCLUÍDO	EXCLUÍDO		via não relevante para avaliação dos desfechos de interesse (intradérmica) .

**Quadro 6.** Resultado da busca sistematizada e da seleção para exposição humana.

N	Primeiro autor	Ano de publicação	DOI/domínio/Título	Revisor 1	Revisor 2	Revisor 3	Justificativa de exclusão
1	Peng FJ	2020	10.1016/j.envint.2020.105633	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
2	Nougadère A	2020	10.1016/j.envint.2020.105529	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
3	López A	2017	10.1016/j.scitotenv.2016.08.149	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
4	Lesmes-Fabian C	2013	10.3390/ijerph10041168	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
5	Pennycook FR	2004	10.1179/oeh.2004.10.3.304	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
6	Lima C A B	2009	<a href="http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S0103-84782009000300041">http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S0103-84782009000300041</a>	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
7	Coutinho C F B	2006	<a href="https://revistas.ufpr.br/pesticidas/article/view/4469">https://revistas.ufpr.br/pesticidas/article/view/4469</a>	EXCLUÍDO	EXCLUÍDO		Artigo não fornece dados relevantes de exposição humana. Trata-se de uma revisão geral do CBZ.
8	Embrapa		<a href="https://www.agencia.cnptia.embrapa.br/Rpositorio/Melo_Biodegradacao_FungicidasBenzimidazois_000fdqbaqe302wx5eo0a2ndxyjebw1mn.pdf">https://www.agencia.cnptia.embrapa.br/Rpositorio/Melo_Biodegradacao_FungicidasBenzimidazois_000fdqbaqe302wx5eo0a2ndxyjebw1mn.pdf</a>	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
9	Boucaud-Maitre D	2019	10.1016/j.etap.2019.03.017	INCLUÍDO	INCLUÍDO		
10	Uludag B	2001	10.1136/jnnp.70.4.563	EXCLUÍDO	EXCLUÍDO		Desvio de uso.



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Roberto Coradi de Freitas, Coordenador(a) de Reavaliação**, em 15/07/2021, às 19:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm).

---



Documento assinado eletronicamente por **Juliana Machado Braz, Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária**, em 27/07/2021, às 10:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm).

---



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1451178** e o código CRC **6560E25F**.

---

Referência: Processo nº 25351.945793/2019-57

SEI nº 1451178

Criado por juliana.braz, versão 6 por larissa.aguiar em 09/07/2021 20:28:29.