

	<p><b>Agência Nacional de Vigilância Sanitária</b> <b>Gerência Geral de Toxicologia</b> <b>Gerência de Análise Toxicológica</b></p>
---	---

## NOTA TÉCNICA

### REAVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA DO INGREDIENTE ATIVO MSMA

## SUMÁRIO

1. Introdução .....	2
2. Caracterização Química.....	3
3. Avaliação Toxicológica .....	4
3.1 Toxicidade Aguda .....	4
3.2 Toxicidade sub-crônica .....	7
3.3 Carcinogenicidade .....	8
3.4 Teratogenicidade .....	10
3.5 Mutagenicidade .....	11
3.6 Metabolismo .....	12
4. Produtos a base de MSMA que atualmente possuem registro .....	13
5. Encaminhamentos da Reavaliação ocorrida em 2002 .....	14

## 1. Introdução

O controle da produção, da comercialização e do emprego de técnicas, métodos e substâncias que comportem risco para a vida, para a qualidade de vida e para meio ambiente, são incumbências do Poder Público, atribuídas pelo artigo 225 da Constituição Federal, e regulamentado no caso específico dos agrotóxicos, pela Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989.

De acordo com a Lei nº 7.802/89, os agrotóxicos, como o nome aduz, são substâncias que comportam risco à vida e à saúde, tanto para os trabalhadores expostos a essas substâncias, quanto para os consumidores de culturas tratadas e para a população em geral. Estes produtos necessitam de uma detalhada avaliação para obtenção de registro, a qual é procedida pelos Ministérios da Agricultura, da Saúde e do Meio Ambiente, cada um em suas respectivas áreas de atuação.

O legislador reconheceu a possibilidade de efeitos danosos dos agrotóxicos ao estabelecer, no § 6º do art. 3º da Lei nº 7.802/89, as proibições de registro. Dessa forma os agrotóxicos, para a obtenção do registro, são avaliados quanto aos impactos à saúde humana, ao meio ambiente e de eficácia agronômica.

A ANVISA é o órgão responsável no âmbito do Ministério da Saúde pela avaliação da toxicidade dos agrotóxicos e seus impactos à saúde humana, emitindo um parecer toxicológico favorável ou desfavorável à concessão do registro pelo Ministério da Agricultura. Os estudos exigidos para efetuar a avaliação toxicológica dos agrotóxicos seguem parâmetros e metodologias adotadas internacionalmente, em particular pela ONU/OMS – Organização Mundial de Saúde, OECD – Organization for Economic Cooperation and Development, USA/EPA – Environmental Protection Agency e ONU/FAO – Food and Agriculture Organization. A avaliação toxicológica leva também em conta as

condições brasileiras de uso e consumo de culturas tratadas com agrotóxicos e o impacto desses produtos na saúde humana de trabalhadores e consumidores.

No Brasil, uma vez concedido o registro de determinado agrotóxico, este possui validade *ad eternum*, sem previsão de qualquer prazo para renovação ou revalidação do mesmo, até que os órgãos reguladores decidam reavaliá-lo. O conhecimento técnico científico sobre os ingredientes ativos e especialmente sobre o surgimento de perigos e riscos associados ao uso é dinâmico e pode apresentar novas evidências impondo a reavaliação toxicológica e de efeitos sobre a saúde e ao ambiente. A Lei nº 7.802/89 e o Decreto nº 4.074/02 amparam este procedimento.

Em relação aos aspectos toxicológicos, a reavaliação de agrotóxicos ocorre quando há alguma indicação de perigo ou risco à saúde humana, em comparação a avaliação feita para a concessão de registro. As novas evidências podem ser apresentadas mediante novos estudos e pelo avanço dos conhecimentos científicos. Alertas em função de observações epidemiológicas, clínicas ou por eventuais acidentes podem servir como evidências, mesmo quando os estudos experimentais conduzidos em animais de laboratório não são suficientes para concluir sobre a nocividade do produto em humanos.

## 2. Caracterização Química

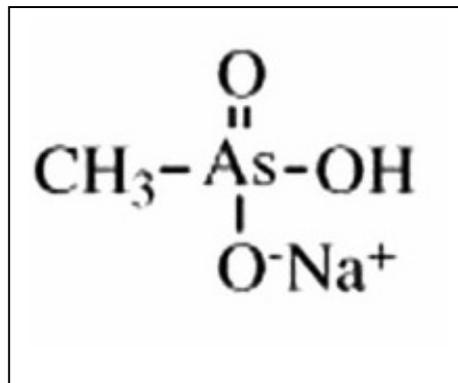
**Ingrediente ativo ou nome comum:** MSMA

**Nº CAS:** 2163-80-6

**Nome químico:** sodium hydrogen methylarsonate

**Fórmula bruta:** CH<sub>4</sub>AsNaO<sub>3</sub>

**Fórmula estrutural:**



**Grupo químico:** Organoarsênico

Fonte: ANVISA

### 3. Avaliação Toxicológica

#### 3.1 Toxicidade aguda

A toxicidade aguda do ingrediente ativo (IA) MSMA (sodium hydrogen methylarsonate) foi avaliada com base nos dados disponíveis em relatórios de agências ou institutos internacionais, tais como a US/EPA (*Environmental Protection Agency*) e o IPCS (*International Programme on Chemical Safety*), bem como nos estudos encaminhados à ANVISA com o intuito de suportar o registro dos produtos técnicos e formulados à base desse IA. Os estudos foram conduzidos em animais experimentais através da exposição pelas vias oral, inalatória, dérmica, ocular. Os dados de doses letais (oral e dérmica) e concentrações letais estão sumarizados na Tabela 1.

**Tabela 1** – Estudos sobre a toxicidade aguda do ingrediente ativo MSMA

Espécie	Linhagem	Via	Concentração do ingrediente ativo (g/L)	DL50 (mg/kg) ou CL50 (g/L)	Referência
Rato	Charles River CD	Oral	970	♂ e ♀ - 1359 (1093 – 1691)	Dossiê de registro submetido à ANVISA
Rato	Wistar Hannover	Oral	907,2	♀ - 500	Dossiê de registro submetido à ANVISA
Rato	Albino	Oral	925	♀ - 780 ± 123	Dossiê de registro submetido à ANVISA
Rato	Sprague Dawley CD	Oral	793,35	♂ e ♀ - 2833 (2518 – 3188)	Dossiê de registro submetido à ANVISA
Rato	-	Oral	960	1264	Dossiê de registro submetido à ANVISA
Rato	-	Oral	-	♂ - 3184 ♀ - 2449 ♂ e ♀ - 2833	EPA (2006)
Rato	-	Oral	-	♂ - 1105	Gaines & Linder (1986) <i>apud</i> IPCS 2001
Rato	-	Oral	-	♂ - 1059	Gaines & Linder (1986) <i>apud</i> IPCS 2001
Rato (recém desmamado)	-	Oral	-	1746	Gaines & Linder (1986) <i>apud</i> IPCS 2001
Rato	Wistar	Dérmica	790	>4000	Dossiê de registro submetido à ANVISA
Rato	-	Dérmica	960	>2000	Dossiê de registro submetido à ANVISA
Rato	Wistar Hannover	Dérmica	907,2	♂ e ♀ - >4000	Dossiê de registro submetido à ANVISA
Rato	Albino	Dérmica	925	♀ - >3000	Dossiê de registro submetido à ANVISA
Coelhos	New Zealand	Dérmica	970	♂ e ♀ - 11.892 (8.409 – 16.818)	Dossiê de registro submetido à ANVISA
Rato	Wistar	Inalatória (4 horas)	900	♂ e ♀ - >2,08	Dossiê de registro submetido à ANVISA
Rato	Sprague Dawley	Inalatória (1 hora)	790 (50,4%)	>10,82	Dossiê de registro submetido à ANVISA

Rato	Sprague Dawley	Inalatória (4 horas)	790 (50,4%)	♂ e ♀ - 2,20 (2,09 - 2,32)	Dossiê de registro submetido à ANVISA
------	----------------	----------------------	-------------	----------------------------	---------------------------------------

Os estudos agudos mostraram que o ingrediente ativo MSMA provocou moderada toxicidade pela via oral. As principais alterações observadas foram: diarreia, postura corcunda, piloereção, decréscimo da atividade motora, incontinência urinária, fígado e pulmões hemorrágicos. Nos testes para avaliar a toxicidade dérmica todos os animais tratados com a substância teste exibiram apatia.

Ratos expostos através da via inalatória apresentaram secreção ocular, incrustação periocular, postura curvada, hipoatividade, diarreia (reversível no 4º dia após a exposição), pulmões descorados, alopecia, redução do ganho de peso corpóreo, decréscimo da respiração, postura corcunda, morbidade, hemorragia ou alteração de cor do estômago, ulceração do escroto, entre outras.

Com relação à irritação ocular, a substância em questão causou as seguintes alterações na conjuntiva dos coelhos testados: hiperemia, edema e secreção em praticamente todos os animais. Aumento de secreção ocular, congestão vascular da conjuntiva e edema palpebral foram observados nas primeiras 24 horas após o tratamento. Os coelhos apresentaram ainda opacidade da córnea com irritação persistente (superior a 7 dias) da conjuntiva, mesmo após terem sido lavados.

O MSMA não foi considerado irritante para a pele de coelhos. Os testes realizados para avaliar o potencial de induzir sensibilização dérmica mostraram resultados negativos.

Com base nos estudos de toxicidade aguda, o MSMA está classificado como **Classe II – Altamente Tóxico**.

## **3.2 Toxicidade sub-crônica**

### **Ratos**

Grupos compostos por sessenta ratos albinos Charles River (linhagem derivada da Sprague-Dawley) foram tratados com 250, 1.000, 5.000 e 10.000 ppm ou 20, 80, 400 e 800 mg/kg de peso corpóreo de MSMA (pureza de 88%) através da dieta pelo período de 90 dias.

Machos e fêmeas expostos a menor dose apresentaram aumento significativo no consumo de alimentos, assim como no grupo de fêmeas tratadas com 1.000 ppm. Aumento significativo no ganho de peso corpóreo e do peso absoluto do fígado e rins foram observados nas fêmeas que receberam 400 mg/kg de peso corpóreo de MSMA.

O NOEL estabelecido para o estudo foi 80 mg/kg de peso corpóreo.

### **Cães**

Cães da raça beagle foram expostos a 200, 1.000 e 5.000 ppm, equivalente a 5, 25 e 125 mg/kg, respectivamente, de MSMA (87,9% de pureza) através da dieta durante 1 ano. As fêmeas expostas a maior dose exibiram significativa redução na média de peso corpóreo em relação aos animais não tratados, houve diminuição no ganho de peso durante a 24ª e 52ª semana de tratamento, de 30% e 23%, respectivamente.

As avaliações bioquímicas revelaram que os animais que receberam 125 mg/kg da substância teste apresentaram aumento estatisticamente significativo nos valores das enzimas transaminase glutâmica oxalacética (TGO), transaminase glutâmica pirúvica (TGO), desidrogenase lactato (LDH), na concentração de creatinina fosfoquinase (CPK) e de hemoglobina corpuscular média (MCH) e no parâmetro relativo ao volume corpuscular médio (MCV). Os níveis bioquímicos observados nas fêmeas foram similares aos verificados nos machos na dose, com exceção do valor de LDH.

Miopatia músculo-esquelético foi observada em todos os machos avaliados (7/7) e em 38% das fêmeas (3/8) expostos a maior dose. Esta miopatia esquelética observada nos animais tratados com a dose foi relacionada com elevado nível de CPK e, portanto, um efeito atribuído ao tratamento com o MSMA.

Os machos expostos a maior dose apresentaram aumento do peso do fígado.

O NOEL estabelecido foi 1000 ppm, equivalente a 25 mg/kg de peso corpóreo/dia.

### **3.3 Carcinogenicidade**

#### **Ratos**

##### **Estudo 1:**

Ratos (Charles River) foram tratados durante dois anos com 1.000, 5.000 e 10.000 ppm (50, 250 e 500 mg/kg) de MSMA (pureza de 89,4% ) incorporado à dieta.

As principais alterações observadas nos animais expostos a maior dose foram: mancha urinária na região perianal, adenoma de tireóide em um macho e uma fêmea, contudo uma fêmea do grupo controle também apresentou essa alteração. Outras observações incluem: querato-acantoma e aumento na incidência de calcificação dos rins, pélvis, bexiga ou ureteres das fêmeas expostas a 10.000 ppm.

Um adenoma e um adenocarcinoma mamário foram observados em fêmeas que receberam 5.000 ppm de MSMA incorporado à dieta. Outros achados incluem adenomas na pituitária em machos e fêmeas, porém essa alteração também foi identificada nos animais não tratados.

O NOEL foi 250 mg/kg de peso corpóreo/dia.

##### **Estudo 2:**

Grupos de Ratos Fischer (60 animais/sexo/dose) foram expostos a 50, 400 e 1.300 ppm de MSMA (pureza >99,8%) por meio da dieta durante 2 anos.

A maior dose foi reduzida para 1.000 ppm durante a 53ª semana de estudo em virtude da mortalidade observada nos animais expostos a 1.300 ppm. Apesar da redução da dose o tratamento com a substância teste continuou provocando mortes nos machos tratados com 1.000 ppm, obrigando novamente a diminuição da maior dose para 800 ppm durante a 60ª semana. Ao término do estudo, a mortalidade nos machos testados com 0, 50, 400 e 1.300 ppm foi de 42, 50, 45 e 67 %, respectivamente. O percentual de fêmeas mortas foi de 18, 33, 22 e 35% nos grupos que receberam 0, 50, 400 e 1.300 ppm, respectivamente.

Todos os animais tratados com a maior dose apresentaram diarreia. Nas fêmeas e nos machos expostos a 400 ppm a quantidade de animais que apresentaram essa alteração foi 45 e 27 (total de 60 animais), respectivamente. Ao final do estudo, 8% e 13% dos machos e fêmeas que receberam 400 ppm exibiram redução do peso corpóreo, respectivamente, e 15 e 20%, respectivamente, dos machos e fêmeas tratados com a maior dose também expressaram essa alteração.

Os machos e as fêmeas testados com a maior dose aumentaram o consumo de alimentos em 37% e 23%, respectivamente. Enquanto os animais expostos a 400 ppm apresentaram, durante a maior parte do estudo, aumento de 10% na ingestão de alimentos. Machos e fêmeas elevaram em 369% e 283%, respectivamente, o consumo de água. E nos animais tratados com 400 ppm o aumento na ingestão de água foi maior que 60% nos machos e 55% nas fêmeas.

Em boa parte do estudo a maioria dos parâmetros bioquímicos estava reduzida, a exemplo do colesterol, do cálcio, da enzima alanina aminotransferase, da glicose, da albumina, da creatinina, entre outros.

Foi observado significativo ( $p < 0,01$ ) aumento na incidência de adenomas na glândula paratireóide nos animais tratados com as duas maiores doses em relação ao grupo controle.

O NOAEL estabelecido foi 50 ppm.

### **Camundongos**

Camundongos receberam 250, 1.000 ou 4.000 ppm (37,5 / 150 / 600 mg/kg pc/dia) de MSMA (pureza de 87,9%) por meio da dieta.

As fêmeas tratadas com a maior dose apresentaram significativa redução na média de peso corpóreo em relação ao grupo controle.

## **3.4 Teratogenicidade**

### **Ratos**

Ratas foram tratadas com 250; 500 e 2.000 mg/kg p.c de MSMA ( 89,4% - forma ácida) por gavagem durante o 6º ao 15º dias de gestação. Nas fêmeas expostas a maior dose foi observada salivação, alopecia, letargia, mancha na região urogenital e dois óbitos no 16º e 17º dia de gestação. Fenda palatina e redução do peso corpóreo foram registrados em fetos de fêmeas testadas com 500 e 2.000 mg/kg p.c de MSMA. Outras alterações fetais incluem: aumento estatisticamente significativo na incidência de redução da ossificação dos ossos da cabeça (5% versus 0% do controle), não ossificação do hióide (8,5% vs. 0% do controle), das esternébras (7% vs. 21%) e dos metacarpos (9,6% vs. 0%). Estas anormalidades indicaram uma alta possibilidade de efeito relacionado ao tratamento, devido ao retardo no desenvolvimento. A média de peso fetal foi significativamente menor, indicando um possível efeito fetotóxico.

O NOEL materno e sobre o desenvolvimento foi 500 mg/kg.

## Coelhos

Coelhas foram expostas a 100, 250, 500, 1.000 e 2.000 mg/kg p.c. de MSMA ( 89,4% - forma ácida) por gavagem durante o 6º ao 18º dias de gestação. Todas as fêmeas tratadas com as duas maiores doses morreram antes do sacrifício, a correlação dose-perda de peso foi observada antes das mortes. As fêmeas que receberam 500 mg/kg p.c. da substância teste apresentaram significativa redução na média de ganho de peso corporal e na média do peso da cavidade uterina. Redução na média do peso da cavidade uterina também foi observada nos animais testados com 100 e 500 mg/kg p.c. de MSMA.

O LOEL materno foi 500 mg/kg, baseado na significativa diminuição do ganho de peso corpóreo durante o período de dosagem. O NOEL para embriotoxicidade e fetotoxicidade também foi 500 mg/kg.

## 3.5 Mutagenicidade

O potencial genotóxico do ingrediente ativo MSMA foi avaliado e os estudos submetidos à avaliação da ANVISA para a concessão do registro, esses estudos estão sumarizados na Tabela 2.

**Tabela 2** - Estudos *in vivo* e *in vitro* do potencial genotóxico do MSMA.

Indicador/ Estudo	Células/ Tecidos/Animais	Dose/Concentração	Pureza (%)	Resultado	Referência
Teste de Ames	<i>Salmonella typhimurium</i> – Cepas TA98 e TA100.	0,01; 0,1; 1; 5; 20 e 30 ul/placa	92,5	Sob as condições do teste, a substância não apresentou atividade mutagênica.	Dossiê de registro submetido à ANVISA
Teste de Ames	<i>Salmonella typhimurium</i> – Cepas TA98, TA100, TA1535 TA1537 e TA1538.	667, 1000, 3333, 6667 e 10000 µg/placa	99,8	Sob as condições do teste, a substância não apresentou atividade mutagênica.	Dossiê de registro submetido à ANVISA
Teste de Ames	<i>Salmonella typhimurium</i> – Cepas TA97a, TA98, TA100 e TA1535.	0,001; 0,01; 0,1; 1 e 5 mg/placa.	80,1	Sob as condições do teste, a substância não apresentou atividade mutagênica.	Dossiê de registro submetido à ANVISA
Teste de Ames	<i>Salmonella typhimurium</i> – TA97a, TA98, TA100 e TA1535	0,001 / 0,01 / 0,1 / 1,0 / 5,0 mg/placa	93,03	Sob as condições do teste, a substância não apresentou atividade mutagênica.	Dossiê de registro submetido à ANVISA
Micronúcleo	Camundongos	239, 159 e 80 ul/kg (75, 50 e 25% da DL50 intraperitoneal)	92,5	Sob as condições do teste, a substância não apresentou atividade	Dossiê de registro submetido à ANVISA

				mutagênica.	
Micronúcleo	Camundongos	562,5; 375 e 187,5 mg/kg (75, 50 e 25% da DL50 intraperitoneal)	80,1	Sob as condições do teste, a substância não apresentou atividade mutagênica.	<b>Dossiê de registro submetido à ANVISA</b>
Micronúcleo	Camundongo (Swiss)	212,5 / 425 / 637,5 mg/kg (25%, 50% e 75% da DL50)	97,3	Negativo	<b>Dossiê de registro submetido à ANVISA</b>
Aberração Cromossômica	Células de ovários de Hamsters Chineses (CHO)	<b>Teste inicial</b> - 625, 1250, 2500 e 5000 µg/ml <b>Teste confirmatório</b> - 1250, 2500, 5000 e 10000 µg/ml	99,8	Sob as condições do teste, a substância não apresentou atividade mutagênica.	<b>Dossiê de registro submetido à ANVISA</b>

### 3.6 Metabolismo

#### Cabras e ovelhas

Um estudo realizado na década de 80 avaliou o comportamento metabólico do ingrediente ativo MSMA. Cabras e ovelhas foram expostas a 10 mg/kg da substância teste através da via oral. A meia vida do produto foi de 3,3 e 4,1 dias nas ovelhas e cabras tratadas, respectivamente. A principal via de eliminação foi a urina, mas o produto também foi eliminado nas fezes. Não foram realizadas análises para identificar possíveis metabólitos ativos.

#### Ratos

Ratos machos (Sprague-Dawley) foram tratados com 120 ppm de MSMA (pureza de 99,54% - forma ácida) através da dieta.

A meia vida biológica da substância teste foi menor que 24 horas. Quanto a distribuição do composto, níveis radioativos significantes foram detectados 24 horas após a exposição no fígado (0,025 ppm) e nos rins (0,17 ppm). Níveis radioativos foram detectados 48 horas após o tratamento somente no fígado (0,01 ppm).

Após 48 horas, as principais vias de eliminação foram: urina (94,28%), fezes (3,94%) e após a lavagem das caixas onde os animais estavam ainda foi possível recuperar cerca de 3,75% do produto. Logo, depois de 48 horas do tratamento com MSMA, pelo

menos 94% da substância teste foi eliminada através da urina e 99,7% foi excretada sem sofrer alteração. O MSMA foi rapidamente eliminado e não foi observado acúmulo da substância nos tecidos dos ratos tratados.

#### 4. Produtos à base de MSMA que atualmente possuem registro no Brasil:

Marca comercial	Titular do Registro	Tipo de Produto	Nº do Registro	Culturas
Ancosar Técnico	Sipcam Isagro Brasil S.A.	PT	6503	Não se aplica
Daconate Técnico	KMG Chemicals do Brasil LTDA	PT	1178491	Não se aplica
MSMA Técnico	Luxembourg Brasil Comércio de Produtos Químicos LTDA	PT	4398	Não se aplica
MSMA Técnico Dow Agrosiences	Dow Agrosiences Industrial LTDA	PT	8695	Não se aplica
MSMA Técnico Volcano	Volcano Agrociência Indústria e Comércio de Defensivos Agrícolas LTDA	PT	10807	Não se aplica
Ancosar 720	Sipcam Isagro Brasil S.A.	PF	3705	Algodão, cana-de-açúcar e citros
Ansar 720	KMG Chemicals do Brasil LTDA	PF	5297	Algodão, café, cana-de-açúcar e citros
Daconate 480	KMG Chemicals do Brasil LTDA	PF	1228591	Algodão, café, cana-de-açúcar e citros
Dessecan	Milênia Agrociências S.A.	PF	478507	Algodão, café e cana-de-açúcar
Fortex SC (Diurom + MSMA)	Milênia Agrociências S.A.	PF	828688	Algodão, café, cana-de-açúcar, citros e soja
MSMA 720	Volcano Agrociência Indústria e Comércio de Defensivos Agrícolas LTDA	PF	6108	Cana-de-açúcar
MSMA 720 Dow Agrosiences	Dow Agrosiences Industrial LTDA	PF	8795	Algodão e cana-de-açúcar
MSMA 720 Volagro	Luxembourg Brasil Comércio de Produtos Químicos LTDA	PF	8108	Algodão e cana-de-açúcar
Volcane	Luxembourg Brasil Comércio de Produtos Químicos LTDA	PF	4798	Algodão e cana-de-açúcar

**Fonte: Agrofit**

PT = Produto Técnico / PF= Produto Formulado

## **5. Encaminhamentos da Reavaliação ocorrida em 2002:**

- 1) Realização de estudos de degradação do MSMA em solos brasileiros, sendo que o projeto deverá ser apresentado pelo SINDAG no prazo de 60 dias, para avaliação da comissão;
- 2) Apresentação dos relatórios de estudos toxicológicos e de resíduos, pelas empresas interessadas, no prazo de 30 dias, sendo que a não apresentação destes implicará na suspensão dos registros e posterior cancelamento;
- 3) Apresentação de estudos para avaliação das rotas metabólicas em mamíferos de MSMA;
- 4) Desenvolvimento e apresentação de estudo de avaliação de risco carcinogênico em humanos;
- 5) Apresentação do processo de síntese de todos os produtos técnicos, bem como sua composição qualitativa e quantitativa, no prazo de 30 dias.

Em relação ao item 1, foi encaminhado ofício ao IBAMA solicitando esclarecimentos sobre o cumprimento dessa exigência e no momento estamos aguardando resposta. Os itens 2 e 5 foram cumpridos. Quanto ao item 3, há estudos sobre o metabolismo de MSMA em animais experimentais (ver páginas 11 e 12). Com relação ao item 4, em 2003 foi apresentada uma avaliação de risco. Na ocasião, a metodologia de avaliação de risco empregada para esse fim não demonstrou a necessidade de investigações adicionais.

Até o momento a reavaliação foi conclusiva a luz das informações técnicas científicas aportadas, entretanto novas evidências podem surgir com o avanço do conhecimento científico e indicar a necessidade de aumentar o controle sobre a

produção, a comercialização e o uso de substâncias à base de MSMA, e, inclusive, constituir elementos suficientes para a realização de uma nova reavaliação desse ingrediente ativo no Brasil resultando em maiores restrições ou mesmo no banimento do MSMA.