

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM VIGILÂNCIA SANITÁRIA  
INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE  
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ.

Paula Silva Serodio

**IDENTIFICAÇÃO DO DANO CAUSADO PELO USO AGRÍCOLA DO  
INGREDIENTE ATIVO METANO - ARSENIATO ÁCIDO MONOSSÓDICO  
(MSMA): UMA REAVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA**

Rio de Janeiro

2014

Paula Silva Serodio

**IDENTIFICAÇÃO DO DANO CAUSADO PELO USO AGRÍCOLA DO  
INGREDIENTE ATIVO METANO - ARSENIATO ÁCIDO MONOSSÓDICO  
(MSMA): UMA REAVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Vigilância Sanitária.

Orientadoras: Karen Friedrich  
Marcia Sarpa de Campos Mello

Rio de Janeiro

2014

Catálogo na fonte  
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde  
Biblioteca

Serodio, Paula Silva

Identificação do dano causado pelo uso agrícola do ingrediente ativo-metano arseniato ácido monossódico (MSMA): uma reavaliação toxicológica / Paula Silva Serodio. Rio de Janeiro: INCQS / FIOCRUZ, 2014.

63 f.: il.

Dissertação (Mestrado em Vigilância Sanitária) – Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, 2014.

Orientadoras: Karen Friedrich e Marcia Sarpa de Campos Mello

1. Praguicidas. 2. Arseniatos. 3. Limite Máximo de Agrotóxico em Alimentos. 4. Contaminação de Alimentos . 5. Vigilância Sanitária. I Título

Identification of the damage caused by the agricultural use of the active ingredient methane arsenate monosodium acid (MSMA): a toxicological reassessment

Paula Silva Serodio

**IDENTIFICAÇÃO DO DANO CAUSADO PELO USO AGRÍCOLA DO  
INGREDIENTE ATIVO METANO - ARSENIATO ÁCIDO MONOSSÓDICO  
(MSMA): UMA REAVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Vigilância Sanitária.

Aprovado em \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Helena Pereira da Silva Zamith (Doutora)  
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

---

Kátia Poça (Doutora)  
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

---

Marco Antônio Mota da Silva (Doutor)  
Universidade Estadual da Zona Oeste

---

Karen Friedrich (Doutora) – Orientadora  
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

---

Profa. Dra. Marcia Sarpa de Campos Mello (Doutora) Co-Orientadora  
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Dedico esse mestrado ao meu pai, Paulo Serodio,  
que mesmo não estando mais aqui continua me guiando  
e fortalecendo a minha fé.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu Deus pela fé e pela força de não me fazer desistir e ir em frente apesar das adversidades.

Ao meu filho Bernardo por seu amor incondicional e por me fazer uma pessoa melhor a cada dia apesar da mãe estressada com o mestrado.

A minha mãe Maria Augusta por suas palavras de incentivo e apoio nas horas difíceis.

Ao meu irmão Vladimir pela admiração por ser a irmã mais velha.

Aos meus cachorros Vicky e Frisbee que ficaram ao meu lado nas noites de estudo.

As minhas amigas e orientadoras Karen e Marcia pela ajuda e compreensão.

A coordenação da Pós-Graduação pela oportunidade e credibilidade do meu trabalho.

## RESUMO

A ampla diversidade do uso dos agrotóxicos pode causar danos ambientais e à saúde humana que muitas vezes, são irreversíveis, ou cujas ações mitigatórias podem ser econômicas, políticas ou socialmente inviáveis. Segundo a Organização Mundial da Saúde, os agrotóxicos são potencialmente tóxicos para outros organismos, incluindo seres humanos, portanto necessitam que sejam descartados apropriadamente e utilizados de maneira segura. Os agrotóxicos são avaliados previamente à produção, à exportação, à importação, à comercialização e ao uso sendo por lei, obrigatório o registro desses produtos com a avaliação dos órgãos federais responsáveis pelos setores de saúde, meio ambiente e agricultura. Tal avaliação visa identificar potenciais danos pelo uso dessas substâncias, com o objetivo de estabelecer proibições, restrições e recomendações para o uso de agrotóxicos, prevenindo e dimensionando os perigos à saúde humana e meio ambiente. A proibição de agrotóxicos que provoquem tais danos deve ser feita a partir de informações dos achados científicos e sua relevância para a exposição humana. A relevância dos estudos experimentais que utilizam sistemas *in vitro* ou *in vivo*, se dá a partir da elucidação dos modos de ação tóxica do agrotóxico. O presente trabalho teve como objetivo a reavaliação toxicológica do ingrediente ativo metano arseniato ácido monossódico (MSMA) através de um levantamento bibliográfico criterioso. O intuito é o banimento do MSMA visto que ele quando é metabolizado no solo se biotransforma em espécies arsenicais extremamente tóxicas. Estudos demonstraram que os metabólitos do MSMA que são:  $As^V$ ,  $As^{III}$ , MMA e DMA que causam efeitos carcinogênico, teratogênico entre outros que são proibitivos ao seu uso. Este trabalho priorizou os achado mais relevantes para a saúde pública visando o risco do uso de um agrotóxico que causa efeito deletério.

## ABSTRACT

The wide diversity of the use of pesticides can damage the environment and human health, which often are irreversible or whose mitigating actions can be economic, political or socially unviable. According to the World Health Organization, pesticides are potentially toxic to other organisms, including humans, and therefore need to be safely used and properly disposed. Pesticides are evaluated prior to its production, export, import, marketing and use having by law its required registration assessed by the federal agencies responsible for the health, environment and agriculture. This evaluation aims to identify potential damage due to the use of these substances, establishing prohibitions, restrictions and recommendations for their use, preventing and measuring the dangers to human health and the environment. The banishment of pesticides that cause such damage should be based on information from scientific findings and their relevance to human exposure. The importance of experimental studies using *in vitro* systems or *in vivo*, anchors in the elucidation of toxic action mechanisms of pesticides. The present study aimed a toxicological re-evaluation of the active ingredient monosodium methane arsenate acid (MSMA) through a careful literature survey and its official ban, since it is metabolized when the soil biotransforms in extremely toxic arsenic species. Studies have shown that the metabolites of MSMA:  $\text{As}^{\text{V}}$ ,  $\text{As}^{\text{III}}$ , MMA and DMA cause carcinogenic, teratogenic and others effects that make their use prohibitive. This work prioritized the most relevant findings for public health about the risk of using a pesticide that causes deleterious effect.



## LISTA DE ABREVIATURAS

As<sup>v</sup> – Arsênico Pentavalente (arsenato)

As<sup>III</sup> – Arsênico Trivalente (arsenito)

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATSDR – Agência de Substância Tóxica e Registro de Doenças

ATP – Adenosina Trifosfato

BPA – Boas Práticas Agrícolas

CPK – Creatinina Fosfoquinase

DDT – Diclorodifeniltricloroetano

DMA – Ácido Dimetil Arsênico

DNA – Ácido Desoxirribonucléico

ED – Exposição Dérmica

EDP – Exposição Dérmica Potencial

EPA – Agência de Proteção Ambiental

EPI – Equipamento de Proteção Individual

IBAMA – Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IARC – Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer

IDA – Ingestão Diária Aceitável

IDMT – Ingestão Diária Máxima Teórica

INCA – Instituto Nacional do Câncer

INCQS – Instituto Nacional de Controle de Qualidade

IPCS – Programa Internacional de Segurança Química

FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz

GSH – Glutathiona

LC 50 – Concentração que leva a morte de 50% da população exposta a uma substância tóxica

LDH – Dehidrogenase Lactato

LMR – Limites máximos de resíduos

LOAEL – Menor nível de dose onde foi observado efeito adverso

PARA – Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos

MAPA – Ministério da Saúde e Agricultura

MCH – Hemoglobina Corpuscular Média

MCV – Volume corpuscular médio

MMA – Ministério do Meio Ambiente

MMA – Ácido Monometil Arsênico

MPF – Ministério Público Federal

MSMA – Metano Arseniato Ácido Monossódico

NAD/NADH – Dinucleótideo de Adenina Nicotinamida

NOAEL – Nível de dose em que não foi observado efeito adverso

OMS – Organização Mundial de Saúde

SINAN – Sistema Nacional de Informações de Agravos de Notificações

SINITOX – Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas

SNC – Sistema Nervoso Central

TGO – Transaminase Glutâmica Oxalacética

TGP – Transaminase Glutâmica Pirúvico

## **LISTA DE FIGURAS**

FÓRMULA 1: Fórmula de Cálculo da Ingestão Diária Máxima .....	20
FIGURA 1: Etapas de Formação dos Metabólitos a partir do Arsênio .....	44

## **LISTA DE QUADRO**

Quadro 1: Etapas da Avaliação de Risco .....	23
--	----

## **LISTA DE TABELA**

Tabela 1: Resultados dos estudos de Toxicidade Aguda após a exposição ao MSMA .....	37
---	----

## SUMÁRIO

<b>I.INTRODUÇÃO</b> .....	14
I.1 Fontes de contaminação e exposição aos agrotóxicos .....	19
I.2 Regulação de agrotóxicos.....	21
I.3 Arsênico e Metano Arseniato Ácido Monossódico ( MSMA ).....	24
I.3.1 Arsênico.....	24
I. 3.2 MSMA.....	26
<b>II. OBJETIVOS</b> .....	28
II.1 Objetivo Geral.....	28
II.2 Objetivos específicos .....	28
<b>III. METODOLOGIA</b> .....	29
III. 1 Levantamento bibliográfico .....	29
III. 2 Categorização dos estudos .....	29
III. 3 Critérios de inclusão/exclusão/seleção dos estudos .....	30
III. 4 Identificação dos efeitos tóxicos associados aos agrotóxicos.....	30
III.4.1 Interação dos efeitos tóxicos .....	31
III.4.2 Tipos de estudos encontrados.....	31
<b>IV. RESULTADOS</b> .....	33
IV.1.Publicações relacionadas ao MSMA.....	33
IV. 2 Avaliação da exposição ao MSMA.....	33

IV. 3 Identificação dos efeitos tóxicos associados aos agrotóxicos .....	36
IV.3.1 Efeitos agudos decorrentes da exposição ao MSMA .....	36
IV.3.2 Efeitos decorrentes da exposição repetida ao MSMA.....	40
IV.3.2.1 Estudos de carcinogenicidade .....	42
IV.4 Formação e toxicidade dos metabólitos do MSMA.....	43
IV.4.1 Formação dos metabólitos do MSMA.....	43
IV.4.2 Toxicidade dos metabólitos do MSMA.....	43
<b>V. DISCUSSÃO.....</b>	<b>48</b>
<b>VI. CONCLUSÕES.....</b>	<b>54</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>55</b>

## I. INTRODUÇÃO

O intenso desenvolvimento da indústria química a partir da Revolução Industrial determinou o incremento na pesquisa e produção dos produtos agrotóxicos. Sua produção em escala industrial teve início em 1930, intensificando-se a partir de 1940. (ECOBICHON, 2001)

Desde a Revolução Verde, na década de 1950, o processo tradicional de produção agrícola sofreu drásticas mudanças, com a inserção de novas tecnologias, visando a produção extensiva agrícola. Estas tecnologias envolvem, quase em sua maioria, o uso extensivo de agrotóxicos, com a finalidade de controlar doenças e aumentar a produtividade. (PERES; MOREIRA, 2003)

Segundo a Lei Federal nº 7.802 de 1989, os agrotóxicos são: *“Produtos e agentes de processos físicos, químicos ou biológicos, destinados ao uso nos setores de produção, no armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas, nas pastagens, na proteção de florestas, nativas ou plantadas, e de outros ecossistemas e de ambientes urbanos, hídricos e industriais, cuja finalidade seja alterar a composição da flora ou da fauna, a fim de preservá-las da ação danosa de seres vivos considerados nocivos, bem como as substâncias e produtos empregados como desfolhantes, dessecantes, estimuladores e inibidores de crescimento”*. (BRASIL, 1989).

Os agrotóxicos são classificados de acordo com: o grupo químico dos ingredientes ativos, isto é, organofosforados, organoclorados, carbamatos, piretroides, avermectinas, compostos clorofenólicos, bupiridilos, organoestanhosos; tipo de praga que controlam: inseticidas, fungicidas, herbicidas, acaricidas, rodenticidas, moluscicidas. (WHO, 1990; OPA, 1996).

Com relação à classificação quanto aos efeitos sobre a saúde humana, ele é classificado como classe I (extremamente tóxico), II (altamente tóxico), III (medianamente tóxico) ou IV (pouco tóxico). Essa classificação é feita baseada nos resultados do primeiro teste toxicológico realizado, que é o teste de dose letal 50%. Essa é a classificação que está no rótulo das embalagens de agrotóxicos, porém, a toxicidade aguda é avaliada após a exposição a uma dose alta de agrotóxicos no período de até 24h, portanto, os resultados desse teste são limitados.

Dependendo das características dos produtos, da forma de exposição a estes e das características do indivíduo exposto, os agrotóxicos podem causar diferentes quadros de intoxicação (BRASIL, 2006). Nas intoxicações agudas, os organismos entram em contato com o composto químico num evento único ou em eventos múltiplos que ocorrem num curto período de tempo. O agente químico é rapidamente absorvido e, normalmente, os efeitos são imediatos. Podem ocorrer de forma leve, moderada ou grave dependendo da concentração do produto absorvida, do tempo de absorção, da toxicidade do produto e do tempo decorrido entre a exposição e o atendimento médico.

O quadro clínico se caracteriza por cefaléia, irritação cutâneo-mucosa, dermatite de contato irritativa ou por hipersensibilização, náuseas, tonteados, cólicas abdominais, sudorese, arritmias cardíacas, insuficiência respiratória, edema agudo de pulmão, pneumonite química, convulsões, alterações da consciência, choque, coma, podendo evoluir para óbito.

As intoxicações crônicas são alterações no estado de saúde de um indivíduo que também resultam da interação nociva de uma substância com o organismo vivo, porém nesse caso, os organismos são expostos a baixas concentrações do agente tóxico continuamente num longo período de tempo e os efeitos se desenvolvem lentamente. A intoxicação crônica manifesta-se através de inúmeras patologias, que atingem vários órgãos e sistemas, com destaque para os problemas imunológicos, hematológicos, hepáticos, neurológicos, malformações congênitas e tumores. Por esse motivo é mais difícil de ser diagnosticada, uma vez que os pacientes apresentam sintomatologia vaga, como cefaléia difusa, mal estar geral, epigastralgia, inapetência, entre outros, que, normalmente, são tratados como casos de verminoses e anemias. (POSSAS; TRAPÉ, 1983).

No Brasil, os casos de intoxicação por agrotóxicos são registrados em dois sistemas nacionais de informação, o Sistema Nacional de Informações de Agravos de Notificação (SINAN) e o Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX).

Até os anos 70, os agrotóxicos eram usados indiscriminadamente sem uma avaliação apropriada da segurança. As avaliações dos agrotóxicos eram restritas aos seus efeitos no controle de pragas e de doenças que afetavam a produção agrícola, visando apenas aumentar sua eficiência agrônoma. A publicação do livro “Primavera Silenciosa” (do original em inglês “Silent Spring”) da americana Rachel Carson em 1962, que era bióloga por profissão



e escritora por vocação, denunciou os efeitos sobre a saúde humana e o ambiente do uso disseminado de agrotóxicos, particularmente o diclorodifeniltricloroetano (DDT) que penetrava na cadeia alimentar e acumulavam-se nos tecidos gordurosos dos animais, inclusive do homem, aumentando o risco de causar câncer e danos genéticos e não só atingia as pragas, mas um número incontável de outras espécies, silenciando pássaros, peixes, até mesmo crianças também permanecia tóxico no ambiente mesmo com sua diluição pela chuva, sendo que as espécies contaminadas poderiam migrar para outros ambientes, levando os possíveis riscos de contaminação para alvos bem mais distantes que sua origem. A autora discute ainda, um tema que até hoje é motivo de preocupação e de fragilidade das autoridades sanitárias: os efeitos decorrentes da exposição a misturas de agrotóxicos utilizados na agricultura (CARSON, 2010). Em paralelo, os impactos de grandes desastres ecológicos, associados à divulgação de diversos achados científicos, estimularam a análise dos riscos associados às substâncias químicas e uma crescente atuação das autoridades governamentais, da área da saúde e do meio ambiente (BRILHANTE; CALDAS, 1999). Em vários países, começaram a ser criadas legislações mais adequadas e órgãos oficiais de regulação e fiscalização.

O uso descontrolado de agrotóxicos leva a uma expansão dos riscos, fazendo com que populações não diretamente vinculadas com a cadeia produtiva dessas substâncias também se exponham em função da contaminação ambiental e dos alimentos, tornando a problemática do agrotóxico uma questão ainda mais grave de saúde pública (KOIFMAN; KOIFMAN, 2003).

A ampla diversidade da possibilidade de uso dos agrotóxicos configura-se, por sua vez, em modos de exposição que podem causar danos ambientais e à saúde humana que muitas vezes, são irreversíveis, ou cujas ações mitigatórias podem ser econômica, política ou socialmente inviáveis. “Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), os agrotóxicos são potencialmente tóxicos para outros organismos, incluindo seres humanos, portanto necessitam que sejam descartados apropriadamente e utilizados de maneira segura” (WHO, 2012).

Hoje, 434 ingredientes ativos e 2.400 formulações de agrotóxicos estão registrados nos ministérios da Saúde, da Agricultura (MAPA) e do Meio Ambiente (MMA) e são permitidos. Atualmente, o Brasil é o maior consumidor mundial de agrotóxicos (19% do

mercado global), tendo movimentado no ano de 2010, cerca de US\$ 7,3 bilhões (SINDAG, 2011). No ano seguinte houve um aumento de 16,3% das vendas, alcançando US\$ 8,5 bilhões (SINDAG, 2011). Considerando o mercado nacional, entre o segundo semestre de 2010 e o primeiro semestre de 2011, a venda de agrotóxicos movimentou 936 mil toneladas de produtos, dentre o que é produzido no país e o que é importado (ANVISA, 2012). De 2002 a 2012, o mercado brasileiro de agrotóxicos cresceu 190%. O setor movimentou US\$ 10,5 bilhões em 2013.

Com esse aumento de consumo, prospecta-se também maior exposição humana e ambiental a esses produtos, bem como, dos efeitos tóxicos associados, demandando ações integradas do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e com o suporte de outras áreas da Vigilância em Saúde, para minimizar os riscos. Entretanto, segundo dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o número de técnicos disponíveis para a fiscalização, monitoramento e avaliação dos processos de registro está muito abaixo do necessário, principalmente se comparado com outras agências regulatórias (ANVISA, 2012). Em contrapartida, identificou-se que muitos produtos são registrados e não são comercializados, onerando os técnicos responsáveis do Ministério da Saúde pela avaliação toxicológica para fins de registro. Outro ponto de especial destaque é a não obrigatoriedade de pagamento de taxas para o registro de agrotóxicos no Brasil pelo registrante, diferente do ocorrido em outros países (ANVISA, 2012).

Nesse cenário, a reavaliação toxicológica de agrotóxicos já registrados poderia ficar comprometida pela escassez de recursos humanos e pela grande demanda de trabalho, como as numerosas solicitações de registro de novos produtos. Desse modo, pesquisadores da área de toxicologia vinculados ao setor público, sem conflitos de interesse, podem atuar de maneira complementar, dando suporte para a elaboração de relatórios técnicos. Esses relatórios têm como objetivo subsidiar ações de vigilância sanitária que minimizem os riscos de exposição a esses produtos, a exemplo do que ocorreu durante a reavaliação toxicológica proposta pela ANVISA para 14 ingredientes ativos (ANVISA, 2008). Nesse processo, pesquisadores da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) elaboraram Notas Técnicas para cada ingrediente ativo contendo a revisão da literatura científica e dos dossiês de registro, que levaram, até o momento, ao banimento de agrotóxicos com elevado potencial de toxicidade.

A ecotoxicidade ou potencial de afetar os ecossistemas dos agrotóxicos varia e é dependente das propriedades dos ingredientes ativos e inertes que compõem o produto. Os efeitos do uso de agrotóxicos podem ser agudos (imediatos), subcrônicos (médio prazo) e crônicos (longo prazo). Esses efeitos podem interferir na fisiologia, no comportamento, na expectativa de vida, na reprodução dos organismos, entre outros fatores.

Dependendo de sua toxicidade e do tempo que permanece disponível no meio ambiente, os agrotóxicos podem interferir em processos básicos do ecossistema, tais como a respiração do solo, a ciclagem de nutrientes, a mortalidade de peixes e aves, bem como a redução de suas populações, entre outros efeitos.

Em razão dessa problemática, os agrotóxicos são avaliados previamente à produção, à exportação, à importação, à comercialização e ao uso sendo por lei, obrigatório o registro desses produtos com a avaliação dos órgãos federais responsáveis pelos setores de saúde, meio ambiente e agricultura. Tal avaliação visa identificar potenciais danos pelo uso dessas substâncias, com o objetivo de estabelecer proibições, restrições e recomendações de uso de agrotóxicos, prevenindo e dimensionando os perigos à saúde humana e meio ambiente e com isso minimizar os potenciais riscos.

A proibição de agrotóxicos que provoquem tais danos deve ser feita a partir de informações dos achados científicos e sua relevância para a exposição humana. A relevância dos estudos experimentais que utilizam sistemas *in vitro* ou *in vivo*, se dá a partir da elucidação dos modos de ação tóxica do agrotóxico. A partir disso, verifica-se se o modo de ação também é passível de ocorrer em seres humanos. O modo de ação é definido como uma sequência de eventos e processos-chave iniciados pela interação do agente com a célula, seguida de alterações funcionais e anatômicas, resultando no efeito tóxico (USEPA, 2002).

Entretanto, é preciso considerar que nem sempre as informações disponíveis e possíveis lacunas do conhecimento existentes podem ser preenchidas a tempo de prevenir riscos à saúde humana. Muitos estudos toxicológicos, principalmente os realizados utilizando animais de laboratórios podem durar anos até que sejam concluídos e possam trazer informações sobre a segurança de exposição a uma dada substância. Nesse sentido, estudos de revisão da literatura existente auxiliam na construção do conhecimento científico mostrando-se cruciais para tomadas de decisão pelos órgãos regulatórios que diminuam o risco do aparecimento de efeitos tóxicos decorrentes do uso de agrotóxicos.

## **I.1 Fontes de contaminação e exposição aos agrotóxicos**

A utilização dos agrotóxicos causa danos, muitas vezes irreversíveis, sobre o ambiente, a biodiversidade e os seres humanos, tanto no campo e nas florestas, como nas áreas urbanas (RUPA et al, 1991; RUSIECKI et al, 2009; PIGNATI et al, 2007).

Diferentes grupos populacionais estão expostos aos agravos à saúde provocados pelos agrotóxicos, seja através do trabalho direto com as culturas no campo; da produção, distribuição ou transporte de agrotóxicos; do ambiente, incluindo o do trabalho, contaminado com agrotóxicos (ar, solo e água da chuva); da pulverização através das campanhas de saúde pública para o controle de endemias; da aplicação domissanitária para o controle de vetores ou pragas; e do uso na jardinagem amadora.

O grande volume de agrotóxicos consumido no Brasil é disperso no ambiente, contaminando o ar, o solo, a água, a biota, os alimentos e até o leite materno (ANVISA, 2011a; BASTOS et al, 2011; MARINHO, 2010; PALMA, 2011).

Além disso, o monitoramento de alguns gêneros alimentícios através de programas oficiais ou de estudos científicos mostrou resíduos de agrotóxicos acima dos limites considerados “seguros” a partir dos achados científicos atualizados, como leite, frutas, legumes e verduras, carnes, leite materno (ANVISA, 2011a; BASTOS et al, 2011). O Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos (PARA) da ANVISA, criado no ano de 2001 em parceria com o Instituto Nacional de Controle de Qualidade e Saúde (INCQS) / FIOCRUZ, identificou em 2010 que 28% dos alimentos analisados estavam insatisfatórios, ou seja, continham agrotóxicos não autorizados para a cultura ou acima dos limites máximos de resíduos (LMR) permitidos. O LMR é definido como a quantidade máxima de resíduo de agrotóxico ou afim oficialmente aceita no alimento, em decorrência da aplicação adequada numa fase específica, desde sua produção até o consumo, expressa em mg/kg. O LMR é estabelecido pela ANVISA por meio da avaliação de estudos conduzidos em campo pelos pleiteantes ao registro ou à alteração pós-registro. Neles são analisados os teores de resíduos que permanecem nas culturas após a aplicação dos agrotóxicos, respeitadas as Boas Práticas Agrícolas (BPA) (ANVISA, 2011a).

As amostras insatisfatórias têm grande relevância para a saúde humana e apresentam um risco elevado para o aparecimento de efeitos tóxicos. O somatório de todos os LMR de

cada cultura para as quais o ingrediente ativo de agrotóxico está autorizado é multiplicado pelo consumo de cada um desses alimentos, segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). O resultado final é denominado Ingestão Diária Máxima Teórica (IDMT) de cada agrotóxico (Figura 1). A IDMT, por sua vez, deve ser sempre menor que a Ingestão Diária Aceitável (IDA) para que a exposição esteja dentro do limiar considerado seguro. A IDA é um valor de referência obtido a partir da extrapolação das doses consideradas seguras em estudos experimentais realizados, sejam os aportados pela indústria para a solicitação de registro, ou os publicados em periódicos científicos.

**Fórmula 1:** Fórmula de cálculo da Ingestão Diária Máxima Teórica

$$IDMT = \sum(LMR \times Consumo)$$

Desse modo, quando são encontrados resíduos de agrotóxicos em quantidades acima do LMR, ou não autorizados para aquele alimento, pode haver um impacto na IDA e, conseqüentemente no limiar de segurança, uma vez que não entraram, inicialmente, no cálculo da IDMT. Conseqüentemente, a ingestão de alimentos contaminados pode desencadear efeitos tóxicos para os seres humanos, mesmo que as culturas em questão não sejam, *a priori*, de grande relevância para o consumo nacional.

Além disso, alimentos preparados e misturas industriais, que são mais consumidos nos domicílios urbanos do país, segundo IBGE, não são monitorados quanto aos resíduos de agrotóxicos presentes. Entretanto, esses alimentos que incluem os utilizados para o preparo de sucos, molhos e conservas e no preparo de ração animal de corte e de leite, como a soja, o milho e sementes de algodão, apresentam grande probabilidade de contaminação, considerando o uso disseminado de agrotóxicos nessas culturas (EMBRAPA, 2005; EMBRAPA, 2009; MAPA, 2012). Dessa maneira, o desconhecimento de todo o perfil de contaminação dos alimentos consumidos no Brasil, podem impactar a segurança e soberania alimentar e nutricional, além de inferirem sobre a possibilidade de adoção de práticas

agrícolas inadequadas e que, portanto, representam um risco à saúde dos trabalhadores e trabalhadoras, e do ambiente das regiões produtoras de gêneros alimentícios.

Esse cenário representa um grande desafio aos órgãos de governo responsáveis pela regulação dos agrotóxicos no Brasil de modo a minimizar os impactos decorrentes desse modelo produtivo.

## **I.2 Regulação de agrotóxicos**

Segundo a legislação brasileira (BRASIL, 1989), os agrotóxicos são registrados pelo MAPA, que avalia a sua eficácia agrônômica, porém com a anuência do MMA e da ANVISA que opinam, respectivamente, sobre os efeitos sobre o ambiente e a saúde humana (BRASIL, 1989). Diferentemente dos medicamentos de uso humano, que tem o seu registro revisado a cada cinco anos, e de outros países que revisam o registro de agrotóxicos periodicamente, no Brasil os agrotóxicos tem o seu registro *ad eternum* (BRASIL, 1989). O registro só é reavaliado quando a eficácia agrônômica ou os efeitos ambientais e sobre a saúde humana são questionados à luz do conhecimento atualizado.

Dentre os efeitos que levaram à proibição do registro dos agrotóxicos no Brasil estão: mutagênese, carcinogênese, desregulação endócrina e toxicidade reprodutiva (ANVISA,2010a; ANVISA,2010b, ANVISA,2011b) que são considerados como impeditivos de registro no Brasil.

A avaliação toxicológica dos agrotóxicos é realizada a partir da análise dos estudos aportados pelo registrante, que incluem resultados sobre a toxicidade aguda, por diferentes vias (*e.g.* oral, dérmica e inalatória) e crônica, como efeitos sobre a reprodução e o desenvolvimento pré-natal. Também são incluídos os testes de mutação reversa em bactérias, de micronúcleo em eritrócitos de mamíferos e carcinogenicidade em roedores que avaliam o potencial genotóxico e de indução de tumores malignos. Esses resultados, para a sua devida avaliação, devem conter informações detalhadas sobre as doses utilizadas e as condições de realização dos estudos, assim como todos os desfechos avaliados (BRASIL, 2002).

A reavaliação toxicológica, realizada na fase pós-registro, leva em consideração novos estudos que podem ter sido aportados pelo registrante e relatos de intoxicação. Além disso,

também são incluídos os achados obtidos de estudos científicos de grupos de pesquisa renomados, que são de crucial importância para a identificação e a compreensão dos efeitos decorrentes da exposição aos agrotóxicos. Esses estudos podem utilizar sistemas *in vitro* e animais de laboratório ou estudos epidemiológicos para averiguar a possibilidade de aparecimento de efeitos sobre a saúde humana que indiquem a proibição do registro.

No Brasil, segundo a lei 7.802 de 1989, para alguns efeitos sobre a saúde humana, leva-se em consideração a abordagem da identificação do dano (ou perigo). Nos casos em que o agrotóxico estiver associado a efeitos mutagênicos, carcinogênicos, teratogênicos, sobre o sistema reprodutivo e hormonal, o registro no Brasil é proibido, sem a necessidade de proceder com as demais etapas da avaliação do risco.

A avaliação do risco é a caracterização científica sistemática dos potenciais efeitos adversos após a exposição humana a agentes ou situações perigosas e, resumidamente, divide-se em quatro etapas: identificação do dano, avaliação da relação dose-efeito, avaliação da exposição e caracterização do risco (Quadro1) (FEDERAL INSTITUTE FOR RISK ASSESSMENT, 2010) e fornece informações fundamentais sobre a natureza, magnitude e probabilidade de ocorrência de riscos de modo a fundamentar decisões (USEPA, 2002). A avaliação do risco é aplicada em diversos países e, até os dias de hoje, utiliza como base os estudos realizados a partir da exposição a um único composto. Esse processo, portanto, não avalia a realidade da exposição humana, caracterizada pelo contato a mais de uma substância química, outros potenciais agravos à saúde e demais contextos de vulnerabilidade.

**Quadro 1: Etapas da avaliação do risco**

<b>Etapas</b>	<b>Descrição</b>
<b>Identificação do dano</b>	Identificação, caracterização e quantificação dos efeitos (neurotoxicidade, mutagenicidade, carcinogenicidade) decorrentes da exposição ao agente a partir de estudos <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> , ecológicos e epidemiológicos.
<b>Avaliação da relação dose-efeito</b>	Avaliação quali-quantitativa dos efeitos identificados estabelecendo a relação entre a dose e o efeito e considerando o formato e a inclinação da curva dose-resposta. Pode incluir o cálculo do nível de dose em que não foi observado o efeito (NOAEL) para os parâmetros, espécies e vias de exposição estudadas, de modo a determinar o limiar de segurança e a dose segura para a exposição humana (e.g. IDA)
<b>Avaliação da exposição</b>	Avalia a ocorrência dos efeitos e das suas respectivas doses tóxicas ou seguras de acordo com: populações expostas (consumidores, usuários, pessoas doentes, grávidas, crianças); prevalência do agente (tipos de produtos a base do agente de risco); dados de consumo de alimentos e outras informações sobre a frequência de exposição; hábitos alimentares; informação qualitativa e quantitativa sobre ocorrência de um agente e /ou a concentração de resíduos nos alimentos ou outros produtos.
<b>Caracterização do risco</b>	Caracteriza os efeitos obtidos a partir das informações levantadas nas etapas anteriores: descrição da população afetada ou segmento da população; probabilidade, frequência e duração dos efeitos; 3) a avaliação do tipo, gravidade e reversibilidade dos efeitos; evidência empírica de uma relação causal; tipo e a qualidade dos dados disponíveis bem como a variabilidade e incertezas.

Fonte: FEDERAL INSTITUTE FOR RISK ASSESSMENT, 2010



A mesma abordagem da lei brasileira de 1989 de identificação do dano foi acrescentada recentemente na Regulação Europeia N° 1107 de 2009 onde é preconizado que o agrotóxico não tenha sua comercialização permitida na Europa, quando for identificado o potencial de causar efeitos mutagênicos, carcinogênicos, toxicidade sobre o sistema reprodutivo e desregulação endócrina (COMUNIDADE EUROPEIA, 2009).

Por outro lado, alguns dos efeitos proibitivos de registro podem ser causados por agrotóxicos amplamente utilizados no Brasil. Isso pode ocorrer porque muitos foram registrados décadas atrás, quando as metodologias científicas eram pouco avançadas, principalmente no que se refere aos efeitos detectáveis a nível genômico ou molecular, como os moduladores de receptores e reguladores celulares, comuns nos efeitos mutagênicos, carcinogênicos, imunotóxicos e de desregulação endócrina.

O uso indiscriminado e irresponsável de agrotóxico vem colocando uma população maior de trabalhadores rurais ao risco. Koifman e Koifman (2003) demonstraram que em alguns estados brasileiros há uma correlação entre o consumo de agrotóxicos e manifestações endócrinas na população exposta, com efeitos diretos no aparecimento de infertilidade, câncer do testículo, câncer de mama, câncer de próstata e de ovário.

Com o intuito de identificar os efeitos tóxicos decorrentes do uso desses produtos sobre a saúde humana e considerando os achados científicos recentes, dados de monitoramento de resíduos e decisões tomadas em outros países a ANVISA, desde o ano 2000, vem realizando a reavaliação toxicológica de diversos agrotóxicos (ANVISA, 2008).

### **I.3 Arsênico e Metano Arseniato Ácido Monossódico ( MSMA )**

#### **I.3.1 Arsênico**

O arsênico é um elemento metalóide que tem número atômico 33 com massa atômica de 74,92. Elemento químico venenoso, mortal, existente nas formas amarela, preta e cinza. Seus compostos são usados em agrotóxicos, inseticidas e herbicidas. Há três principais grupos de compostos arsenicais: compostos arsenicais inorgânicos e orgânicos e gás arsênico.

A exposição humana ao arsênico se dá através por ingestão da comida ou água contaminada. A exposição na dieta é baixa onde são encontrados baixos níveis de arsênico orgânico e inorgânico. A exposição ocupacional se dá principalmente pela inalação das partículas contaminadas de arsênico, mas também pode ocorrer a ingestão ou exposição dérmica (ED).

A sua toxicidade depende do estado de oxirredução (trivalente ou pentavalente) e dos níveis de metilação (monometil, dimetil e trimetil) que estão presentes durante o processo de metabolismo nos mamíferos. (WATANABE; HIRANO, 2012). As formas trivalentes podem ser mais tóxicas que as formas pentavalentes. As formas pentavalentes competem em determinadas reações enzimáticas como substratos com os grupos fosfatos durante o processo de fosforilação oxidativa ocorrendo um bloqueio da síntese da adenosina trifosfato (ATP). As formas trivalentes apresentam uma grande afinidade para os grupos sulfidrilo de proteínas e enzimas, causando inibição de uma grande variedade de processos oxidativos intracelulares. (APOSHIAN et al, 2003)

Os arsenicais inorgânicos mais tóxicos são o  $\text{As}^{\text{V}}$  (arsenato) e  $\text{As}^{\text{III}}$  (arsenito) e os orgânicos são o ácido monometilarsênico (MMA) e o ácido dimetilarsênico (DMA).

Muitos dos compostos de arsênico inorgânico são prontamente absorvidos após a exposição oral e menos absorvido após a inalação e contato com a pele. (USEPA, 2007).

Mais de 90 % do arsênico ingerido é absorvido pelo intestino e excretado pelos rins. O arsênico é metabolizado principalmente pelo fígado como arsênico inorgânico sendo convertido em monometil e dimetilarsenical pelo arsenicometiltransferase (TOKAR et al., 2012 ).

#### Efeitos agudos do arsênico:

A exposição de minutos a horas de altas doses de arsênico desencadeiam sinais e sintomas gastrointestinais que incluem náuseas, vômitos, diarréias e dor abdominal. Derrame capilar difuso e perda gastrointestinal de líquidos podem causar hipotensão, choque e morte. A toxicidade cardiopulmonar inclui cardiomiopatia congestiva, edema pulmonar cardiogênico e arritmias ventriculares. Os efeitos sobre o Sistema Nervoso Central (SNC) incluem delírio, encefalopatia e coma e podem ocorrer nos primeiros dias de intoxicação (KATZUNG et al, 2014)

### Efeitos crônicos do arsênico:

Efeitos crônicos resultam em sinais e sintomas multissistêmicos. Os efeitos não carcinogênicos variam de acordo com a dose e com a tolerância individual. Sintomas como fadiga, perda de peso e fraqueza podem estar presentes assim como anemia, queixas, gastrointestinais inespecíficas e neuropatia periférica sensoria motora. As alterações cutâneas normalmente se desenvolvem anos após a exposição. Também pode ocorrer doença vascular periférica e hipertensão porta não cirrótica. (KATZUNG et al., 2014).

A longa exposição ao arsênico aumenta a incidência do câncer de pele e outros (CHEN et al., 1992), além de neuropatias periféricas (MEJIA et al., 1997) e diabetes (LAI et al., 1994). Estudos analisaram os efeitos tóxicos do arsênico sobre o cérebro (CHAUDHURI et al, 1999; TRIPATHI et al., 1997).

O ácido desoxirribonucléico (DNA) é um alvo celular crítico dos processos de oxidação mediados por vários agentes químicos e físicos, tendo efeitos biológicos chaves como letalidade celular, mutagênese, carcinogênese e envelhecimento (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2007).

O arsênico também forma complexos com enzimas inibidoras do ATP, alterando o metabolismo do corpo podendo causar desregulação endócrina.

## **I. 3.2 MSMA**

O MSMA é um arsênico orgânico pentavalente usado na agricultura como herbicida, inseticida, desfolhante e esterilizante do solo. Existem nove diferentes produtos à base de MSMA registrados no Brasil, utilizados no combate a ervas daninhas em culturas como algodão, cana, citrícios e café.

### **Caracterização Química do MSMA**

Ingrediente ativo ou nome comum: MSMA

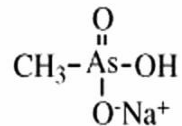
Nº CAS: 2163-80-6

Nome químico: sodium hydrogen methylarsonate

Grupo químico: Organoarsênico

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

Fórmula estrutural:



O princípio ativo MSMA é classificado pela Portaria Normativa do Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA), nº84, de 15 de outubro de 1996, como “muito perigoso”, quanto ao potencial de periculosidade ambiental.

A ANVISA fez uma nota técnica em 2002 para a reavaliação toxicológica do ingrediente ativo MSMA e sendo ele um arsênico orgânico, uma pequena exposição já pode causar risco a saúde humana. Após 2002, muitos estudos já foram feitos e novas evidências apontam a necessidade de uma nova reavaliação desse ingrediente ativo no Brasil. O MSMA apresenta potencial de efeitos tóxicos crônicos que, segundo a lei brasileira, podem levar a maiores restrições do uso ou indicar a proibição do seu consumo no Brasil, principalmente por conta da possibilidade de degradação em metabólitos mais tóxicos.

Em 2011, a EPA reregistrou o MSMA para uso em culturas de algodão, no entanto, decidiu cancelar o seu uso nos campos de golfe, estradas (USEPA, 2013).

## **II. OBJETIVOS**

### **II.1 Objetivo Geral**

Realizar revisão bibliográfica da literatura científica relacionada ao ingrediente ativo MSMA, que contenha dados relevantes dos efeitos tóxicos decorrentes da sua exposição sobre a saúde humana e seja aplicável à revisão do registro de agrotóxicos no Brasil.

### **II.2 Objetivos específicos**

- a) categorizar os estudos encontrados de acordo com o enfoque dado: (i) uso agrônomico; (ii) desenvolvimento de metodologia analítica; (iii) monitoramento de resíduos; (iv) identificação de metabólitos/degradação; (v) toxicidade; (vi) outros;
- b) identificar os principais metabólitos e produtos de degradação do agrotóxico e sua relevância toxicológica a partir da revisão bibliográfica
- c) identificar os estudos publicados que avaliaram a toxicidade decorrente da exposição ao MSMA e seus metabólitos.
- d) categorizar os estudos em dois grupos, de acordo com os desfechos analisados: efeitos considerados proibitivos de registro; ou outros efeitos.
- e) sub-categorizar os estudos de toxicidade de acordo com os resultados encontrados: (i) toxicidade; (ii) ausência de toxicidade; (iii) inconclusivo quanto à toxicidade.
- f) identificar o modo de ação tóxica para os principais efeitos encontrados e a relevância para a saúde humana.
- g) Avaliar a exposição humana ao EPI.

### III. METODOLOGIA

#### III. 1 Levantamento bibliográfico

A estratégia de busca adotada identificou estudos *in vivo* e *in vitro*, ecológicos e epidemiológicos que avaliaram a toxicidade do agrotóxico investigado.

As buscas foram realizadas nas bases de dados: Periódicos Capes, Medline, Scielo e Bireme utilizando como palavra-chave o nome do ingrediente ativo de agrotóxico MSMA e sinônimos, sem limite de data de publicação. Além disso, foi utilizado a busca através do MeSH Terms usando a plataforma do pubmed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> e clicando em “advanced” depois “builder” “mesh terms” usando o termo MSMA.

Usando o termo “MSMA” foram encontrados 744 artigos, mas como o objetivo do estudo era o princípio ativo do agrotóxico, foi realizado uma triagem e foram elegíveis 44 artigos para a categorização dos estudos.

#### III. 2 Categorização dos estudos

Todos os estudos encontrados foram categorizados de acordo com o enfoque geral do artigo, ou seja: (i) uso agrônômico; (ii) identificação de metabólitos e produtos de degradação ambiental; (iii) avaliação da toxicidade; (vi) outros; nesse último grupo poderiam ser incluídos estudos que não se enquadraram nas categorias anteriores. Um mesmo estudo poderia ter alocado em mais de uma categoria, devendo ser, nesse caso, sinalizado e uma pequena justificativa anexada.

Os estudos que abordarem apenas o uso pela agronomia serão arquivados e podem ser utilizados *a posteriori* para subsidiar discussões quanto à indução de resistência de pragas.

A categoria “identificação de metabólitos e produtos de degradação ambiental” permitirá identificar metabólitos e produtos que possam ter relevância toxicológica. Os produtos identificados serão utilizados como palavras-chave para a busca de estudos que avaliem a sua toxicidade.

Os estudos que avaliaram a toxicidade dos agrotóxicos (ou de seus metabólitos e produtos de degradação) foram, por sua vez, novamente subdivididos em duas grandes categorias, de acordo com os desfechos analisados. A primeira incluiu os efeitos considerados proibitivos de registro, *i.e.* mutagenicidade, carcinogenicidade, toxicidade reprodutiva, desregulação endócrina ou

teratogenicidade. A segunda incluirá os demais efeitos, como neurotoxicidade, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e outros.

Em sequência, os achados foram definidos de acordo com os resultados encontrados, *i.e.* se foi encontrada (i) toxicidade; (ii) ausência de toxicidade; (iii) inconclusivo quanto à toxicidade.

### **III. 3 Critérios de inclusão/exclusão/seleção dos estudos**

A partir da busca realizada, foram selecionados os artigos publicados nos idiomas português, inglês, espanhol, italiano e alemão. Os artigos publicados nos demais idiomas foram avaliados apenas através do resumo em inglês. Os artigos que não tiverem resumos disponíveis foram relacionados, mas não foi possível avaliar os resultados.

Outro critério importante para a seleção dos estudos refere-se à declaração ou identificação de conflitos de interesse. Não necessariamente os estudos realizados pelas empresas fabricantes ou detentoras do registro foram excluídos, mas os resultados foram avaliados para a identificação de possíveis vieses.

### **III. 4 Identificação dos efeitos tóxicos associados aos agrotóxicos**

Os estudos categorizados de acordo com o critério legal para proibição do registro foram avaliados para verificar se foi encontrada (i) toxicidade; (ii) ausência de toxicidade; (iii) inconclusivo quanto à toxicidade. Posteriormente os estudos que apresentaram toxicidade associada ao agrotóxico, terão seus desenhos experimentais (incluindo período, duração e via de exposição, espécie/tecido, célula utilizada), desfechos e, quando possível, modos de ação avaliados, de modo a identificar a relevância para a exposição humana. Quando esses efeitos forem considerados relevantes proceder-se-á com a *identificação do dano*, abordagem da legislação vigente para a indicação de proibição do registro dos agrotóxicos avaliados.

Os estudos categorizados como “demais efeitos” foram igualmente avaliados quanto aos resultados encontrados, (toxicidade, ausência de toxicidade, inconclusivo quanto à toxicidade). Esses estudos também tiveram seus desenhos experimentais (incluindo período, duração e via de exposição, espécie/tecido, célula utilizada), desfechos e, quando possível, modos de ação avaliados, de modo a identificar a relevância para a exposição humana. Quando esses efeitos foram

considerados relevantes procedeu-se com a avaliação do risco, incluindo a avaliação da relação dose-resposta e a identificação do maior nível de dose onde não foram observados efeitos adversos (NOAEL) nos estudos avaliados. Para o cálculo da dose de referência, aquela que determina o limite da exposição humana, foi utilizado a maior dose encontrada nos estudos avaliados e para as vias de maior relevância para a exposição aos agrotóxicos: inalatória, oral ou dérmica.

#### **III.4.1 Interação dos efeitos tóxicos**

Embora os efeitos imunotóxicos não estejam na legislação brasileira como indicativos de proibição de registro, eles foram avaliados com especial atenção de modo a identificar efeitos supressores ou estimulantes do sistema imunológico. Esses efeitos foram confrontados, por exemplo, com os efeitos mutagênicos e carcinogênicos que podem ser potencializados em condições de imunossupressão.

Da mesma maneira, outras interações foram avaliadas, como efeitos sobre o sistema endócrino, imunológico e nervoso, que são intrinsecamente interregulados através de um sistema de regulação integrado.

A verificação desses tipos de interações dá maior robustez às conclusões dos relatórios e indicações sobre a reavaliação do registro.

#### **III.4.2 Tipos de estudos encontrados**

Os estudos realizados com animais selvagens, apesar de, *a priori*, serem mais relevantes para a avaliação dos impactos ambientais, podem indicar efeitos semelhantes sobre os seres humanos, e, assim, podem ser usados para corroborar outros achados.

Deve-se destacar também a importância dos estudos realizados com populações humanas expostas que, em geral, avaliam os efeitos decorrentes de exposição a misturas de agrotóxicos. Embora essa exposição seja importante, e a que melhor traduz a realidade da exposição humana, esses estudos, em geral, são negligenciados na reavaliação toxicológica de agrotóxicos e acabam por contribuir pouco para as conclusões sobre a indicação de manutenção/proibição do registro.



Esses estudos foram avaliados em conjunto com outros que utilizaram os agrotóxicos isoladamente, de modo a corroborar e dar maior peso às evidências dos trabalhos realizados a partir da exposição isolada e controlada.

## **IV. RESULTADOS**

### **IV.1.Publicações relacionadas ao MSMA**

A partir da utilização da palavra-chave MSMA em diversas bases de dados conforme preconizado na metodologia proposta como Scielo, Pubmed e Bireme foram encontrados artigos que foram classificados de acordo com o enfoque: uso agrônômico, toxicidade e metabólitos e produtos de degradação. Não foram encontrados artigos sobre o desenvolvimento de metodologia analítica e monitoramento de resíduos em diferentes matrizes.

No entanto, também foram utilizadas outras fontes como documentos de autoridades regulatórias nacionais e internacionais ATSDR, ANVISA, EPA, IPCS, IARC dentre outros.

Os artigos foram classificados também de acordo com a origem do país e a instituição de filiação dos autores, como universidade, órgão público e indústria, sendo que a maioria era proveniente de universidades, seguida de órgão público e indústria.

### **IV. 2 Avaliação da exposição ao MSMA**

A partir dos artigos selecionados foi possível identificar algumas das possíveis fontes de exposição ao herbicida MSMA, como: ambiente, alimentos, ocupação e acidental.

Morrissey e colaboradores (2007) estudaram a acumulação do arsênico nos besouros e pássaros florestais. O MSMA era aplicado para diminuir a infestação de besouros em pinheiros sendo na época amplamente usado no Canadá e EUA. Nesse estudo os autores avaliaram a biodisponibilidade e exposição de pássaros ao MSMA em decorrência da ingestão de besouros contaminados. Amostras de besouro das árvores tratadas com MSMA apresentaram apenas traços de arsênico inorgânico e DMA (menos de 1%) e de outras espécies (formas) de arsênico, mas principalmente o MMA. Muitas larvas de besouros podem sobreviver ao tratamento de MSMA e acumular uma alta taxa de concentração, tendo um potencial impacto sobre os ecossistemas, uma vez que predadores insetívoros podem manifestar efeitos tóxicos (MORRISEY et al, 2007).

Outro uso bastante intenso refere-se a aplicação do MSMA em campos de golfe. O estudo de Feng et al (2005) avaliou o transporte e a transformação do arsênico associado a aplicação de MSMA no campo de golfe. O uso de MSMA é prática comum na Florida até os anos 2000, onde cerca de 96% dos campos de golfe utilizavam esse herbicida 2 a 3 vezes por ano (CHEN et al,

2008). A partir da análise de diferentes tipos de substratos comuns em campos de golfe (areia, areia recoberta naturalmente e turfa) foram encontradas diferentes espécies de compostos arsenicais, sendo que a composição do substrato pode afetar significativamente a retenção do arsênico no solo e especiação do arsênico na água percolada (FENG et al, 2005).

Nesse estudo foi possível identificar a co-ocorrência de quatro espécies de arsênico,  $As^V$ ,  $As^{III}$ , MMA e DMA na água percolada, ou seja, naquela que se move de forma descendente para regiões profundas do solo (FENG et al, 2005).

A composição do substrato influenciou significativamente a mobilidade do arsênico e a transformação das espécies arsenicais na água percolada. Em comparação a areia não revestida e a areia e turfa não revestida, a areia e turfa revestida naturalmente mostrou uma maior capacidade de impedir o arsênico da lixiviação na água percolada o que faz os revestimentos de areia com argila reduzirem a lixiviação do arsênico (FENG et al, 2005).

Em condições de laboratório outros autores corroboraram que a transformação do MSMA em diferentes espécies arsenicais pode ocorrer (CHEN et al, 2008; PICHLER et al, 2008)

Desse modo, a contaminação do solo e dos lençóis freáticos é possível de ocorrer nos locais de aplicação do MSMA, formando inclusive espécies com elevado potencial tóxico.

Os alimentos também são potenciais fontes de exposição humana ao MSMA e seus derivados, seja através do uso direto sobre as plantações ou indireta através do consumo de pasto e água contaminada, podendo passar para a carne e leite animal.

Shariatpanahi e Anderson (1984), em um estudo realizado no Irã, avaliaram a distribuição e toxicidade do MSMA após a administração oral desse herbicida nas ovelhas e cabras leiteiras. Foi administrada uma dose de 10 mg /kg por via oral do herbicida MSMA nesses animais e o arsênico oriundo do MSMA foi rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal e distribuído no corpo atingindo os tecidos. Aproximadamente 90% do arsênico foi excretado na urina em 120 horas e pequenas quantidades foram também recuperadas nas fezes. A acumulação do arsênico nos tecidos foi baixa e a excreção urinária foi a rota de eliminação mais importante. As concentrações do arsênico no leite foram baixas em níveis comparáveis aos controles, o que indica que o arsênico não é excretado no leite em níveis significativos. A absorção, distribuição e as constantes da taxa de eliminação total para as duas espécies de animais estudados foram estatisticamente diferentes ao nível de confiança de 0,95, que indica que não existem diferenças no metabolismo aparentemente MSMA de ovelhas e cabras.

A ED também é considerada relevante, principalmente em pessoas que trabalharam diretamente na aplicação do MSMA ou em regiões próximas.

Mohammad e Hughes (1994) estudaram a absorção percutânea in vitro do MSMA e DMSA em fêmeas de camundongos B6C3F1. O MSMA e DSMA exibiram absorção cutânea semelhante a partir de diferentes veículos, sendo que a ordem de classificação de absorção foi solução aquosa > composto sólido > solo. O grau de ionização dos compostos não pareceu afetar a sua absorção pela pele, como ambas as formas monobásicas e dibásicas penetraram na pele do rato para a mesma extensão de veículos aquosos. Uma alteração no volume aquoso (20, 100, e 250 µl) não alterou significativamente a absorção total de produtos químicos. No entanto, os volumes maiores prolongaram significativamente o tempo necessário para atingir as taxas de permeação máximas. A maior parte da dose absorvida (53% ou mais elevado) permaneceu na pele de ambos os produtos químicos. Uma fração constante da dose aplicada (12,4%) foi absorvida a partir de veículos aquosos ao longo de todo o intervalo de dosagem. A absorção de produtos químicos foi muito baixo (<0,5% da dose) de solo. Mesmo a curto prazo (1 h) a exposição cutânea a uma solução aquosa contendo MSMA resultou na penetração (0,66% da dose) deste produto químico. Assim, os veículos de exposição tem um papel importante na absorção cutânea in vitro de MSMA e DSMA na pele do camundongo, com soluções aquosas proporcionando uma maior absorção.

A exposição ocupacional foi avaliada em estudo realizado no Brasil. Momesso e Machado Neto (2003) estudaram os efeitos do período e volume de aplicação na segurança dos tratoristas aplicando herbicidas na cultura de cana-de-açúcar (*Saccharum spp*). O objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos do período e volume de aplicação na segurança da atividade de tratoristas aplicadores de herbicidas na cultura de cana- de- açúcar. A aplicação deu-se com pulverizador de barra montado em trator, mas a eficiência do equipamento de proteção individual (EPIs) e de uma cabina acoplada ao trator também foi avaliada no estudo (MOMESSO; MACHADO NETO, 2003).

Nesse estudo, as EDs de tratoristas que aplicam herbicidas na cultura de cana-de-açúcar foram quantificadas na área agrícola da Fazenda Santa Isabel, município de Jaboticabal-SP, nos meses de abril e maio de 2001. Para a coleta das amostras foram utilizados nas avaliações das exposições do corpo dos tratoristas foram macacões de tecido de algodão com capuz, luvas de algodão e absorventes higiênicos femininos afixados sobre máscaras semifaciais descartáveis, para quantificar a exposição na face, e na parte mediana do "peito" dos pés, para quantificar a exposição dos pés. As EDs das faces e dos pés foram estimadas por extrapolação da área dos absorventes para as

respectivas áreas dessas partes do corpo. Nesse estudo a absorção de diferentes agrotóxicos foi avaliada, sendo que o MSMA foi o que teve uma das menores margens de segurança, ou seja, a razão entre a dose considerada segura e a quantidade utilizada pelo tratorista em condições normais de aplicação. Para o MSMA, foi mostrado que todos os equipamentos de segurança testados protegeram apenas 48% a mais do que na ausência destes.

Mesmo dentro da cabine do trator, o trabalhador não está totalmente protegido, em outro estudo, com diversos agrotóxicos, foram observados valores de 85,5 a 94,9% de proteção quando comparados a exposição dérmica potencial (EDP), ou seja, aquela sem nenhuma medida de proteção. Esses valores são considerados preocupantes, uma vez que um tratorista aplica centenas ou milhares de litros diários (OLIVEIRA, 2000).

Outro estudo reforça que mesmo outros acessórios mais modernos, não protegem totalmente o trabalhador, pois o acessório denominado Cabkit, composto por estrutura metálica e vidros afixados em torno da capota original do trator, reduziu 67% a EDP dos tratoristas que aplicam agrotóxicos com o pulverizador de pistolas em cultura de citros (LAPUENTE, 1996).

### **IV. 3 Identificação dos efeitos tóxicos associados aos agrotóxicos**

Os estudos apresentados nessa sessão serão divididos entre efeitos agudos e efeitos de doses repetidas (subagudos, subcrônicos e crônicos). Os primeiros são aqueles que se manifestam após a exposição única a um agente e os demais aqueles que decorrem da exposição repetida.

#### **IV.3.1 Efeitos agudos decorrentes da exposição ao MSMA**

A toxicidade aguda do ingrediente ativo MSMA foi avaliada com base nos dados disponíveis em relatórios de agências ou institutos internacionais como a EPA e o IPCS bem como nos estudos encaminhados a ANVISA com o intuito de suportar o registro dos produtos técnicos e formulados à base desse ingrediente ativo.

A maior parte dos estudos foi conduzida em duas espécies, em ratos de várias linhagens através da exposição pelas vias oral, inalatória e dérmica e em coelhos pela via dérmica.

A tabela a seguir descreve os estudos sobre a toxicidade aguda do ingrediente ativo MSMA.

**Tabela 1: Resultados dos estudos de toxicidade aguda após a exposição ao MSMA**

<b>Espécie</b>	<b>Linhagem</b>	<b>Via</b>	<b>DL 50 ( mg/ kg )</b>
Rato	Charles River	Oral	Macho e fêmea 1359 (1093- 1691)
Rato	Wistar Hannover	Oral	Fêmea 500
Rato	Albino	Oral	Fêmea 780 ± 123
Rato	Sprague Dawley	Oral	Macho e fêmea 2833 (2518-3188)
Rato	-	Oral	1264
Rato	-	Oral	Macho – 3184 Fêmea - 2499 Macho e fêmea – 2833
Rato	-	Oral	Macho 1105
Rato	-	Oral	Macho 1059
Rato recém desmamado	-	Oral	1746
Rato	Wistar	Dérmica	>4000
Rato	-	Dérmica	>2000
Rato	Wistar Hannover	Dérmica	Macho e fêmea >4000
Rato	Albino	Dérmica	Fêmea > 3000
Coelhos	New Zealand	Dérmica	Macho e fêmea 11.892 (8.409 -16.818)
Rato	Wistar	Inalatória (4 horas)	Macho e fêmea >2,08
Rato	Sprague Dawley	Inalatória (1 hora)	>10,82
Rato	Sprague Dawley	Inalatória (4 horas)	Macho e fêmea 2,20 (2,09-2,32)

Fonte: ANVISA, 2002

Os estudos agudos mostraram que o ingrediente ativo MSMA provocou moderada toxicidade pela via oral, sendo que as principais alterações observadas foram: diarreia, postura corcunda, piloereção, decréscimo de atividade motora, incontinência urinária, fígado e pulmões hemorrágicos (ANVISA, 2002). Nos testes de toxicidade dérmica todos os animais exibiram apatia e pela via inalatória os sintomas apresentados foram secreção ocular, incrustação periocular, postura curvada, hipoatividade, diarreia, 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 (ANVISA, 2002). A partir desses estudos a ANVISA classificou o MSMA como classe II – altamente tóxico (ANVISA, 2002).

Estudos posteriores a reavaliação toxicológica conduzida pela ANVISA em 2002, apresentaram novos achados preocupantes.

Dantas e colaboradores (2012) estudaram a intoxicação aguda por MSMA em bovinos. O trabalho estudou a intoxicação acidental por arsênico em um lote de 24 vacas Girolando, as quais tiveram acesso a pasto pulverizado com herbicida contendo arsênico orgânico MSMA, aproximadamente, 1 hora após a aplicação do produto. O período de exposição das vacas no piquete pulverizado foi de 10 horas, quando então foram encaminhadas para a sala de ordenha e os 24 animais do lote exposto apresentavam diarreia líquida e fétida, além de queda na produção de leite de 15L para 3L/ animal, apatia, anorexia, sialorréia, tremores musculares e desidratação. No decorrer do dia, essas vacas permaneciam em decúbito esternal por período prolongado e com intensa vocalização. Após a ordenha, as vacas foram levadas a um piquete não pulverizado com o herbicida. Ao longo dos 15 dias subsequentes à intoxicação, 58,33% (14/24) dos animais do lote morreram. O primeiro óbito ocorreu 34 horas após a exposição ao pasto contaminado e 64,28% (9/14) dos óbitos, até o sexto dia. A última das 14 vacas morreu 21 dias após a exposição ao herbicida. Não foram observadas anormalidades nos animais da propriedade que não tiveram acesso ao piquete pulverizado. Foram necropsiados na fazenda dois animais dos catorze que morreram e os principais achados macroscópicos foram úlceras abomasais e congestão renal. No exame microscópico as principais lesões observadas foram abomastite e omastite necro-hemorrágica multifocal acentuada e nos rins, necrose tubular difusa. As concentrações médias de arsênico em vacas com sinais clínicos foram  $1,19 \pm 0,40$ ,  $10,52 \pm 2,16$  e  $76,06 \pm 48,37$  ppm no sangue, leite e fezes, respectivamente. Os níveis de arsênico encontrados em dois animais necropsiados foram 25,58 e 23,85 ppm em fígado, e 28,71 e 35,94 ppm em rins, respectivamente. No feto de uma vaca

necropsiada, os níveis de arsênico mensurados no fígado e rim foram 9,0 e 8,92 ppm, respectivamente. A concentração de arsênico no capim do piquete pulverizado foi 111,58 ppm. No Brasil, o uso MSMA na composição de agrotóxicos e herbicidas é permitido somente para uso agrícola, mas não pecuário. A utilização desse ou de outros produtos à base de arsênico na pecuária pode causar altos índices de mortalidade no rebanho, além de diminuição da produção e contaminação de produtos de origem animal.

Os autores Cox e Orledge (2011), no estudo de casos do envenenamento de sete adolescentes com MSMA no Mississipi, EUA, que fritaram o peixe em óleo que consideravam de cozinha mas na realidade era o agrotóxico MSMA resultando numa intoxicação aguda cujo sintoma principal foi gastrointestinal. Observou-se também um aumento nas transaminases.

Majlesa et al (2009) e Schwartz et al (2010) relataram dois estudos de caso sendo que o primeiro foi em adulto e o outro em um jovem sendo que em ambos os principais sintomas agudos foram os gastrointestinais, como o vômito e dor abdominal sendo a urina a principal via de eliminação corroborando com Cox e Orledge.

Os dados foram obtidos a partir da exposição ao MSMA, mas outros estudos, dignos de nota, foram realizados a partir da exposição a misturas de MSMA com outros agrotóxicos.

Botelho e colaboradores (2009) estudaram a toxicidade aguda de herbicidas a Tilápia (*Oreochromis niloticus*). Eles avaliaram a sensibilidade de alevinos de *Oreochromis niloticus* a diversos herbicidas. Foram realizados dois ensaios sendo que no primeiro foram avaliadas concentrações de atrazina visando a determinação da concentração letal que causa a morte de 50% da população exposta a substância tóxica (LC 50), com isso a avaliação da toxicidade aguda e no segundo a sensibilidade as mesclas dos herbicidas alachlor e atrazina; diuron e MSMA; paraquat, 2,4-D e picloram; avaliação da incidência de morte após 96 horas após a exposição do produto. No primeiro ensaio foi evidenciado um elevado declínio na sobrevivência dos alevinos no herbicida atrazina. No segundo a mistura alachlor-atrazina promoveu maior efeito de mortalidade sobre os alevinos de tilápia. Com 72 horas de exposição a escala de intoxicação evidenciou redução nos números de indivíduos de aproximadamente 17,4% para os produtos paraquat-2,4-D-picloram e diuron-MSMA e de 100% para alachlor-atrazina.

Naqvi e colaboradores (1987) estudaram a resposta a mortalidade e valores de LC 50 para o lagostim jovem e adulto, *Procambarus clarkii* exposto ao Thiodan (inseticida ciclodieno), Treflan, MSMA, Oust (herbicidas) e Cutrine-Plus (algicida).



A toxicidade de três herbicidas (Treflan, MSMA e Oust), um algicida (Citrine-plus) e um inseticida (Thiodan) para jovens (3-3,4 cm) e adultos (9- 10 cm) de lagostim *Procambarus clarkii* foram determinados após 96 horas de exposição em bioensaios estáticos. Foi feito um preparo fresco de solução aquosa desses agrotóxicos diluídos na concentração desejada. As mortalidades foram registradas após 96 horas. As mortalidades foram analisadas com um regressão linear e valores de LC 50 foram calculados pelo método de análise da relação entre o estímulo (dose) e a resposta quantal (tudo ou nada). Valores de LC 50 para jovem de *P. clarkii* em ordem decrescente foram: 24 ppb de Thiodan, 13 ppm de Treflan, 101 ppm de MSMA, 461 ppm de Citrine-plus e 12174 ppm de Oust e para adultos foram: 423 ppb de Thiodan, 26 de ppm de Treflan, 1019 ppm de MSMA e 2445 ppm de Citrine-plus. Valores de LC 50 para o herbicida Oust não foram encontrados. Comparando todas as toxicidades dos agrotóxicos testados, o Thiodan foi o mais tóxico para todos os lagostins seguido do Treflan, MSMA, Citrine-plus e Oust. Os valores de LC 50 publicados indicam que os lagostins de água doce são mais tolerantes que os decápodos marinhos. Estudos anteriores indicam que o Thiodan é altamente tóxico para peixes, ele é um equitóxico para crustáceos marinhos e copépodes marinhos (*Acartia tonsa*).

Outro desfecho importante refere-se a avaliação do potencial mutagênico do MSMA. Apesar de ser um efeito que pode ocorrer após uma única exposição, sua relevância se dá pois é o evento precursor de um câncer. Nos testes apresentados pela indústria e apresentados pela ANVISA, os testes de Ames, de micronúcleo e aberração cromossômica não foram positivos (ANVISA, 2002).

#### **IV.3.2 Efeitos decorrentes da exposição repetida ao MSMA**

Em estudos realizados com cães, as avaliações bioquímicas revelaram um aumento estatisticamente significativo nos valores das enzimas transaminase glutâmica oxalacética (TGO), transaminase glutâmica pirúvica (TGP), desidrogenase lactato (LDH), na concentração de creatinina fosfoquinase (CPK) e hemoglobina corpuscular média (MCH) e no parâmetro relativo ao volume corpuscular médio (MCV) além de miopatia músculo-esquelético de cães tratados com MSMA (ANVISA, 2002). 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 e 38% das fêmeas expostas a maior dose. Os machos

expostos a maior dose apresentaram aumento do peso do fígado (ANVISA, 2002). Em outro estudo, foram expostos cães da raça Beagle a 200, 1.000 e 5.000 ppm através da dieta durante 1 ano. O NOAEL estabelecido foi de 25 mg/kg (ANVISA, 2002).

Ratos machos e fêmeas Charles River (linhagem derivada da Sprague Dawley) foram tratados com 250, 1.000, 5.000 e 10.000 ppm através da dieta pelo período de 90 dias. O NOAEL estabelecido para o estudo foi de 80 mg/kg (ANVISA, 2002).

A avaliação do potencial teratogênico, ou seja, de causar malformações fetais foi avaliado em ratos tratados com 250, 500 e 2.000 mg/kg de MSMA durante a gestação (ANVISA, 2002). Os sintomas observados nos ratos foram: salivação, alopecia, letargia, mancha na região urogenital, fenda palatina e redução do peso corpóreo. Também foram encontradas alterações fetais tais como aumento da incidência de redução da ossificação dos ossos da cabeça, não ossificação do hióide, das esternébras e dos metacarpos (ANVISA, 2002). Estas anormalidades indicaram uma alta possibilidade de efeito relacionado ao tratamento devido ao retardo no desenvolvimento e como o peso fetal estava reduzido indica um possível efeito fetotóxico. O NOAEL materno e sobre o desenvolvimento foi de 500 mg/kg.

Em outro estudo, o potencial teratogênico foi avaliado em uma segunda espécie, coelhos. Coelhas grávidas foram expostas a 100, 250, 500, 1.000 e 2.000 mg/kg. O LOAEL materno foi de 500 mg/kg e o NOAEL para embriotoxicidade e fetotoxicidade também foi de 500 mg/kg. Os sintomas observados nas coelhas foram: redução na média do peso corporal e na média da cavidade uterina (ANVISA, 2002).

Estudos mais recentes também avaliaram a toxicidade crônica em decorrência da exposição ao MSMA.

De acordo com Courtney Albert e colaboradores (2007) estudaram a dose dependência, a eliminação e a toxicidade do MSMA nos mandarins adultos (*Taeniopygia guttata*) que se alimentam de besouros presentes em árvores tratadas com MSMA. Nesse estudo foram observados os efeitos do MSMA em laboratório usando o mandarim com o objetivo de examinar a distribuição no tecido e os efeitos tóxicos subletal nesse modelo de ave. Os mandarins foram expostos ao agrotóxico nas doses similares (8, 24 e 72  $\mu\text{g/g/d}$ ) encontradas nas amostras dos besouros recolhidas na floresta e um grupo controle. Os resultados mostraram alta excreção (> 90%) do arsênico em todas as doses bem como a dose dependente tem tendência na acumulação do arsênico no sangue ( $p < 0,001$ ) e tecidos específicos. O MMA foi a forma predominante do arsênico no plasma sanguíneo.

O DMA foi a principal forma do arsênio encontrada no fígado (83 %) e nos rins (61%). O tecido cerebral continha principalmente a forma do MMA (57%). Uma perda de peso significativa ocorreu nos dois grupos de dose mais alta, cerca de 15% da massa corporal inicial.

Esses autores também estudaram a acumulação nos tecidos, mortalidade e efeitos do MMA<sup>V</sup>, que é um metabólito do MSMA no mandarim. Foi realizada uma investigação dos efeitos relevantes da exposição oral ao MSMA, incluindo a distribuição, parâmetros de crescimento a saúde geral (sobrevivência e função imunológica do modelo de pássaro escolhido que foi o mandarim). Filhotes recém-nascidos receberam doses orais de 4, 8, 12, 24, 36 e 72 µg/g peso corpóreo/dia do MMA<sup>V</sup> durante 20 dias. A triagem inicial mostrou completa mortalidade nas doses de 36 e 72 µg/g peso corpóreo/dia, e uma repetição também repetiu o resultado com alta mortalidade na dose de 24 µg/g peso corpóreo/dia. Os recém-nascidos sobreviventes mostraram tendência na acumulação do arsênio no sangue e tecidos específicos.

Não foi observado efeito na função imunológica, mas os dados obtidos sugerem que os pássaros recém-nascidos podem ter um risco de mortalidade e redução no crescimento devido a exposição ao MSMA decorrente das condições ambientais. (ALBERT et al, 2008)

Em um estudo de caso de seres humanos expostos ao MSMA, apesar de danos agudos terem sido observados, danos crônicos não foram observados em adolescentes envenenados com MSMA (COX; ORLEDGE, 2011). No entanto, o período de observação dos jovens foi de até 15 meses, visto que as transaminases voltaram ao valor normal todavia esse tempo não foi suficiente para concluir que não houve realmente uma intoxicação crônica pois não houve o acompanhamento posterior. Entretanto, nesse estudo podemos observar que o tempo de exposição para avaliar uma toxicidade crônica não foi suficiente, visto que em alguns casos a ocorrência de um efeito deletério como o câncer pode levar anos.

#### **IV.3.2.1 Estudos de carcinogenicidade**

O primeiro estudo, citado na revisão da ANVISA, ratos (Charles River) machos e fêmeas foram tratados durante dois anos com 1.000, 5.000 e 10.000 ppm de MSMA incorporado à dieta. As principais alterações observadas nos animais expostos foram mancha urinária na região perianal, adenoma de tireóide, querato-acantoma e aumento da incidência de calcificação renal, pélvis, bexiga ou ureteres nas maiores doses e também foi observado um adenoma e um adenocarcinoma mamário. Nesse estudo o NOAEL foi de 25 mg/kg (ANVISA, 2002).

Em outro estudo realizado em ratos Fischer machos e fêmeas foram expostos a 50, 400 e 1.300 ppm de MSMA por meio da dieta durante 2 anos. Quando comparadas ao primeiro estudo foram observadas diarreia, redução do peso corpóreo. Em boa parte do estudo a maioria dos parâmetros bioquímicos estava reduzida, mas aumento da incidência de adenomas nas glândulas paratireóide foi observado. Nesse estudo o NOAEL estabelecido foi de 50 ppm (ANVISA, 2002).

#### **IV.4 Formação e toxicidade dos metabólitos do MSMA**

##### **IV.4.1 Formação dos metabólitos do MSMA**

Após a pulverização, o MSMA é transformado através de reações como redução, oxidação, metilação e desmetilação produzindo espécies mais tóxicas como o  $As^V$ ,  $As^{III}$ , MMA e DMA (**Figura 1**).

O  $As^V$  e o  $As^{III}$  podem converter entre si sob condições oxidantes ou redutoras e sofrer processos de metilação. A metilação do arsênico inorgânico no corpo humano é um processo de desintoxicação que ocorre nos rins e reduz a afinidade do composto para com o tecido (BARRA et al,1999)

O aspecto bioquímico mais observado no meio ambiente é a metilação. Mesmo que compostos metilados de arsênico não sejam usados na agricultura, o arsênico inorgânico pode ser convertido em formas metiladas no meio ambiente, que são liberadas no meio aquoso, tornando-se disponível para aumentar os níveis de arsênico na cadeia alimentar (BARRA et al, 1999).

##### **IV.4.2 Toxicidade dos metabólitos do MSMA**

Os efeitos causados pela exposição ao arsênico dependem da espécie de animal exposta, da dose, da duração e da via de exposição, mas outros fatores também devem ser considerados como idade, sexo, hábitos familiares e estado de saúde da pessoa que foi exposta (ATSDR, 2005).

A exposição ao arsênico pode levar ao câncer de pulmão, bexiga, fígado e rins pelo mecanismo de estresse oxidativo pelos compostos do arsênico em que a capacidade do organismo vivo é afetada pelas espécies de oxigênio reativas resultando em um dano molecular de proteínas, lipídios e o DNA de forma mais significativa (JOMOVA et al, 2010).

As formas inorgânicas são cerca de 100 vezes mais tóxicas que as orgânicas e dentre as inorgânicas o  $\text{As}^{\text{III}}$  é cerca de 60 vezes mais tóxico que o  $\text{As}^{\text{V}}$ . Essa regra entretanto, não é absoluta e de fato existem várias exceções, pois alguns estudos tem demonstrado que as formas metiladas podem ser mais tóxicas que as formas inorgânicas tanto em ensaios “in vivo” quanto “in vitro” (SILVA et al, 2014).

**Figura 1: Etapas de formação dos metabólitos a partir do arsênio**



A forma pentavalente do arsênio ( $\text{As}^{\text{V}}$ ) é rapidamente reduzida a forma trivalente ( $\text{As}^{\text{III}}$ ) que penetra nas células. Dentro das células, principalmente as do fígado o  $\text{As}^{\text{III}}$  é metilado para formar o MMA que posteriormente sofre metilação oxidativa para formar o DMA (ATSDR, 2007).

As formas pentavalentes do arsênio (arsenato) competem em determinadas reações enzimáticas com os substratos, os grupos fosfato durante o processo de fosforilação oxidativa. Estas formas são responsáveis pela estimulação da respiração mitocondrial desencadeando um aumento de dinucleótido de adenina nicotinamida (NAD/NADH). Em adultos essa exposição pode causar câncer de pulmão e pele. Em crianças não foi encontrada uma associação significativa entre a incidência de câncer e as concentrações de arsênio. Como acontece com muitos tipos de câncer nos adultos, as causas do câncer na infância são desconhecidas, mas a influência ambiental pode ser um dos fatores que desencadeiam o câncer e com isso passa a ser alvo de uma extensa pesquisa.

Estima-se que entre 50-70% do  $\text{As}^{\text{V}}$  absorvido é reduzido a  $\text{As}^{\text{III}}$  ainda na corrente sanguínea através de uma reação não enzimática com a glutathione (GSH) ou enzimaticamente através de reação catalisada por arsenato-redutase (SILVA et al,2014).

O  $\text{As}^{\text{III}}$ , ou arsenito, é um potente indutor da oxidação do DNA, capaz de induzir aberrações cromossômicas in vitro. Essa forma trivalente é mais tóxica que o  $\text{As}^{\text{V}}$  e também é um potente indutor do dano na oxidação do DNA nas células humanas uroteliais, onde são igualmente tóxicas (IARC, 2012).

A toxicidade da forma trivalente está diretamente relacionada com a mobilidade na água e em fluidos biológicos. Em ratos e camundongos a administração oral de  $As^{III}$  ou  $As^V$  produz citotoxicidade urotelial e conseqüente proliferação celular regenerativa. In vitro, arsenicais trivalentes produzem citotoxicidade contra células uroteliais de ratos em concentração de cerca de  $1\mu M$  (DODMANE et al, 2013). Esse processo de citotoxicidade seguida da proliferação é um dos mecanismos mais importantes de indução de formação de câncer.(NASCIMENTO et al, 2008)

O trato gastrointestinal parece ser o alvo mais sensível da toxicidade do MMA, uma vez que diarreia e danos no tecido do intestino grosso tem sido relatado em diversas espécies animais. O menor nível de dose onde foi observado efeito adverso (LOAEL) independentemente da duração da exposição para os efeitos gastrointestinais em ratos, camundongos e cães são 25,0; 7,0; 67,0; 1,0; 12,0 e 2,0 mg/kg/dia, respectivamente. Os NOAEL em ratos e camundongos foram 3,0 e 24,9 mg/kg/dia respectivamente, mas não foram identificados em coelhos e cães. O rim também parece ser um alvo sensível em ratos e camundongos cronicamente expostos ao MMA, tendo sido observado um aumento da glomerulonefropatia progressiva em ratas fêmeas expostas a dose de 33,9 mg/kg/dia, durante 2 anos e um aumento na incidência de glomerulonefropatia progressiva foi observada em camundongos machos expostos a 6,0 mg/kg/dia durante 2 anos. Outros efeitos adversos que tem sido observados em animais expostos ao MMA incluem hipertrofia das células foliculares da tireóide em ratos expostos a 33,9 mg/kg/dia na dieta por 2 anos, toxicidade reprodutiva e toxicidade para o desenvolvimento (ATSDR, 2007). A ausência de efeito cancerígeno do MMA está de acordo com a quantidade insignificante de DMA formada pela administração do MMA exogenamente (JOMOVA et al, 2010).

Os alvos mais sensíveis da toxicidade do DMA em ratos são a bexiga e os rins. Na bexiga, os efeitos de citotoxicidade progredir para necrose celular a proliferação regenerativa e hiperplasia. Em doses dietéticas de 11 mg/kg/dia, a citotoxicidade é observada tão cedo quanto 6 horas após o início da exposição e a proliferação celular foi observada depois de 2 semanas de exposição. Após 10 semanas de exposição foram também observados necrose e hiperplasia. Os níveis mais baixos de efeitos adversos para efeitos (LOAEL) da bexiga urinária após a exposição duração intermediária ou crônica foram 5 mg/kg/dia. Os danos nos rins foram caracterizados pelo aumento dos níveis de cálcio urinário, calcificação, nefrocalcinose e necrose das papilas renais foram observados em ratos após exposição intermediária ou crônica. Os aumentos nos níveis de cálcio na urina e a calcificação foram observados em ratos expostos a 5 ou 10 mg/kg/dia durante 10 semanas e degeneração cortical

e necrose foram observados em ratos expostos a 57 mg/kg/dia durante 4 semanas. A exposição crônica com duração de 3,1 mg/kg/dia resultou em um aumento da incidência de nefrocalcinose e necrose das papilas renal em ratos; essas lesões são típicas em ratos idosos, embora a exposição DMA parece agravá-los. Uma exacerbação da lesão renal relacionado com a idade (glomerulonefropatia progressiva e nefrocalcinose) também foi observada em ratos machos expostos a 37 ou 94 mg/kg/dia respectivamente durante 2 anos.

Os efeitos gastrointestinais foram observados em animais expostos ao DMA, mas não parece ser tão sensível em relação ao MMA. A diarreia foi observado em ratos expostos a uma dose letal de 190 mg/kg/dia durante 4 semanas e em cães administrados através de 16 mg/kg/dia. Sem efeitos gastrointestinais foram observados em ratos ou camundongos cronicamente expostos a 7,8 ou 94 mg/Kg/dia.

Os dados disponíveis fornecem fortes evidências de que o DMA é cancerígeno em ratos. A exposição de 2 anos para DMA resultou em um aumento significativo na incidência de tumores na bexiga urinária em ratos expostos a 7,8 mg/kg/dia na dieta ou 3,4 mg/kg/dia na água de beber.

Os dados disponíveis para DMA sugerem que existem diferenças entre as espécies. Em ratos, a bexiga e os rins são os alvos mais sensíveis com os efeitos que ocorrem em 5 mg/kg/dia, após a exposição intermediária e 3,1 mg/kg após a exposição crônica, os efeitos não são associados a citotoxicidade ou níveis elevados de cálcio na urina. Em cães, o efeito é mais sensível no trato gastrointestinal que ocorre em 16 mg/kg/dia.

Nos seres humanos e a maioria das espécies de animais, o DMA é rapidamente eliminada do corpo > 90% da dose é excretada 2-3 dias após a dosagem. Em contraste, o DMA é lentamente eliminada nos ratos. Um estudo estimou que 45% de uma dose oral inicial DMA foi eliminada com uma meia-vida de 13 horas e o restante de 55% da dose de DMA dosagem tinha uma meia-vida de eliminação de 50 dias. Em ratos, o DMA tem uma forte afinidade para a hemoglobina, resultando numa acumulação de DMA nos eritrócitos.

Há fortes indícios de que o DMA é o agente causador da citotoxicidade urotelial. A evidência mais forte vem da descoberta de que as concentrações urinárias de DMA medidos em ratos que exibem citotoxicidade urotelial são equivalentes ao DMA.

A citotoxicidade urotelial, proliferação urotelial regenerativa e tumores uroteliais não foram detectados em outras espécies animais (ATSDR, 2007).

Para tumores da bexiga induzidos por altas doses de DMA em ratos, o mecanismo é susceptível envolvendo a citotoxicidade seguido por um estresse nas células proliferativas levando a instabilidade genômica (IARC, 2012).

O urotélio da bexiga do rato mostra um aumento da toxicidade e proliferação celular após a exposição ao DMA (HUGHES et al, 2011).

Em camundongos, o DMA causa dano no DNA específico para o pulmão (IARC, 2012).



## V. DISCUSSÃO

A legislação brasileira de agrotóxicos apesar de mostrar-se protetora em alguns aspectos, como ao indicar a proibição de produtos que apresentem potencial tóxico para o sistema reprodutor, hormonal e câncer, não prevê um período para que a revisão de registro ocorra.

O MSMA é utilizado no Brasil como herbicida há muitos anos e ainda se observa carência de trabalhos que avaliem as diferentes tecnologias de aplicação do produto (FOLONI et al, 2008) ou mesmo estudos epidemiológicos sobre a sua toxicidade.

Todavia, estudos experimentais apontam que ele pode causar danos sobre a saúde que indiquem a sua proibição. Nesse sentido o presente estudo avaliou a literatura científica de modo a avaliar se existem indícios que indiquem definitivamente a sua proibição.

Em 2002 após a revisão de registro proposta pela ANVISA, o órgão concluiu que as empresas deveriam apresentar estudos sobre os metabólitos que são formados a partir da sua pulverização. Esses estudos, se realizados, não estão disponibilizados. O que de fato pode-se concluir é que se na época houvesse a suspeita de formação de arsênico inorgânico, o MSMA deveria ter sido suspenso até que provas contrárias fossem apresentadas. Essa ação poderia ter ocorrido aplicando-se o princípio da precaução, uma vez que o arsênico inorgânico é um carcinógeno humano reconhecido pelo IARC.

No entanto, hoje já existem evidências robustas comprovando a formação de arsênico inorgânico em solo após a aplicação de MSMA, representando uma ameaça a saúde dos seres humanos, fato que fundamentou esse estudo.

Os seres humanos podem estar expostos ao MSMA através da ingestão de água, alimento, leite, solo contaminados, mas também através do trabalho, para aqueles indivíduos que pulverizam esses produtos. Quando o MSMA é aplicado no solo, ele pode ser metabolizado e/ou redistribuído através do escoamento superficial, lixiviação, erosão, volatilização ou absorção das plantas (ATSDR, 2006).

Alguns dos estudos apresentados mostram que os efeitos decorrentes do uso do MSMA se manifestam da mesma maneira em mais de uma espécie (SELBY et al, 1977; DANTAS et al, 2012; COX; ORLEDGE, 2011; MAJLESA et al, 2009; SCHWARTZ et al, 2010), como sintomas gastrintestinais em cães, gatos e seres humanos.

Depois da aplicação de MSMA, uma variedade de processos químicos ocorrem no meio ambiente heterogêneo produzindo muitas espécies arsenicais. Os organoarsenicais são usados no meio ambiente por serem menos tóxicos, mas eles podem produzir arsenicais inorgânicos mais tóxicos. Quando o arsenical atinge o solo, eles podem estar sujeitos a vários processos como as reações de redução/oxidação e metilação/desmetilação (FENG et al, 2005). Os estudos de especiação podem fornecer uma visão sobre os padrões de distribuição do arsênico, identificar sua toxicidade em ecossistemas e explicar a transformação do arsênico e sua mobilidade.

O MMA foi detectado logo depois da aplicação do MSMA, mas desapareceu imediatamente após a parada de aplicação do MSMA, sugerindo que o MSMA foi transformado via metilação e desmetilação em outras espécies de arsênico, DMA e  $As^V$ . Muitos solos e microrganismos aquáticos podem facilitar a metilação do arsênico. Uma vez que o DMA foi formado, ele poderia passar por vários processos incluindo adsorção de partículas do solo, água percolada da lixiviação, desmetilação de volta ao MMA e em seguida metilação de espécies voláteis de arsênico. Altas concentrações de DMA observadas no percolado indicam que a lixiviação é um importante caminho do arsênico nesses solos. A degradação do MMA em  $As^V$  parece ser a principal transformação. O  $As^V$  foi a espécie predominante, com DMA e MMA desaparecendo completamente depois de 8 semanas após a aplicação do MSMA. O transporte do  $As^V$  no substrato é bastante afetado pelas propriedades do solo. A composição do solo, incluindo argila nas partículas do solo e adição de turfa no solo não afetou somente o transporte do arsênico no solo, mas também a biodisponibilidade.

Apesar de não ter sido encontrado em níveis significativos em leite e carne, ainda assim a exposição humana através da ingestão proveniente de animais de corte e leiteiros pode ocorrer como mostrado em um estudo (SHARIATPANAH; ANDERSON, 1984). Outras possibilidades de exposição dos consumidores é através do consumo de alimentos cujas culturas foram pulverizadas com o MSMA, uma vez que esse herbicida está autorizado no Brasil para uso em algodão, café, cana-de-açúcar e citros (ANVISA, 2002). Além disso, a sua capacidade de penetração no solo, podendo chegar a lençóis freáticos permite que ele possa contaminar as coleções de água potável.

Com o fato do arsenical ser carcinogênico, essas possibilidades de contaminação devem ser considerada crítica e extremamente ameaçadoras da saúde humana.

Outro grupo populacional criticamente exposto ao MSMA são os trabalhadores que pulverizam esse herbicida. As medidas de segurança no trabalho com agrotóxico deveriam atuar

reduzindo a toxicidade ou exposição ocupacional. No entanto, tanto as medidas individuais (EPI) e coletivas de proteção mostram-se inefetivas.

Estudos realizados com o MSMA no Brasil, mostram que os equipamentos de proteção não protegem o trabalhador e que a sua margem de segurança é extremamente baixa, mesmo para trabalhadores que praticam a pulverização dentro de tratores.

De modo geral, os estudos epidemiológicos que avaliam os impactos na saúde em decorrência de agrotóxicos são escassos, isso porque parece haver mais incentivo ou motivação para a realização de estudos que avaliem seu potencial agrônomo (RIGOTTO, et al, 2012). Ou seja, avalia-se mais sua eficácia agrônoma e menos os impactos ambientais e para a saúde humana. No presente estudo esse fato também foi observado, foram encontrados mais estudos que tinham como objetivo encontrar novas formas de uso para o MSMA do que outros que avaliassem se ou como esse uso repercute sobre o ambiente e os seres humanos.

Outra grande fragilidade para a avaliação de danos em decorrência do uso de agrotóxicos está no fato da carência de treinamento dos profissionais de saúde para identificar danos em decorrência deste uso e, ainda mais, pra notificarem esses casos.

Solomon (2000) ressalta que o diagnóstico de efeitos adversos advindos das intoxicações crônicas é mais complexo já que a relação causa-efeito nem sempre é bem definida. Os sintomas são de início lento e insidioso num tempo muito longo (meses ou anos) com sinais e sintomas sutis e inespecíficos e geralmente acarreta danos irreversíveis. Dentre eles vale ressaltar as desordens reprodutivas (oligoespermia, esterilidade e abortos), danos neurológicos (parestésias, neurite periférica, déficit motor, impotência), neurocomportamentais (alucinações, nervosismo, insônia, irritabilidade, labilidade emocional) e alterações pulmonares, renais, cardiovasculares, dermatológicas ou endócrinas. Alguns destes foram detectados em estudos realizados com o MSMA.

Alterações sobre o desenvolvimento pré-natal foram encontrados, como malformações fetais tais como aumento da incidência de redução da ossificação dos ossos da cabeça, não ossificação do hióide, das esternébras e dos metacarpos (ANVISA, 2002).

Em estudos que avaliaram a carcinogenicidade, foram encontrados tumores relacionados a órgãos endócrinos (mama e paratireoide).

Considerando todos os estudos encontrados o menor valor de NOAEL encontrado foi de 25 mg/kg/peso corpóreo para o estudo de toxicidade subcrônica em cães e carcinogenicidade em ratos.

Consequentemente esse seria o valor a ser utilizado para determinar os limites máximos através da exposição ocupacional ou da dieta (Ingestão Diária Aceitável – IDA).

No entanto, como a carcinogênese é considerada um desfecho proibitivo de registro, independente da dose em que ocorre, não é necessária a realização de todas as etapas da avaliação do risco.

Além disso, também foram encontrados estudos extremamente relevantes, dois deles demonstraram que a aplicação do MSMA forma como metabólitos o MMA, DMA e arsênicos inorgânicos.

Os metabólitos orgânicos tem sido associados a problemas gástricos, renais, hepáticos, citotoxicidade, necrose e câncer (IARC, 2012; JOMOVA et al, 2010; HUGHES et al, 2011; DODMANE et al, 2013).

A indução é um dos mecanismos de ação importantes para a formação de um câncer. A morte de células induz a proliferação celular para reposição do tecido atingido. Com isso, essa indução pode levar a danos genéticos, proliferação desenfreada e tumores.

Outro mecanismo importante que também é o dano oxidativo, que também já foi associado aos metabólitos arsenicais orgânicos do MSMA (YAMANAKA; OKADA, 1994).

Em 2012, o Ministério Público Federal (MPF) em Bauru, São Paulo, entrou como uma ação civil pública pedindo a imediata suspensão dos registros de todos os agrotóxicos que contêm o princípio ativo MSMA, alegando que este princípio ativo é altamente tóxico e reconhecidamente cancerígeno e já foi proibido em diversos países europeus e sofre sérias restrições nos Estados Unidos.

O procurador da República Pedro Antônio de Oliveira Machado informou ao MPF que há nove diferentes produtos à base de MSMA registrados no Brasil. Defende a suspensão dos atuais registros até que sejam obtidas informações suficientes sobre a real segurança na sua utilização e esteja comprovadamente disponível e acessível à população, manipuladores e usuários, tratamento eficiente para possíveis contaminações e feitos negativos sobre a saúde humana, inclusive através do Sistema único de Saúde.

Em 2002, através da reavaliação do MSMA, constatou-se uma resposta positiva para câncer de pulmão em ratos e segundo dados da EPA dos Estados Unidos e do Canadá, os compostos arsenicais sofreram em determinados países restrições de uso.

Segundo a nota técnica emitida pelo setor pericial do MPF, as informações atualizadas sobre as propriedades toxicológicas e ecotoxicológicas do ingrediente ativo conhecido como MSMA, mesmo que pesquisadas de forma expedita revelam a possibilidade de prejuízos à saúde humana e ao meio ambiente, notadamente à sua conversão em compostos arsenicais inorgânicos altamente tóxicos e cancerígenos.

É no mínimo contraditório o fato da ANVISA não ter estabelecido condições mais severas para a utilização de produtos compostos pelo ingrediente ativo MSMA, enquanto a EPA dos Estados Unidos estabeleceu rigorosas restrições ao seu uso, inclusive determinando a eliminação dos produtos compostos pelo referido ingrediente ativo do mercado, apontando uma omissão da União e ANVISA em não cancelar os registros de produtos que contêm o MSMA, colocando em risco a saúde da população e ao meio ambiente.

O procurador explicou que a legislação não estabelece prazo de validade para os registros de agrotóxicos, mas determina uma reavaliação das autorizações quando organizações internacionais responsáveis pela saúde, alimentação ou meio ambiente alertarem para os riscos e desaconselharem o uso. Pelos riscos que causa ao meio ambiente e à saúde humana, se esse princípio ativo fosse submetido a uma avaliação inicial hoje, seu registro seria indeferido.

Mas o juiz federal Marcelo Freiburger Zandavali indeferiu o pedido de liminar para suspender imediatamente o registro de todos os agrotóxicos que contêm o princípio ativo MSMA. Na sua decisão, o juiz considerou que não há prova de que a utilização do MSMA represente risco à saúde humana e ao meio ambiente. Na sentença, Zandavali argumenta que tendo as autoridades administrativas nacionais competentes, com base em estudos técnicos, ponderado que os eventuais riscos na utilização do agrotóxico não são suficientes para impedir seu uso, notadamente em virtude da relevância dos produtos formulados com base no ingrediente ativo MSMA, para o combate de plantas daninhas, não se divisa por hora, ato ilegal, ou abusivo, a merecer correção judicial.

Para o procurador, a decisão é suscetível de causar lesão grave e de difícil reparação, já que o MSMA pode causar câncer e é utilizado como princípio ativo em herbicidas aplicados nas culturas da cana-de-açúcar, algodão, cítricos, café e soja.

Em 2002, os órgãos responsáveis pelo registro do produto - MAPA, a Anvisa e o IBAMA deliberaram que as empresas que registram produtos à base de MSMA deveriam apresentar estudos de degradação do princípio ativo em solos brasileiros. O IBAMA informou que o estudo foi realizado, mas não comprovou seus resultados no processo.

Passados mais de 10 anos da reavaliação, tal questão ainda está pendente, ou seja, os riscos para o meio ambiente e para a saúde humana ainda não foram cientificamente esclarecidos pelos órgãos competentes, lamenta o procurador. Segundo ele, interesses econômicos, por mais relevantes que sejam, não podem prevalecer em situações nas quais estão expostos bens jurídicos de relevância singular, como o meio ambiente e a saúde pública.

Destaca-se ainda que a própria área técnica da ANVISA (Gerência Geral de Toxicologia), alertou que ainda que não existam estudos, em solo brasileiro, sobre a degradação do MSMA, frente a esta possibilidade demonstrada pelos estudos dos Estados Unidos de que este se degrada à forma inorgânica, e na sua forma inorgânica o arsênico é reconhecidamente carcinogênico para humanos, a contaminação de água potável por arsênico inorgânico, tanto em águas superficiais quanto subterrâneas representa potencial risco de câncer para seres humanos.

E somente depois da propositura da ação, a gerência da ANVISA informou que está propondo atualização da reavaliação toxicológica do ingrediente ativo MSMA, a ser procedida pela ANVISA, para a qual solicitará apoio técnico científico do Instituto Nacional do Câncer (INCA) e FIOCRUZ, bem como solicitará oficialmente todos os estudos à EPA dos Estados Unidos sobre a reavaliação do MSMA naquele país.

Assim, o agravo de instrumento pede que seja concedida imediata suspensão dos registros dos produtos que contém o ingrediente ativo MSMA, com proibição cautelar de sua utilização no país ou que, em caso de não acolhimento do pedido de suspensão, sejam ao meios estabelecidos e efetivamente implementadas as restrições determinadas pela EPA dos Estados Unidos.

## **VI. CONCLUSÕES**

- a) O MSMA pode contaminar água e alimentos sendo uma potencial fonte de danos a saúde nos consumidores.
- b) Os trabalhadores da agricultura que pulverizam o herbicida MSMA encontram-se sob risco elevado de exposição uma vez que não existem medidas de proteção eficazes.
- c) O MSMA causa danos sobre a saúde humana como malformações fetais e câncer, segundo demonstrado em estudos experimentais.
- d) O MSMA deve ter seu registro no Brasil suspenso, uma vez que esses efeitos estão dentre os critérios proibitivos de registro.

## REFERÊNCIAS

- ALBERT C. et al. Dose-dependent uptake, elimination, and toxicity of monosodium methanearsonate in adult Zebra Finches (*Taeniopygia guttata*). **Environmental Toxicology and Chemistry**, Canadá, v.27, n.3, p.605-611, 2007.
- ALBERT C. et al. Tissue uptake, mortality, and sublethal effects os monomethylarsonic acid (MMA<sup>V</sup>) in nestling Zebra Finches (*Taeniopygia guttata*). **Journal of Toxicology and Environmental Health**, Canadá, v.71, Pt. A, p.353-360, 2008.
- ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Nota técnica: Reavaliação Toxicológica do Ingrediente Ativo MSMA, 2002.
- ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). RESOLUÇÃO-RDC Nº 10, de 22 de fevereiro de 2008.
- ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). RESOLUÇÃO-RDC Nº 28, de 09 de agosto de 2010b. Regulamento Técnico para o Ingrediente Ativo Endossulfam em decorrência da Reavaliação Toxicológica.
- ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). RESOLUÇÃO-RDC Nº 37, de 16 de agosto de 2010a. Regulamento técnico para o ingrediente ativo Triclorfom em decorrência da reavaliação toxicológica
- ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Programa de Análise de Resíduo de Agrotóxico em Alimentos (PARA), dados da coleta e análise de alimentos de 2010, ANVISA, dezembro de 2011a. Disponível em [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br) .Acesso em: 21 dez. 2013.
- ANIVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). RESOLUÇÃO-RDC Nº 1, de 14 de janeiro de 2011b. Regulamento técnico para o ingrediente ativo Metamidofós em decorrência da reavaliação toxicológica.
- ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil); UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ. Seminário de mercado de agrotóxico e regulação, 2012.
- APOSHIAN, H.V. et al. Oxidation and detoxification of trivalent arsenic species. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v.1993, p. 1-8, 2003.
- ATSDR – AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. Toxicology Profile for Arsenic. 2005.
- ATSDR – AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. Minimum Risk Levels. 2006.
- ATSDR – AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. ToxGuide for Arsenic, 2007.



- BASTOS L.H.P., et al. Possíveis fontes de contaminação do alimento leite, por agrotóxicos, e estudos de monitoramento de seus resíduos: uma revisão nacional. **Caderno de Saúde Coletiva**, Brasil, v.19, n. 1, p. 51-60, 2011.
- BARRA, C.M. et al. Especificação de arsênico – uma revisão. **Química Nova**, Brasil, v.23, n.1, 2000.
- BOTELHO R.G. et al. Toxicidade aguda de herbicidas a tilápia (*Oreochromis niloticus*). **Planta Daninha**, Viçosa-MG, v.27, n.3, p.621-626, 2009.
- BRASIL, Lei n.º 7.802, de 12 de julho de 1989. “lei federal dos agrotóxicos”. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, de 12 de julho de 1989.
- BRASIL. DECRETO – lei -nº 4.074, de 4 de janeiro de 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Diretrizes para Atenção Integral à Saúde do Trabalhador de Complexidade Diferenciada: Protocolo de Atenção à Saúde dos Trabalhadores Expostos a agrotóxicos .Brasília, DF, 2006.
- IBAMA – INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE E DOS RECURSOS NATURAIS RENOVÁVEIS. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, de 19 de julho de 2012.
- BRILHANTE, O.M., CALDAS, L.Q.A. Gestão e avaliação de risco em saúde ambiental [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 1999. 155 p. ISBN 85-85676-56-6 Available from SciELO Books <<http://books.scielo.org>>.
- CARSON, R. **Primavera Silenciosa**. 1 ed. São Paulo: Gaia, 2010.
- CHEN C.J. et al. Cancer potential in liver, lung, bladder and kidney due to ingested inorganic arsenic drinking water. **British Journal of Cancer**, v.66, p.888-892, 1992.
- CHEN Z. et al. Role of soil-derived dissolved substances in arsenic transport and transformation in laboratory experiments. **Science of the Total Environment**, v.406, n.1-2, p.180-189, 2008.
- CHAUDHURI A.N., et al. Effect of high arsenic content in drinking water on rat brain. **Indian Journal of Biochemistry and Biophysics**, v.36, p. 51-54, 1999.
- COMUNIDADE EUROPÉIA. REGULATION (EC) No 1107/2009 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL, 2009.
- COX, R. D.; ORLEDGE, J. Inadvertent poisoning of seven teenagers with monosodium methanearsonate. **Clinical Toxicology**. Estados Unidos, v.49, p.167-170, 2011.
- DANTAS, G. N. et al. Intoxicação aguda por metano arsonato ácido monossódico em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. São Paulo, v.32 n.12, p.1239-1245, 2012.
- DODMANE, P.R. et al. Cytotoxicity and gene expression changes induced by inorganic and organic trivalent arsenicals in human cells. **Toxicology**, v.312, p.18-29, 2013.

ECOBICHON D J. Toxic effects of pesticides. In: KLASSEN, C.D. **Casarett & Doull's Toxicology: The basic science of poisons**. United States: McGraw-Hill, p.763 – 810, 2001.

Ecodebate. Revista Cidade e Meio Ambiente. Disponível em: <http://www.ecodebate.com.br/2012/02/17/mpf-defende-proibicao-de-agrotoxicos-a-base-de-msma-metano-arseniato-acido-monossodico/>. Acesso em: 20 de agosto de 2014.

EMBRAPA – Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária. Sistemas de Produção de Caprinos e ovinos no Nordeste brasileiro. Alimentação e manejo alimentar. 2005. Disponível em: <http://sistemasdeproducao.cnptia.embrapa.br/FontesHTML/CaprinoseOvinosdeCorte/CaprinosOvinosCorteNEBrasil/alimentacao.htm>. Acesso em: 07 de junho de 2014.

EMBRAPA – Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária. Sistemas de Produção de Frangos de corte - Nutrição e Alimentação. 2009. Disponível em: <http://sistemasdeproducao.cnptia.embrapa.br/FontesHTML/Ave/ProducaodeFrangodeCorte/Nutricao-geral.html>. Acesso em: 07 de junho de 2014.

FEDERAL INSTITUTE FOR RISK ASSESSMENT. Guidance Document for Health Assessments, 2010

FENG et al. Arsenic transport and transformation associated with MSMA application on a golf course green, United States. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v.53, n.9, p.3556-3562, 2005.

FOLONI L. L. et al. Programa de manejo da tiririca ( *Cyperus rotundus* ) na cultura da cana-de-açúcar com aplicação isolada ou sequencial de MSMA. **Planta Daninha**, v.26, n.4, 2008.

HALLIWELL B., GUTTERIDGE J.M.C. **Free radicals in biology and medicine**, 4 ed. United States: Oxford University, 2007.

HUGHES et al. Arsenic exposure and toxicology: a historical perspective. **Toxicological Sciences**, v.123 n.2, p.305-332, 2011.

IARC – INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v.100 c, 2012

IBAMA – INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE E DOS RECURSOS NATURAIS RENOVÁVEIS. Portaria Normativa IBAMA n.84, de 15 de outubro de 1996.

IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2012. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009. Aquisição Alimentar Domiciliar *per Capita* Brasil e Grandes regiões. Disponível em: [http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaoodevida/pof/2008\\_2009\\_aquisicao/tabelas\\_pdf/tab31.pdf](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaoodevida/pof/2008_2009_aquisicao/tabelas_pdf/tab31.pdf). Acesso em: 07 de junho de 2014.

JOMOVA et al. Arsenic: toxicity, oxidative stress and human disease. **Journal of Applied Toxicology**, v.31, p.95-107, 2010.

KATZUNG, B.G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, J.A. **Farmacologia Básica e Clínica**. 14 ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

KOIFMAN, S., KOIFMAN, R.J. Environment and cancer in Brazil: an overview from a public health perspective. **Mutation Research**, Netherlands, v. 544, n. 2-3, p. 305-311, .2003.

LAI M.S et al. Ingest inorganic arsenic and prevalence of diabetes mellitus. **American Journal of Epidemiology**. v. 139, p.484-492, 1994.

LAPUENTE, D. B. G. **Segurança das condições de aplicação de agrotóxicos na cultura do cítrus ( *Citrus sinensis* ( L. ) Osbeck)**. Monografia para graduação. Universidade Estadual de São Paulo, Jaboticabal. 1996.

MAJLESA N. et al. Minimal sequelae after large ingestion of arsenic herbicide. **Clinical Toxicology**, v.47, n.7, p.761, 2009.

MAPA - MINISTÉRIO DA AGRICULTURA PECUÁRIA E ABASTECIMENTO, 2012. Soja. Disponível em: <http://www.agricultura.gov.br/vegetal/culturas/soja>. Acesso em: 07 de junho de 2013.

MARINHO, A. P. **Contextos e contornos de risco da modernização agrícola em municípios do Baixo Jaguaribe-Ce: o espelho do (des)envolvimento e seus reflexos na saúde, trabalho e ambiente**. Tese de Doutorado. Faculdade de Saúde Pública/ USP, 2010.

MEJIA J. J. et al. Effects of Lead-Arsenic combined exposure on central monoaminergic systems. **Neurotoxicology and Teratology**, v.6: p. 489-497, 1997.

MOHAMMAD S.R.; HUGHES, M. F. In vitro percutaneous absorption of monosodium methanearsonate and disodium methanearsonate in female B6C3F1 mice. **Journal of Toxicology and Environmental Health**. United States, v.41, p.421-433, 1994.

MOMESSO, J.C.; NETO, M.G. Efeitos do período e volume de aplicação na segurança dos tratoristas aplicando herbicidas na cultura de cana-de-açúcar ( *Saccharum spp.* ). **Planta Daninha**, Viçosa- MG, v.21, n.3, p.467-478, 2003.

MOREIRA, J. C. et al. Avaliação integrada do impacto do uso de agrotóxicos sobre a saúde humana em uma comunidade agrícola de Nova Friburgo, RJ. **Ciência e saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v.7, n. 2, p. 299-311, 2002.

MORRISSEY, C.A. et al. Arsenic Accumulation in Bark Beetles and Forest Birds Occupying Mountain Pine Beetle Infested Stands Treated with Monosodium Methanearsonate. **Environmental Science & Technology**, Canadá, v.41, n.4, p.1494-1500, 2007.

NAQVI, S.M. et al. Mortality response and LC 50 values for juvenile and adult crayfish *Procambarus clarkii* exposed to Thiodan® (insecticide), Treflan®, MSMA, Oust®(herbicide) and Cutrine-Plus®(algicide). **Environmental Pollution**, United States, v.48, p.275-283, 1987.

NASCIMENTO, M. G. et al. Cytotoxicity os combinations of arsenicals on rat urinary bladder urothelial cells in vitro. **Toxicology**, v.249, p. 69-74, 2008.

- OLIVEIRA, M. L. **Segurança no trabalho de aplicação de agrotóxicos com turbo-atomizador e pulverizador de pistolas em cítrus**. Dissertação de mestrado. Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2000.
- OPA - ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DA SAÚDE. Manual de Vigilância da Saúde de populações expostas a agrotóxicos. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância Sanitária. Brasília: Organização Pan- Americana da Saúde/ OMS, 1996.
- PALMA, D.C.A. **Agrotóxicos em leite humano de mães residentes em Lucas do Rio Verde - MT**. Dissertação de Mestrado. Faculdade Federal do Mato Grosso. UFMT/ISC, 2011.
- PERES F, MOREIRA J C. **É veneno ou é Remédio? Agrotóxicos, Saúde e Ambiente**. Rio de Janeiro: Editora da Fiocruz, 2003.
- PICHLER T. et al. Arsenic Abundance and variation in golf course lakes. **Science of the Total Environment**, v.394, p.313-320, 2008.
- PIGNATI W.A., et al. Acidente rural ampliado: o caso das "chuvas" de agrotóxicos sobre a cidade de Lucas do Rio Verde. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 12, p.105-114, 2007.
- POSSAS, C. A., TRAPÉ, A. Z. Saúde e trabalho no campo: da questão agrária à política previdenciária. **Cadernos do internato rural**, Belo Horizonte, v.2, n. 1/2, p.13-19. 1983.
- RIGOTTO, R. M. et al. O verde da economia no campo: desafios à pesquisa e às políticas públicas para a promoção da saúde no avanço da modernização agrícola. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**, Brasil, v. 17, n. 6, p.1533-1542, 2012.
- RUPA, D.S., et al. Reproductive performance in population exposed to pesticides in cotton fields in India. **Environmental Research**, v.55, p.123–128, 1991.
- RUSIECKI J.A, et al. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to permethrin in the Agricultural Health Study. **Environmental Health Perspectives**, v.117, n.4, p.581-6, 2009.
- SCHWARTZ. E. et. al. Pediatric monosodium methylarsonate exposure with significantly elevated urinary arsenic levels. **Clinical Toxicology**, v.48, p. 623, 2010.
- SHARIATPANAHI, M.; ANDERSON, A.C. Distribution and toxicity of monosodium methanearsonate following oral administration of the herbicide to dairy sheep and goats. **Journal of Environmental Science and Health B**. Irã, v.19, p.427-439, 1984.
- SINDAG. Sindicato Nacional das Indústrias de Defensivos Agrícolas. Vendas de defensivos agrícolas são recordes e vão a US\$ 8,5 bi em 2011. Disponível em: [http://www.sindag.com.br/noticia.php?News\\_ID=2256](http://www.sindag.com.br/noticia.php?News_ID=2256), acessado em: 22 de abril de 2013.
- SILVA et al. Arsênico – saúde: uma relação que exige vigilância. **Revista Visa em Debate**. Brasil, v.2, n.1,p.57-63, 2014.
- SELBY et al. Epidemiology and Toxicology of arsenic poisoning in domestic animals. **Environmental Health Perspectives**, v.19, p.183-189, 1977.

SOLOMON G. **Pesticides and Human Health: a resource for Health Care Professionals.** Physicians for Social Responsibility and Californians for Pesticide Reform, 2000.

TOKAR J. E. et al. Tumors and proliferative lesions in adult offspring after maternal exposure to methylarsonous acid during gestation in CD<sub>1</sub> mice. **Archives of Toxicology**, 2012.

TRIPATHI, N. et al. Arsenic-induced changes in certain neurotransmitter levels and their recoveries following chelation in rat whole brain. **Toxicology Letters**. Índia, v.92, n.3, p.201–208, 1997.

USEPA - UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Guidance Document for Health Assessments. Office of Pesticide Programs, 2002.

USEPA - UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Inorganic Arsenic. Toxic Chemical Summary, 2007.

USEPA - UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Pesticides: Reregistration, 2013.

WATANABE T.; HIRANO S. Metabolism of arsenic and its toxicological relevance. **Archives of Toxicology**, 2012.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. Public Health impact of pesticides used in agriculture, Geneva: WHO, 1990.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Pesticides, Geneva: WHO, 2012.

YAMANAKA K.; OKADA, S. Induction of lung-specific DNA damage by metabolically methylated arsenics via the production of free radicals. **Environmental Health Perspective**, v.102, n.3, p. 37-40, 1994