

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**Principais agrotóxicos em uso no Brasil: toxicidade, risco e
comparação com a União Europeia**

Daniele Chun Ho

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo.

Orientador(a):

Prof.(a). Dr(a) Ana Paula de Melo
Loureiro

São Paulo
2020

SUMÁRIO

	Pág.
Lista de Abreviaturas	1
RESUMO	2
1. INTRODUÇÃO	3
2. OBJETIVOS	5
3. MATERIAL E MÉTODOS	5
4. RESULTADOS	6
5. DISCUSSÃO	29
6. CONCLUSÃO	33
7. BIBLIOGRAFIA	34
8. ANEXOS	49

LISTA DE ABREVIATURAS

AOEL: Nível Aceitável de Exposição Ocupacional
ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CL50: Concentração Letal para 50% dos Indivíduos
DL50: Dose Letal para 50% dos Indivíduos
DRfA: Dose de Referência Aguda
EFSA: *European Food Safety Authority*
EPA: *United States Environmental Protection Agency*
EPI: Equipamento de Proteção Individual
ERO: Espécies Reativas de Oxigênio
GHS: *Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals*
GM: Geneticamente Modificado
HBG: Herbicida formulado à base de glifosato
IARC: *International Agency for Research on Cancer*
IBAMA: Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis
IDA: Ingestão Diária Aceitável
IUPAC: *International Union of Pure and Applied Chemistry*
LMR: Limite Máximo de Resíduos
LNH: Linfoma Não Hodgkin
LOAEL: Menor Dose para Efeito Adverso Observado
NOAEL: Dose sem Efeito Adverso Observado
POEA: polioxietileno-amina
p.c.: peso corpóreo
SINAN: Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SINITOX: Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas
UE: União Europeia
VMP: Valor Máximo Permitido

RESUMO

HO, DC. **Principais agrotóxicos em uso no Brasil: toxicidade, risco e comparação com a União Europeia.** 2020. 56 fs. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

Palavras-chave: Agrotóxico, Carcinógeno, Saúde Pública, Segurança Alimentar

INTRODUÇÃO: Embora a produção de alimentos seja importante, o uso de agrotóxicos não deve ocorrer em detrimento da biodiversidade, do meio ambiente e da saúde humana. Em 2015, a IARC reclassificou o glifosato, o praguicida mais comercializado do mundo, como “Grupo 2A - Provável carcinógeno humano”. O Brasil, como o maior consumidor mundial de agrotóxicos, deve possuir clara compreensão da real toxicidade desses produtos. Dos cinco agrotóxicos mais comercializados no país, dois estão banidos na UE. **OBJETIVO:** Realizar análise da toxicidade dos dois principais agrotóxicos em uso no Brasil, compreender a toxicidade do glifosato e comparar com o uso na UE. **MATERIAL E MÉTODOS:** Foram realizadas pesquisas nas plataformas Science Direct, PubMed, Scopus e Scielo, utilizando os descritores: “environment”, “exposure”, “pesticides”, “toxicology”, “cancer”, “carcinogenic”, “health”, “microbiome”, “glyphosate”. O período considerado inclui todas as publicações até o momento, priorizando-se os trabalhos publicados nos últimos 20 anos. Além de artigos científicos, foram consultadas monografias da IARC e fontes oficiais do governo. A partir de leitura seletiva e exploratória do material, houve análise e interpretação das evidências e sumarização dos dados. **RESULTADOS:** O uso de agrotóxicos no Brasil é caracterizado por baixa adesão aos EPIs, subnotificação e sazonalidade das intoxicações que, não raro, envolvem mais de um praguicida. A avaliação de risco do glifosato, empregando-se somente glifosato técnico, pouco reflete situações realistas de exposição. Múltiplos estudos indicam que HBGs aumentam a produção de ERO, são genotóxicos e desreguladores endócrinos. Ésteres de 2,4-D são importantes poluentes ambientais. O 2,4-D possui, como subprodutos, dioxinas e compostos clorofenólicos, que são indutores de estresse oxidativo e citotóxicos. De maneira geral, a EFSA é mais conservadora no estabelecimento de parâmetros de segurança e demonstra maior controle no acesso e uso dos agroquímicos. **CONCLUSÃO:** Apesar do efeito nocivo de cada substância, as avaliações de risco não devem ser ignoradas. Em suas avaliações, as autoridades regulatórias devem se basear em evidências científicas atuais. O emprego de tecnologias alternativas é uma solução para reduzir o uso dos agroquímicos.

1. INTRODUÇÃO

Por muitos séculos, a humanidade procurou formas de controlar pragas (qualquer espécie de planta, animal ou agente patogênico nocivo a plantas e produtos vegetais) (CDASP, 2017) que causam prejuízos econômicos e sociais ao interferir na produção de alimentos. Em 1945, passou a ser comercializado o inseticida diclorodifeniltricloroetano (DDT), considerado o primeiro agrotóxico sintético, concomitante ao desenvolvimento de diversos outros praguicidas, como o ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D) (1942) e os organofosforados (1946). Os agrotóxicos foram amplamente aceitos, dada a sua eficácia a um custo relativamente baixo (FISHEL, 2009). Tal modelo baseado no uso intensivo de agrotóxicos, juntamente com a utilização de maquinário pesado (como tratores e colheitadeiras) ficou conhecido como “Revolução Verde” (ANDRADES *et al.*, 2017).

Em 1962, Rachel Carson publicou o livro “Primavera Silenciosa”, em que abordou a estabilidade e a persistência do DDT e de demais hidrocarbonetos clorados no meio ambiente. O mundo passou a se preocupar com o impacto ambiental e na saúde causado pelos agrotóxicos. O uso do DDT foi banido em 2009 no Brasil (GOBBO, 2016; BRASIL, 2009).

Os praguicidas trouxeram inegáveis benefícios, tais como proteção da cultura e preservação dos alimentos e dos materiais, acarretando em menor prejuízo econômico. A Organização das Nações Unidas estima que em 2050 a população mundial será de mais de 9 bilhões de pessoas (SEARCHINGER, T., 2014). Diante da demanda crescente, o sistema agrícola mundial enfrenta o desafio de aumentar sua produtividade e, simultaneamente, reduzir seu impacto ambiental, pois, embora a produção de alimentos seja prioritária, está cada vez mais claro que esta não deve ocorrer em detrimento da biodiversidade, do meio ambiente e da saúde humana (MELO *et al.*, 2010).

Os agrotóxicos são constituídos por uma diversa gama de compostos, comercializados em diferentes formulações e concentrações, que podem ser divididos em várias classes - herbicidas, inseticidas, fungicidas, acaricidas, etc - e diferem em suas toxicidades e persistência no meio ambiente. O Brasil é uma grande potência agrícola mundial que, em números absolutos, é o maior consumidor de agrotóxicos do mundo, cujo mercado moveu 10 bilhões de dólares em 2013 (VASCONCELOS, 2018). De acordo com a Lei Nº 7.802, de 11 de Julho de 1989, também conhecida como a “Lei dos Agrotóxicos”, agrotóxicos e afins são produtos “cuja finalidade seja alterar a composição da flora ou da fauna, a fim de preservá-las da ação danosa de seres vivos considerados nocivos” (BRASIL, 1989).

A legislação referente aos agrotóxicos não é a mesma em todos os países. Os agrotóxicos mais comercializados no Brasil são o glifosato, 2,4-D, mancozebe, acefato e atrazina, sendo que os dois últimos têm comercialização proibida na União Europeia (VASCONCELOS, 2018). Em 2015, ganhou destaque internacional a controvérsia acerca da carcinogenicidade do glifosato, o herbicida

mais comercializado no mundo. Em julho de 2019, sob muitas críticas, a ANVISA aprovou o novo marco regulatório dos agrotóxicos, que atualiza os critérios de classificação toxicológica desses produtos (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2019a).

Não apenas os aplicadores de agrotóxicos, como também a comunidade rural e os consumidores estão expostos aos potenciais efeitos danosos desses produtos. Diante do exposto, faz-se necessária a avaliação da toxicidade dos principais agrotóxicos consumidos no Brasil, especialmente o glifosato, e prestar os esclarecimentos pertinentes à sociedade brasileira.

1.1. Referencial teórico

Toxicidade ou perigo é a propriedade inerente de um agente que lhe confere a capacidade de provocar efeitos tóxicos a um sistema biológico. Toxicidade não deve ser confundida com risco, que representa a probabilidade estatística de uma substância química provocar danos, em determinadas condições de exposição (OGA *et al.*, 2014). A avaliação de risco é constituída pelas etapas de identificação do perigo, avaliação dose-resposta e da exposição (relação entre dose e danos observados, caracterização da exposição e do perigo) e caracterização do risco (relacionam-se diferentes efeitos adversos com concentrações ambientais estimadas e com sua incidência) (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2015).

Intoxicação nada mais é do que o processo que culmina na manifestação dos efeitos tóxicos. Quanto à duração da exposição, a intoxicação pode ser classificada em aguda (manifesta-se em até 14 dias após uma única exposição ou múltiplas exposições dentro de 24 horas) ou crônica (efeitos tóxicos ocorrem após repetidas (pequenas ou moderadas) exposições a um ou mais agrotóxicos, por período longo de tempo, levando ao desenvolvimento de doenças de diversas naturezas) (OGA *et al.*, 2014). Na tabela 1 são apresentados alguns dos parâmetros de segurança, utilizados em uma avaliação de risco:

Tabela 1: Parâmetros de segurança

Dose Letal 50 (DL50)	Dose letal de uma substância para metade dos animais do grupo teste, expressa em mg de substância por kg de peso corpóreo (mg/kg p.c.) (VALADARES, 2006).
Concentração Letal 50 (CL50)	Concentração de um produto químico no ar ou na água que leva à morte de 50% dos indivíduos, em um tempo pré-estabelecido. É expressa em mg/L. (MINHO <i>et al.</i> , 2016)
Limite Máximo de Resíduo (LMR)	Quantidade máxima de resíduo de agrotóxico permitida em um alimento. É expresso em mg do agrotóxico por kg do alimento (mg/kg) (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2012).
Ingestão Aceitável (IDA)	Quantidade máxima de agrotóxico que se pode ingerir por dia, durante toda a vida, de modo a não causar danos à saúde. É dada em mg de agrotóxico por kg de peso corpóreo da pessoa que o ingere (mg/kg p.c.) (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA

	SANITÁRIA, 2018).
Dose de Referência Aguda (DRfA)	Quantidade de resíduo de agrotóxico presente nos alimentos que pode ser ingerida durante um período de 24 horas, sem causar efeito nocivo agudo à saúde, expressa em mg de resíduo por kg de peso corpóreo (mg/kg p.c.) (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018).
Dose sem efeito adverso observado (NOAEL)	Maior dose testada de uma substância, na qual não são observados efeitos adversos em animais experimentais. É expressa em mg de ingrediente ativo por kg de peso corpóreo por dia (mg/kg p.c./dia) (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018).
Menor dose de efeito adverso observado (LOAEL)	Menor dose de um composto, na qual são observados efeitos adversos em animais experimentais, e dada em mg de substância por kg de peso corpóreo por dia (mg/kg p.c./dia) (ANVISA, 2018).
Valor Máximo Permitido (VMP)	É a máxima concentração permitida de um composto em água potável. Expresso em mg de substância por litro de água (mg/L) (RAMASAMY <i>et al</i> , 2015).
Nível Aceitável de Exposição Ocupacional (AOEL)	Maior dose de um ingrediente ativo à qual o trabalhador pode ser exposto sem apresentar efeito adverso. É expresso em mg de composto por kg de peso corpóreo por dia (mg/kg p.c./dia) (EUROPEAN COMMISSION HEALTH & CONSUMER PROTECTION, 2006).

2. OBJETIVO(S)

Geral

Realizar análise da toxicidade de dois principais agrotóxicos em uso no Brasil, compreender a toxicidade do glifosato e comparar com o uso na União Europeia.

Específicos

1. Definir os dois principais agrotóxicos
2. Avaliar a toxicidade do glifosato
3. Melhorar a comunicação da toxicidade dos produtos avaliados
4. Identificar semelhanças e diferenças quanto ao uso permitido pelas legislações brasileira e europeia

3. MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo é uma revisão da literatura, a partir de livros e artigos científicos mais relevantes sobre o tema.

3.1. Estratégias de pesquisa

Foram realizadas pesquisas nas plataformas Science Direct, PubMed, Scopus e Scielo, utilizando os descritores: “environment”, “exposure”, “pesticides”, “toxicology”, “cancer”, “carcinogenic”, “health”, “microbiome”, “glyphosate”. O período considerado inclui todas as publicações até o momento, priorizando-se, entretanto, os trabalhos publicados nos últimos 20 anos. Além de artigos científicos, foram consultadas notícias divulgadas pela imprensa, monografias da IARC e fontes oficiais do governo, como IBAMA, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), Ministério da Saúde, SINITOX, EFSA, EPA e ANVISA. Livros texto foram consultados para fornecer embasamento teórico de toxicologia geral.

A partir de leitura seletiva e exploratória do material, houve análise e interpretação das evidências e sumarização dos dados.

3.2. Critérios de inclusão

- Estudos referentes à toxicidade dos dois principais agrotóxicos comercializados no Brasil.
- Estudos sobre o glifosato.
- Artigos publicados em português, inglês e espanhol, com disponibilidade de texto completo em suporte eletrônico.
- Documentos oficiais, Resoluções e Leis referentes aos agrotóxicos.

3.3. Critérios de exclusão

- Estudos referentes aos demais agrotóxicos.
- Relatos de caso, anais de congresso e conferências.

4. RESULTADOS

4.1. A situação dos agrotóxicos no Brasil

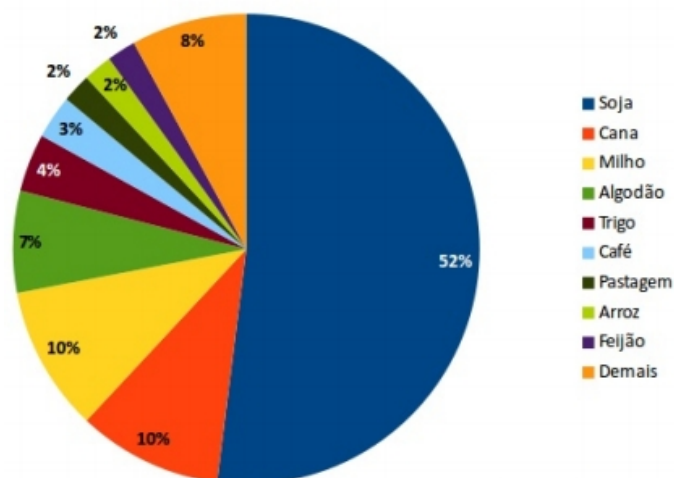
De acordo com o relatório do IBAMA (2019), o glifosato foi o agrotóxico mais comercializado no Brasil em 2018, conforme tabela 2. Mais de 549 mil toneladas de ingredientes ativos foram vendidas nesse ano; a região Centro Oeste (177,7 mil toneladas) e o Estado do Mato Grosso (98,8 mil toneladas) figuram como os maiores consumidores entre as regiões e as unidades federativas, respectivamente. A região Sul (133,7 mil toneladas) e o estado de São Paulo (81,5 mil toneladas) aparecem em segundo lugar no *ranking* nacional. Os herbicidas correspondem a 61,69% desse mercado, seguidos dos fungicidas (13,36%) e inseticidas (10,43%) (INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE E DOS RECURSOS NATURAIS RENOVÁVEIS, 2019).

Tabela 2: Ingredientes ativos mais comercializados no Brasil em 2018 .

Ingrediente Ativo	Vendas (toneladas)
Glifosato	195.056,02
2,4-D	48.921,25
Mancozebe	40.549,92
Atrazina	28.799,34
Acefato	24.656,79

(adaptado de: IBAMA, 2019)

Em 2015, a soja foi a cultura que mais empregou agrotóxico, seguida de cana e milho, correspondendo, juntos, a 72% das vendas, conforme consta na figura 1 (BOMBARDI, 2017).

Figura 1: Venda de agroquímico por cultura (2015)

(Extraído de: BOMBARDI, 2017)

Em 2016, o Sinitox registrou 3746 casos de intoxicação humana e animal por agrotóxicos de uso agrícola, a maioria na Região Sudeste, ocorrendo majoritariamente durante acidentes individuais e em tentativas de suicídio. Todavia, é necessário cautela ao analisar esses dados, tendo em vista a concentração dos centros notificantes nas regiões Sudeste, Sul e Nordeste do país e que a subnotificação é expressiva no Brasil (SINITOX, 2017). A notificação de intoxicações por agrotóxicos é compulsória e deve ser registrada no SINAN, com periodicidade de notificação semanal (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Os grupos mais suscetíveis à intoxicação e suas complicações são trabalhadores agrícolas, aplicadores de agrotóxicos, idosos, crianças e mulheres em idade reprodutiva. Entre 2007 e 2015, os raticidas foram os principais agentes intoxicantes, seguidos dos agrícolas. Grande parte dos casos (78,8%) são intoxicações agudas, 53,6% foram tentativas de suicídio, e 80,3% evoluíram para cura sem sequelas. Quanto à ocupação das vítimas, 28,8% são trabalhadores rurais, 15,8%, estudantes e 14,5% eram donas de casa (as mulheres participam

da colheita agrícola e até mesmo da pulverização dos praguicidas). Como consequências do crescente uso de agrotóxicos, estão o aumento de gastos públicos em saúde e em recuperação de áreas contaminadas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

A intoxicação por agrotóxicos se deve a múltiplos fatores, como baixa escolaridade dos trabalhadores rurais, vulnerabilidade social e econômica e a falta de segurança no trabalho. No Brasil, a adesão aos EPI's é baixa. Em um estudo realizado no Paraná, 44% dos trabalhadores informaram não utilizar luvas. (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2019c) No contexto da agricultura familiar é recorrente a exposição aos agrotóxicos no núcleo familiar, o descarte incorreto de embalagens e de resíduos de agrotóxicos e a dificuldade de compreensão de informações presentes nos rótulos e bulas desses produtos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

O registro de agrotóxicos está condicionado à submissão de diversos documentos à ANVISA. Pela Portaria nº 03, de 16 de Janeiro de 1992, devem ser submetidos estudos de mutagenicidade, DL50 por exposição dérmica, oral e inalatória, estudos de lesões oculares, cutâneas e sensibilidade cutânea e de potenciação de efeitos tóxicos dos ingredientes ativos, devido a co-formulantes. Entretanto, a agência ressalta que “assim como em outros países, testes para carcinogenicidade, teratogenicidade, para efeitos reprodutivos, e efeitos neurotóxicos retardados não são exigidos para os produtos formulados ou seus componentes”. (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018)

Até 2019, os agrotóxicos podiam ser enquadrados em quatro classes de grau de toxicidade, com base em dados de DL50, conforme consta no Anexo 1. Aqueles considerados “Classe 1 - extremamente tóxicos” ($DL50 \leq 5$ mg/kg), destacados com tarja vermelha em suas embalagens, não necessariamente provocavam morte, mas também incluíam os produtos corrosivos à pele e os que provocam opacidade à córnea (ALMEIDA, 2019; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2011).

Devido à necessidade de se adequar à rotulagem proposta pelo GHS (sistema de classificação e rotulagem de compostos químicos, elaborado pela Organização das Nações Unidas), foi aprovada a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 294, de 29 de julho de 2019, que dispõe sobre os critérios para avaliação e classificação toxicológica dos agrotóxicos. A ANVISA reclassifica os agrotóxicos em cinco novas categorias, ou como “Não Classificado”, com base na toxicidade aguda oral (DL50 oral), cutânea (DL50 cutânea) ou inalatória (CL50 inalatória), conforme Anexos 2 e 3. Os resultados de estudos toxicológicos de irritação dérmica e ocular deixaram de ser usados na classificação do perigo e passaram a ser comunicados como perigo, por meio de pictogramas, advertências ou frases de alerta (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2019a).

Um produto é considerado “Improvável de Causar Dano Agudo” com base no enquadramento dos valores de DL50 e CL50, e são reconhecidamente tóxicos, porém não fatais, quando testados até os valores de DL50 oral e cutânea e CL50 inalatória da “Categoria 4 - Pouco Tóxico”. É considerado “Não classificado” todo produto, de origem biológica ou química, que não se enquadra em nenhum dos critérios descritos e cujas DL50 oral e cutânea e CL50 estão descritas conforme

anexo 2 deste trabalho (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2019a).

Dentre as críticas ao novo marco regulatório dos agrotóxicos, está que as alterações na embalagem (que se referem à toxicidade aguda) não necessariamente refletem outros efeitos nocivos, agudos ou crônicos, que o produto pode oferecer. Com a nova classificação, muitos produtos deixaram de ser considerados “extremamente tóxicos”, passando a ser inseridos em categorias de menor toxicidade, o que pode prejudicar o entendimento do trabalhador rural quanto ao perigo e aos riscos associados a determinado agente. De fato, apenas 43 agrotóxicos são atualmente classificados como “Extremamente Tóxicos” (na classificação antiga, mais de 700 praguicidas eram considerados “extremamente tóxicos”), enquanto 599 são considerados “Pouco Tóxicos” e 899 se enquadram em “Produto improvável de causar dano agudo”(AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2019a).

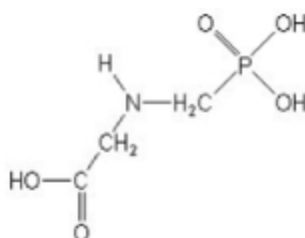
4.2. Glifosato

4.2.1. História, Consumo e Mecanismo de Ação

Figura 2: Fórmula estrutural do glifosato, um herbicida organofosfonato.

Fórmula molecular: $C_3H_8NO_3P$

Nomenclatura IUPAC : N-(phosphonomethyl)glycine



(Extraído de: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2019b).

O glifosato foi inicialmente sintetizado em 1950, como um potencial composto com propriedades farmacêuticas (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2015a). Mais tarde, suas propriedades herbicidas foram elucidadas e sua patente, atribuída à Monsanto, foi introduzida em 1974 no mercado em uma formulação de nome comercial Roundup® (DAVOREN *et al.*, 2018). Devido à sua capacidade de quelar cátions metálicos, o glifosato inibe a enzima 5-enol-piruvilchiquimato-3-fosfato (EPSP) sintase, presente em plantas e em algumas bactérias, mas ausente em animais. A enzima EPSP sintase integra a via de metabolização do chiquimato, crucial para a biossíntese de precursores aromáticos, como alcalóides, hormônios e aminoácidos (triptofano, fenilalanina e tirosina) (RICHMOND, 2018). O glifosato é um herbicida inespecífico, sistêmico e de amplo espectro, destinado à aplicação em via foliar, e é rapidamente degradado por microrganismos no solo a ácido aminometilfosfônico (AMPA), um metabólito que pode se acumular no meio ambiente. Uma vez pulverizado na

folha, é absorvido e transportado pelo xilema e floema da planta, que morre dentro de dias (RICHMOND, 2018).

Devido às características vantajosas (baixa toxicidade em espécies não alvo e alta eficiência em eliminar ervas daninhas), o emprego deste praguicida aumentou mais do que qualquer outro no mundo. Na década de 90, foram adotadas espécies transgênicas resistentes ao mesmo (possuem a enzima EPSP modificada, que não é inibida pelo glifosato) (DAVOREN *et al.*, 2018). O glifosato é, atualmente, sintetizado por mais de 91 produtores, em 20 países (dentre os quais, 53 produtores estão localizados na China, 9 na Índia, e 5 nos Estados Unidos) e possui registro em mais de 130 países, com volume de produção anual global de 720 mil toneladas, em 2012 (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2015a) (ARAUJO *et al.*, 2008). Apenas no Brasil, mais de 173 mil toneladas de formulações contendo tal agrotóxico foram comercializadas em 2017 (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018).

No Brasil, o glifosato é aplicado na agricultura, na silvicultura, em áreas urbanas e domésticas (ANVISA, 2018). Este herbicida é comercializado em forma de sal (isopropilamina, amina, potássio, dimetilamina, e diamina), com baixa pressão de vapor e, portanto, a via de inalação não é a mais preocupante. A exposição cutânea é a mais recorrente e, embora a absorção seja baixa, em uma concentração acima de 10 mg/mL é capaz de aumentar o transporte paracelular e, assim, fazendeiros que manipulam o praguicida sem luvas apresentam maiores concentrações de glifosato na urina (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2015a) (BRASIL, 2019a).

O glifosato é pouco metabolizado em animais e em torno de 99% é eliminado inalterado em fezes e urina (BRASIL, 2020). Contudo, por meio de mapeamento proteômico, Ford *et al.* (2017) demonstraram que o agrotóxico, em altas doses (200 mg/kg por via intraperitoneal, 1 vez por dia, durante 7 dias), é metabolizado *in vivo* em camundongos a glioxilato, um aldeído eletrofílico capaz de reagir com cisteínas de proteínas de camundongos e um inibidor da oxidação de ácidos graxos, ocasionando o depósito de gordura no fígado (FORD *et al.*, 2017). Em outro estudo, foi demonstrado que 60% dos fazendeiros possuíam níveis detectáveis de glifosato em amostras de urina de 24 h (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2015a).

4.2.2. Segurança e Toxicidade

Até 2018, a classificação toxicológica do glifosato era Classificação toxicológica I – Extremamente Tóxico, por ser capaz de causar opacidade na córnea, reversível ou não dentro de sete dias ou irritação persistente nas mucosas oculares em cobaias (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2019b). Com o advento do Novo Marco Regulatório de 2019, a maioria das formulações à base de glifosato (HBG) se enquadra na Categoria 5 - Produto Improvável de Causar Dano Agudo - faixa azul. Quanto à periculosidade ao meio ambiente, suas formulações são enquadradas, majoritariamente, na classe III - Produto Perigoso ao Meio Ambiente (BRASIL, 2019b) (BRASIL, 2020).

A ANVISA considera a toxicidade aguda do ingrediente ativo glifosato muito baixa pelas vias inalatória, oral e dérmica. A agência reconhece que produtos formulados são mais tóxicos que o glifosato isolado, principalmente pela presença de surfactantes. Contudo, a lista de componentes em HBGs não é disponibilizada ao público integralmente (BRASIL, 2019a).

Resíduos de glifosato e de AMPA podem ser encontrados em colheitas e em alimentos processados. A prática de pulverização deste praguicida poucas semanas antes da colheita, para acelerar morte, secagem e outras operações, acarreta em níveis de resíduos mais altos do que em culturas sujeitas a aplicações no início do cultivo e, conseqüentemente, as exposições alimentares estão crescendo (MYERS *et al.*, 2016). Em 2018, a ANVISA determinou como parâmetros de segurança os seguintes valores para o glifosato: IDA = 0,5 mg/kg pc/dia; DRfA = 0,5 mg/kg pc/dia; AOEL = 0,1 mg/kg pc/dia. Em suas avaliações de risco, a ANVISA conclui que não há risco dietético agudo (as exposições estimadas não ultrapassam 4,37% da DRfA de 0,5 mg/kg p.c.) e nem crônico (a exposição média nacional foi de 0,41% da IDA de 0,5 mg/kg pc/dia). Ainda que toda a água consumida contivesse a concentração máxima de ingrediente ativo (0,5 mg/L), calcula-se que a exposição média nacional ao herbicida seria de 3,74% da IDA (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018).

O glifosato e o seu metabólito AMPA são lixiviados rapidamente em solos arenosos, porém podem persistir por um ano em solos com alto teor de argila, afetando diversos organismos não alvos, como microrganismos importantes para a fertilidade do solo (VAN *et al.*, 2017; MYERS *et al.*, 2016). Com isso, o glifosato (meia vida de 7-14 dias na água) pode contaminar água potável e subterrânea por meio de lixiviação, chuva e escoamento superficial (SÉRALINI *et al.*, 2014). O uso intensivo e crescente do praguicida acarretou na proliferação de ervas daninhas resistentes, obrigando o agricultor a aplicar maiores volumes de herbicida (elevando os custos e a exposição alimentar) e tem levado ao desenvolvimento de lavouras GM resistentes a múltiplos agrotóxicos, inclusive mais nocivos ao meio ambiente que o glifosato, como 2,4-D. É preocupante a aplicação de mistura de agrotóxicos, para os quais estudos de seus impactos ambientais e de efeitos sinérgicos não são exigidos por autoridades governamentais (MYERS *et al.*, 2016). Não obstante, tem-se verificado resistência cruzada entre antibióticos e glifosato, dois produtos amplamente empregados na agricultura. Van *et al.* (2017) observaram que uma cepa de *E. coli* exposta a glifosato sofreu modificação em sua bomba de efluxo, conferindo resistência ao ciprofloxacino. A resistência ao herbicida pode ser propagada em bactérias por transferência horizontal de genes (VAN *et al.*, 2017).

No Brasil, entre 2007 e 2015 foram registradas 2269 notificações de intoxicação pelo praguicida no SINAN, sendo que 40% foram tentativas de suicídio e 27,9% foram exposições sem sinais de intoxicação. 37,1% dos casos foram classificados como intoxicação acidental, habitual ou ambiental. O perfil das vítimas é de trabalhadores agrícolas homens, brancos, com baixo nível de escolaridade e sem vínculo empregatício permanente. Os casos se deram, em sua maioria, durante a atividade de pulverização, predominantemente em períodos chuvosos (nos quais há maior uso do agrotóxico) e em exposição aguda. A

maioria dos indivíduos (96%) evoluiu sem sequelas (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018a).

A toxicidade oral aguda do glifosato técnico em mamíferos é baixa (a DL50 varia de 800 a > 5000 mg/kg p.c. para diferentes espécies animais; NOAEL, em ratos = 500 mg/kg/dia; LOAEL, em ratos = 1500 mg/kg/dia). Da mesma forma, o AMPA possui toxicidade aguda oral baixa em mamíferos (DL50 > 5000 mg/kg p.c. em ratos; NOAEL em ratos = 400 mg/kg p.c.). A toxicidade oral aguda do surfactante polioxietileno-amina ou taloaminapolietoxilada (POEA) é maior que do glifosato técnico (DL50 em ratos = 1,2 g/kg p.c.; NOAEL em ratos varia de 300 ppm a 1000 ppm; LOAEL em ratos = 1000 ppm) (VAN *et al.*, 2017) (ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2008).

De acordo com o Ministério da Saúde (2019), em caso de exposição aguda oral a HBGs, é possível a apresentação de sintomas gastrointestinais (como dor de garganta, lesão ao esôfago, náusea, desidratação e hemorragia digestiva), cardiovasculares (hipotensão transitória, disritmia), respiratórios (taquipneia, estertores difusos, pneumonite aspirativa) e renais (oligúria, anúria). Edema, eritema e irritação cutânea são comuns em exposição dérmica, assim como desconforto oral e nasal e gosto desagradável na boca podem ocorrer devido a uma exposição inalatória. Os sinais e sintomas de intoxicação surgem dentro de 24 horas e evoluem rapidamente. (OGA *et al.*, 2014) A gravidade é tanto maior quanto maior o volume ingerido (exposição oral), o tempo de contato com o herbicida (exposição dérmica e inalatória) e a composição da formulação – formulações contendo POEA (surfactante que melhora a absorção e translocação do ingrediente ativo nas plantas) estão ligadas a quadros mais graves de intoxicação. O adjuvante POEA possui uma meia vida de 21 a 42 dias, em veios hídricos (SÉRALINI *et al.*, 2014). Em casos mais graves de intoxicação, falência renal, complicações cardiovasculares e necrose epidérmica podem ser observadas. Não há antídotos específicos para intoxicação aguda por HBGs, limitando-se ao tratamento sintomático (BRASIL, 2019a).

Quanto à associação da exposição ao praguicida com a ocorrência de doenças crônicas, a maioria dos estudos refere-se ao câncer. Dentre os que não se referem ao desenvolvimento de câncer, Rueda-Rufaza *et al.* (2019) sugerem que o glifosato, por inibição da EPSP sintase, provocaria disbiose da microbiota intestinal, favorecendo a proliferação de espécies potencialmente patogênicas e, possivelmente, o desenvolvimento de doenças neurocomportamentais, como o transtorno do espectro autista, por meio de mecanismos neuro inflamatórios, que afetariam o eixo intestino-cérebro. Martinez *et al.* (2018) administraram diferentes doses do glifosato (35, 75, 150 e 800 mg/kg p.c., por 6 dias) por via oral em ratos que, apesar de não apresentarem sinais de disfunção clínica após o final do tratamento, mostraram alteração nos níveis de neurotransmissores no sistema nervoso central, com um aumento de serotonina e redução de dopamina. Mesnage *et al.* (2017) ressaltam que muitas supostas associações do glifosato a doenças crônicas, como autismo, osteoporose (o glifosato quelata manganês, oligoelemento importante para mineralização óssea), sensibilidade não celíaca ao glúten (devido ao desequilíbrio da microbiota) e convulsões (novamente, pela depleção de manganês) são, por ora, meramente especulativas (MESNAGE *et al.*, 2017).

Na avaliação da associação entre o uso de agrotóxicos e a ocorrência de hipotireoidismo, Shrestha *et al.* (2018) estudaram 829 casos de hipotireoidismo em agricultores expostos ocupacionalmente nos Estados Unidos, em um estudo de coorte prospectivo. Com uma taxa de risco de 1,28 (Intervalo de Confiança = 95%), o uso constante de glifosato foi associado a um risco alto de desenvolvimento de hipotireoidismo, embora não tenha sido determinada uma relação dose-resposta e o mecanismo de ação seja desconhecido. O estudo conclui que a associação é mais preocupante com inseticidas organofosforados e organoclorados e o herbicida 2,4-D (SHRESTHA *et al.*, 2018).

Danos hepáticos e renais foram observados em doses abaixo dos limites de segurança estabelecidos. SÉRALINI *et al.* (2014) estudaram o efeito da dieta com milho GM resistente a glifosato e água contaminada com Roundup®, em três diferentes doses por 2 anos. Foi constatado aumento de mortalidade, devido à nefropatia progressiva e à hepatotoxicidade, com congestão e focos necróticos hepáticos, tanto em cobaias que receberam a dieta com o milho GM com ou sem Roundup® diluído, como naqueles que receberam apenas Roundup® diluído. Machos alimentados com milho GM sofreram mais danos hepáticos e renais que fêmeas (provavelmente pelo efeito protetor do estrogênio ao estresse oxidativo. No mais, milhos GM são mais pobres em ácidos fenólicos, em especial o ácido ferúlico, que possuem propriedade antioxidante). Roundup® causou danos graves em todos os tipos de dietas testadas, mesmo na dose mais baixa (0,1 ppb, equivalente a 50 ng/L - glifosato equivalente. Esse é o nível de contaminação que pode estar presente em água encanada). Nos grupos que receberam apenas Roundup®, houve crescimento de tumores, possivelmente por desregulação endócrina, principalmente de origem mamária e hipofisária. A maioria dos tumores em ratos alimentados com milho GM (contaminado ou não com Roundup®) era visível a olho nu depois de 600 dias. Aqui, contudo, cabe ressaltar que os autores não realizaram um controle do crescimento de tumores espontâneos, o que é necessário em um estudo de longa duração. (SÉRALINI *et al.*, 2014). Mesnage *et al.* (2015) realizaram experimento semelhante (durante 2 anos administraram 0,1 ppb de Roundup® em água potável, na dose de 4 ng/kg p.c/dia de glifosato), com análise por microarranjo de transcriptoma do fígado e rins das cobaias experimentadas. Alterações na atividade do spliceossoma, ruptura da estrutura nucleolar dos hepatócitos e desregulação de genes relacionados à cadeia respiratória e ao ciclo do ácido tricarboxílico foram consistentes com a fibrose, necrose e disfunção da membrana mitocondrial observados (MESNAGE 2015). MYERS *et al.* (2016) observaram que há poucas informações sobre a farmacocinética do glifosato em vertebrados, mas há indícios de que os níveis de glifosato e AMPA são 10 a 100 vezes maiores no fígado e no rim do que em outros tecidos (MYERS *et al.*, 2016).

Múltiplos estudos indicam que o glifosato, em baixas concentrações, é um desregulador endócrino, por reduzir a atividade da aromatase (enzima responsável pela síntese de estrógenos) em células placentárias, e a expressão da proteína StAR (proteína de regulação rápida da esteroidogênese), responsável pelo transporte intracelular de colesterol à membrana mitocondrial (ROMANO *et al.*, 2009). Paganelli *et al.* (2010) incubaram embriões de rã em uma solução de HBG, na diluição de 1/5000. Os embriões apresentaram sérias malformações

(deformidade na cartilagem craniana, alterações na crista cefálica e neural), o que foi atribuído ao aumento da atividade do ácido retinóico endógeno, inibindo a expressão de genes essenciais para o desenvolvimento embrionário. O efeito teratogênico, que foi revertido com tratamento com antagonista de ácido retinóico, é consistente com achados clínicos em comunidades rurais expostas a HBGs (PAGANELLI *et al.*, 2010).

El-Shenawy (2009) tratou ratos albinos intraperitonealmente, com concentração subletal de Roundup® (269,9 mg/kg) ou glifosato (134,95 mg/kg) a cada 2 dias, durante 2 semanas. Roundup® ocasionou o aumento de enzimas intracelulares hepáticas (sugerindo danos aos hepatócitos) na primeira semana, ao passo que o tratamento a longo prazo com glifosato técnico, em pequenas doses, causou o mesmo efeito em duas semanas, o que sugere que o dano causado pelo composto ocorreu por um efeito acumulativo. Comparando-se com o controle, tanto glifosato como Roundup® levaram a um aumento sérico de uréia (um indicativo de dano renal), de ácido úrico, de moléculas pró-inflamatórias, como TNF-alfa, efeitos que são tanto maiores quanto mais prolongado o tempo de exposição (EL-SHENAWY, 2009).

4.2.3. Genotoxicidade e Carcinogenicidade

Muitas agências regulatórias asseguram que o glifosato é seguro ao público em geral e aos trabalhadores rurais, além de menos tóxico que a maioria dos agrotóxicos, com base em estudos regulatórios não publicados fornecidos por empresas produtoras do herbicida. No que diz respeito ao seu potencial carcinogênico, a EPA e a EFSA classificaram o praguicida como “improvável de ser carcinogênico em humano” (ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2016; EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2015a). Em concordância, a ANVISA publicou uma nota técnica, em que conclui que o agrotóxico não apresenta características mutagênicas, teratogênicas e cancerígenas, nem é desregulador endócrino ou tóxico para reprodução (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018).

Em 2015, a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer, IARC, publicou um parecer que classifica o glifosato no grupo 2A - provável carcinógeno em humanos (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2015a) (a classificação em grupos pela IARC se encontra no anexo 4). A IARC e as agências regulatórias chegaram a conclusões antagônicas por diversas razões. A IARC atribuiu maior peso a estudos científicos publicados e revisados por pares, dos quais 70% apresentavam evidências positivas para genotoxicidade e carcinogenicidade. Esses trabalhos (pesquisas correlativas e estudos experimentais que investigam possíveis relações causais) consideraram não apenas o glifosato técnico, como também os herbicidas formulados à base de glifosato (HBG) e o seu metabólito AMPA (BENBROOK, 2019).

A IARC apresentou estudos de caso controle e estudos de coorte nos quais verifica-se maior risco de desenvolvimento de linfoma não Hodgkin (LNH) em populações expostas a agrotóxicos do que na população em geral. Em um estudo de caso controle, Eriksson *et al.* (2008) entrevistaram 910 casos de LNH e 1016 controles, na Suécia, a fim de avaliar a exposição a diferentes agentes. O

odds ratio (OR) para exposição a HBG foi de 2,02 (Intervalo de Confiança (IC) = 95%) em uma análise univariada, e 1,51 (IC = 95%), em uma análise multivariada. Quando a exposição foi superior a 10 dias por ano, o *odds ratio* calculado foi de 2,36 (IC = 95%). Considerando um período de latência maior de 10 anos, OR 2,26, IC 95%. Além disso, OR elevado para associação entre o herbicida e linfoma de linfócito B foi encontrado (OR = 1,87; IC = 95%) (ERIKSSON *et al.*, 2008). A monografia da IARC inclui a meta análise realizada por Shinasi *et al.* (2014), que encontrou associação positiva entre herbicidas organofosfonato glifosato e linfoma de células B (*Meta Risk Ratio* (MRR) = 2,0; IC = 95%) e LNH (MRR = 1,5; IC = 95%) (SHINASI *et al.*, 2014). Estudos de coorte e caso controle relacionando a exposição ocupacional a HBGs ou ingestão de glifosato com outros tipos de câncer (carcinoma do túbulo renal, adenoma de células das ilhotas pancreáticas) também são apresentados pelo Grupo de Trabalho da IARC (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2015a).

A IARC considera na sua classificação a avaliação das seguintes características apresentadas por substâncias carcinogênicas: capacidade de induzir estresse oxidativo; eletrofilicidade antes ou após biotransformação; genotoxicidade; capacidade de alterar o reparo do DNA ou a estabilidade genômica; induzir alterações epigenéticas; causar inflamação crônica; ser imunossupressora; modular efeitos mediados por receptor; causar imortalização; e alterar a proliferação celular, a morte ou o suprimento de nutrientes (BUS, 2017).

Na monografia são citados artigos que discorrem principalmente sobre a formação de micronúcleos e indução de estresse oxidativo. Vera-Candioti *et al.* (2013) avaliaram a genotoxicidade de diferentes marcas de HBGs (Panzer® e Credit®) em peixes, observando um aumento na frequência de micronúcleos dentro de três dias de exposição (VERA-CANDIOTI *et al.*, 2013). Mañas *et al.* (2009), por meio de ensaio cometa, observaram aumento na ocorrência de dano ao DNA ($p < 0,01$), em relação ao controle, em concentrações de glifosato isolado na faixa de 3,00 a 7,50 mM, em células HepG2, e aumento na frequência de micronúcleos em eritrócitos de camundongos, em uma dose de 400 mg/kg (MAÑAS *et al.*, 2009). Koller *et al.* (2012) verificaram a citotoxicidade e a genotoxicidade do Roundup® em células epiteliais da boca, uma via importante, pois os agricultores estão sujeitos à exposição por inalação, chamando a atenção para efeitos agudos e genotóxicos averiguados em uma concentração de agrotóxico muito menor que a recomendada (10 e 20 mg/L após 20 min de pulverização; as instruções do fabricante são de 4.500 a 13.500 mg/L de agrotóxico) (KOLLER *et al.*, 2012). A IARC enfatizou a pesquisa realizada por Bolognesi *et al.* (2009), em que se apurou maior frequência de micronúcleos em linfócitos do sangue periférico de humanos, em três regiões expostas à pulverização aérea de HBGs. Contudo, o aumento na frequência de formação de micronúcleos não foi consistente com as taxas de pulverização usadas em cada região (BOLOGNESI *et al.*, 2009) (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2015a).

Astiz *et al.* (2009) mostraram que a exposição de ratos a glifosato puro (10 mg/kg, injeção intraperitoneal) elevou o nível de biomarcadores de estresse redox, seja isoladamente ou em combinação com os praguicidas dimetoato e/ou zineb, no fígado, no cérebro e no plasma (ASTIZ *et al.*, 2009) (INTERNATIONAL

AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2015). Em outro estudo, o glifosato e o AMPA não afetaram a ativação de caspases e a viabilidade de células HEp-2 (células epiteliais tipo 2 humanas) em concentrações acima de 1000 mg/L. Todavia, células expostas a HBGs sofreram apoptose em concentrações menores, com o incremento de espécies reativas de oxigênio (EROs), efeito este que foi dependente da dose e do tempo (COALOVA *et al.*, 2014) (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2015).

Assim, o grupo de trabalho da IARC concluiu que, apesar de existirem evidências limitadas de carcinogenicidade do glifosato em humanos (por exposição à formulação de glifosato), há uma associação positiva com a ocorrência de linfoma não Hodgkin e evidências suficientes de carcinogenicidade em animais experimentais (trabalhos que testaram o princípio ativo glifosato isoladamente). Já as evidências de genotoxicidade e de indução de estresse oxidativo para HBGs, glifosato puro e AMPA são “fortes” (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2015a).

Como mencionado anteriormente, as agências regulatórias baseiam seus pareceres majoritariamente em estudos regulatórios não publicados ou estudos financiados por registradores. A saber, 99% dos trabalhos utilizados pela EPA deram resultados negativos para genotoxicidade e citotoxicidade (BENBROOK, 2019). Tais pesquisas são focadas, sobretudo, no glifosato técnico, que ocorre como resíduo em alimentos e rações, o que é relevante para o público em geral. Os trabalhos submetidos às agências regulatórias possuem ênfase em exposições alimentares sob condições típicas, assumindo usos legais de culturas alimentares (BENBROOK, 2019; HOLLERT *et al.*, 2019). Enquanto isso, a IARC adotou uma perspectiva diferente, preocupando-se com a exposição ocupacional e considerando outros componentes da formulação, como surfactantes, cujas funções são aumentar a penetração intracelular e a eficácia do princípio ativo. Os surfactantes (sobretudo o POEA – presente na composição do Roundup®) são, por si só, tóxicos e causam danos ao DNA em células embrionárias e placentárias, afetando a integridade da membrana em concentrações de apenas 1 – 3 ppm (uma dose ambientalmente relevante), em células do rim, fígado e placenta, provavelmente por micelização com a bicamada lipídica, amplificando a razão necrose/apoptose, um efeito oposto ao observado com o glifosato técnico, em doses elevadas. (MESNAGE *et al.*, 2013) Em 2018, a ANVISA determinou que a concentração de POEA, em HBG's, não deve ultrapassar 20% da formulação, a fim de reduzir seu risco dietético e ocupacional. (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018a)

Brusick *et al.* (2016) questionam se é correto atribuir ao glifosato técnico o potencial genotóxico que se verifica, na maioria dos estudos, em formulações compostas. Critica-se o peso dado à indução de estresse redox como evidência “forte” de mecanismo carcinogênico, cuja detecção não implica, por si só, que o composto leva ao desenvolvimento de tumor *in vivo*. Além disso, em muitos trabalhos elencados pela IARC, os parâmetros avaliados foram apenas medidas indiretas de estresse redox, como aumento endógeno de enzimas antioxidantes (por exemplo, superóxido dismutase) e espécies reativas de oxigênio. EROs podem ser resultado da reação do herbicida com componentes do meio de cultura e poderiam ser usados métodos para quantificar a oxidação do DNA, como a

quantificação da lesão 8-oxo-2'-desoxiguanosina (BRUSICK *et al.*, 2016). Bus (2017) aponta que muitos resultados positivos foram encontrados em publicações que fizeram uso de doses elevadas, até mesmo da DL50, tornando contestável sua aplicabilidade à realidade, e lembra que o estresse redox é encontrado em diversas doenças não oncológicas (BUS, 2017).

Desde a publicação do parecer da IARC, novas discussões continuam a ser levantadas. A revisão realizada por Davoren *et al.* (2018) focalizou em pesquisas que poderiam explicar mecanismos de carcinogenicidade do glifosato, em pequenas doses e a longo prazo. Diante do fato de que muitos estudos não comprovam que o glifosato isolado é capaz de causar danos diretos ao DNA, buscaram-se outras medidas indiretas de genotoxicidade. Thongprakaisang *et al.* (2013) demonstraram que o glifosato técnico induziu, não monotonicamente, a proliferação de uma linhagem celular de câncer de mama humano dependente de hormônio, em concentrações baixas e ambientalmente relevantes de 10^{-12} e 10^{-6} M, na condição de abstinência de estrogênio. A atividade estrogênica do glifosato foi inibida com a adição de um antagonista de receptor de estrogênio (THONGPRAKAISANG *et al.*, 2013). Já Shehata *et al.* (2013) indicaram que o glifosato, por meio da inibição da EPSP sintase, é altamente prejudicial para bactérias benéficas da microbiota intestinal, como as espécies de *Bifidobacterium*, enquanto possíveis patógenos, como *Clostridium spp* e *Salmonella spp*, são mais resistentes ao herbicida (SHEHATA *et al.*, 2013). Os autores acreditam que o fenótipo disbiótico desregularia a resposta do sistema imune e poderia causar inflamação intestinal, ocasionando um aumento de hematopoiese e genotoxicidade e, conseqüentemente, levando ao LNH (DAVOREN *et al.*, 2018).

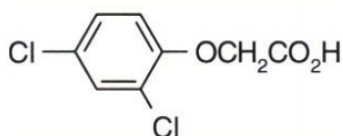
4.3. Ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D)

4.3.1. História, Consumo, Mecanismo de Ação

Figura 3: Fórmula estrutural do 2,4-D, um herbicida clorofenoxiacético

Fórmula Molecular: $C_8H_6Cl_2O_3$

Nomenclatura IUPAC: (2,4-dichlorophenoxy)acetic acid



(Extraído de: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2019c)

O ácido 2,4-diclorofenoxiacético (comumente conhecido como 2,4-D) é um herbicida empregado como agente desfolhante em uma mistura 1:1 com o ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético (2,4,5-T), em suas formas n-butil éster, constituindo o “Agente Laranja” utilizado na Guerra do Vietnã. A sua utilização vem aumentando com o desenvolvimento de culturas transgênicas resistentes. (SONG, 2014) São 45 produtos técnicos (de 24 empresas) e 71 produtos formulados (de 21

empresas) à base de 2,4-D aprovados para uso agrícola no Brasil (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018b).

A fim de compreender o mecanismo de ação do 2,4-D, é importante conhecer o papel das auxinas, fitormônios dentre os quais o ácido indol-3-acético (AIA) é o mais abundante. As auxinas exercem diversos papéis no metabolismo da planta, como crescimento, expansão celular e diferenciação. O 2,4-D é um análogo estrutural e funcional do AIA. Em baixas doses, atua como auxina, estimulando o crescimento da planta e, em altas doses, altera a plasticidade da parede celular, promove seu crescimento excessivo e afeta sua produção de proteínas, EROs e de etileno, acarretando em sua morte. Como particularidade, o 2,4-D mata seletivamente dicotiledôneas, sem afetar monocotiledôneas. O 2,4-D é amplamente utilizado no controle do crescimento de plantas de “folhas largas” (dicotiledônea) em culturas de cereais (monocotiledôneas), como arroz e trigo (SONG, 2014).

O praguicida é comumente formulado com outros herbicidas, como dicamba (ácido 3,6-dicloro-2-metoxibenzoico) e mecoprop (ácido metil-clorofenoxipropanóico). O herbicida auxínico e o glifosato são comumente empregados em conjunto em culturas de soja e milho resistentes (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2015b).

Em 2001, formulações de sal dimetilamina e 2-etilhexil corresponderam a 90-95% do uso global de 2,4-D. Os ésteres e os sais à base da auxina sintética são rapidamente hidrolisados à forma ácida, *in vivo* e no ambiente (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2015b). A forma esterificada é mais volátil, fenômeno potencializado em clima quente e seco, o que é uma característica indesejável na presença de plantas sensíveis ao redor. No geral, quanto mais longa a cadeia do éster, menos volátil este é. Por outro lado, devido à sua maior lipossolubilidade, o éster transporta-se com mais eficiência através da cutícula, sendo absorvido mais rapidamente que as formulações amínicas. A formulação éster é mais resistente à lavagem por chuvas ocorridas após a aplicação (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018b).

4.3.2. Toxicidade Aguda e Ecotoxicidade

Anteriormente classificados como “Classe I - Extremamente Tóxico”, por causarem severa irritação ocular aguda e possuírem toxicidade por via oral, dérmica e inalatória mediana, a maioria dos produtos à base de 2,4-D são, atualmente, enquadrados na “Categoria 4 - Produto Pouco Tóxico” (BRASIL, 2019b) (MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, 2020) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

As intoxicações agudas por 2,4-D não são comuns. No Brasil, entre 2007 e 2017 foram feitas 768 notificações de intoxicação aguda pelo herbicida no Sinan (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). Dentre os casos, 49% ocorreram no ambiente de trabalho, durante períodos chuvosos, sendo que 15,16% das notificações foram tentativas de suicídio. As vítimas são trabalhadores agrícolas homens, adultos, pardos, com baixa escolaridade e sem vínculo empregatício permanente, expostos durante o exercício do trabalho, pela via respiratória. Evoluíram para cura sem

sequela 94% dos casos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019) (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018b).

Como tanto as formulações éster como as formulações de sais são hidrolisadas a ácido, a toxicidade de sais e ésteres de 2,4-D é comparável (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018) O 2,4-D é altamente hidrossolúvel e, uma vez absorvido, distribui-se por todo organismo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). O 2,4-D tem meia vida plasmática de 7-16 horas e de eliminação de 10-30 horas. É improvável que o 2,4-D bioacumule-se no organismo após exposições repetidas, pois em pH fisiológico encontra-se ionizado, dificultando sua passagem por membranas celulares (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2015b) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Além do próprio 2,4-D, outros ingredientes ativos presentes na formulação (como o glifosato) e seus adjuvantes podem potencializar os efeitos deletérios decorrentes da exposição aguda ao agrotóxico e dificultam o tratamento da intoxicação. Suas formas ácida e salina são altamente irritantes para a mucosa pulmonar, gástrica, intestinal e ocular. Em caso de exposição oral, a neuromiotoxicidade é comum e os surfactantes e solventes da formulação agem como depressores do sistema nervoso central. Não existe antídoto específico para as intoxicações por herbicidas à base de 2,4-D (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

O valor determinado de DRfA é de 0,75 mg/kg de peso corpóreo/dia, IDA é de 0,01 mg/kg de peso corpóreo/dia, VMP de 30 µg/L (soma dos resíduos de 2,4-D e de 2,4,5-T) e DL50 oral de 600 mg/kg em ratos, 370 mg/kg em coelhos e por via dérmica em camundongos é de 1400 mg/kg (SOLOMON *et al.*, 2008) (MUSSY *et al.*, 2013). Além disso, estão estabelecidos AOEL de 0,01 mg/kg p.c./dia e NOAEL de 1,0 mg/kg p.c./dia (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018b) (SOLOMON *et al.*, 2008). Após análises de amostras de água, entre 2014 e 2017, a ANVISA concluiu que apenas 0,01% das amostras estavam acima do VMP para o 2,4-D. A exposição média nacional por via oral (alimentos e resíduos) alcançou 19,11% da IDA, indicando não haver risco dietético crônico ao 2,4-D. Contudo, a agência reconhece que, em diversos Estados, o monitoramento da auxina sintética ainda é insatisfatório (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018b).

Como o 2,4-D é em grande parte excretado inalterado pela urina, a análise da urina é a estratégia mais empregada para realizar o biomonitoramento da auxina sintética. (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2015b) As concentrações de 2,4-D em aplicadores agrícolas podem variar de “Não Detectado” a 14000 µg/L, com valores de média geométrica variando de 5,8 a 715 µg/L. (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2015b) Não existem dados de biomonitoramento de 2,4-D no Brasil (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018b) (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2015).

A avaliação de risco ocupacional realizada pela ANVISA refere-se aos produtos formulados e não às suas misturas. A agência alega que não há risco nas atividades de aplicação, mistura e abastecimento do praguicida, desde que contemplado o uso dos EPIs adequados. A ANVISA determina, ainda, uma zona de segurança mínima de 10 metros para aplicação costal e tratorizada, conforme modelo europeu, ao passo que a *Human Rights Watch* recomenda zonas de

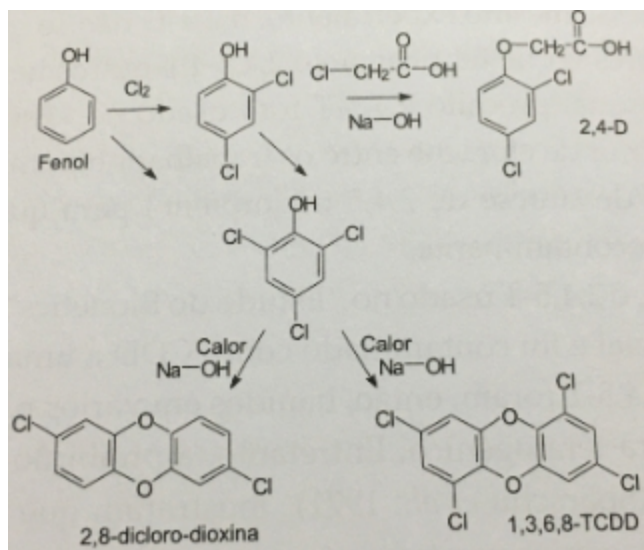
segurança para a pulverização terrestre mecanizada de 50 a 600 metros (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018b) (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2015).

No Brasil, quanto ao seu potencial de periculosidade ambiental, o 2,4-D se encaixa na classe III (Produto Perigoso ao Meio Ambiente). O 2,4-D é considerado moderadamente persistente no ambiente (ZHEN, *et al.*, 2019). Na maioria dos solos, a auxina sintética é rapidamente degradada ou dissipada em 4-7 dias. Sua meia vida em cursos d'água pode variar de uma a várias semanas em condições aeróbicas e pode exceder 120 dias, sob condições anaeróbicas (WHO, 2003). 2,4-D e seus produtos de degradação raramente se acumulam em alimentos (excesso de resíduos do agrotóxico produz odores desagradáveis, o que reduz a probabilidade de alimentos contaminados serem ingeridos) (WHO, 2003). Na atmosfera, o herbicida se encontra predominantemente na forma de éster isopropil e butil. Os ésteres 2,4-D butil são altamente voláteis (são 3 vezes mais voláteis que iso-octil ou propileno glicol butil ésteres), deslocando-se por grandes áreas e afetando culturas não-alvo, veios hídricos e atmosfera (SOLOMON *et al.*, 2008). Devido ao risco ambiental, formulações contendo 2,4-D éster butílico não são comercializadas no Brasil (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2015).

As dibenzo-dioxinas policloradas, ou simplesmente dioxinas, são compostos aromáticos tricíclicos, de função éter, nos quais átomos de cloro podem se encontrar em diferentes posições dos anéis benzênicos, gerando diferentes congêneres. (ASSUNÇÃO *et al.*, 1999) As dioxinas constituem um relevante grupo de microcontaminantes dos herbicidas auxínicos fenóxi. Dentre seus efeitos estão o desenvolvimento de cloracne, promoção de tumores, teratogênese e indução de enzimas hepáticas (SOLOMON *et al.*, 2008). São substâncias lipofílicas e quimicamente estáveis, sendo capazes de persistir no ambiente (KAMEI *et al.*, 2005).

Como se observa na figura 4, o 2,4-diclorofenol (2,4-DCP) é um intermediário chave na fabricação do 2,4-D e a sua pureza está correlacionada com a pureza do 2,4-D produzido a partir dele (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2015). Na obtenção de 2,4-DCP, é desejável que os carbonos 2 e 4 do anel fenólico sejam clorados, mas a reação pode produzir pequenas quantidades de compostos clorados em posições diferentes, incluindo, por exemplo, o 2,4,5-triclorofenol, que é precursor da 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (2,3,7,8-TCDD). Para otimizar a fabricação do intermediário 2,4-DCP, muitas estratégias foram adotadas, tais como o controle da temperatura e do tempo da reação de cloração, a adição programada do agente clorante, emprego de reagentes alternativos e a eficiência da agitação no tanque de reação são fatores do processo que reduzem a geração de impurezas (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2015).

Figura 4: Síntese de 2,4-D, a partir de fenol, e formação de dioxinas



(Adaptado de: SOLOMON *et al.*, 2008).

As dioxinas que são comumente encontradas em formulações de 2,4-D são 2,8-dicloro-dibenzodioxina (2,8-DCDD) e 1,3,6,8-tetracloro-dibenzodioxina (1,3,6,8-TCDD), cujas formações são observadas na figura 4, possuindo baixa toxicidade aguda. São substâncias solúveis em óleo, tal como o éster 2,4-D, permanecendo no produto final (SOLOMON *et al.*, 2008). Mais de 90% da exposição humana a dioxinas ocorre por meio do consumo de alimentos (NAKATAMI *et al.*, 2011). No Brasil, os limites de dioxinas em diferentes alimentos de origem animal não ultrapassam 6,5 pc/g (BRASIL, 2018).

Kamei *et al.* (2005) avaliaram a capacidade do fungo *Phlebia lindtneri* de biodegradar dioxinas. A dioxina 2,7-dicloro-dibenzeno-p-dioxina foi biotransformada, ao passo que a dioxina 1,3,6,8-TCDD não sofreu alteração, indicando que o padrão de cloração influencia na bioestabilidade do composto (KAMEI *et al.*, 2005). Em outro estudo de biorremediação, foi constatado que o fungo *P. brevispora* decompôs 50% da dioxina, em 90 dias de incubação (KAMEI *et al.*, 2009).

A 2,3,7,8-tetracloro-dibenzo-p-dioxina (2,3,7,8-TCDD) (DL50 via oral em ratos de 2 µg/kg) é uma dioxina que se forma durante a hidrólise do tetraclorobenzeno para produzir 2,4,5-triclorofenol, o precursor industrial do 2,4,5-T. Assim, essa dioxina é mais comumente encontrada em formulações de 2,4,5-T, o que levou à descontinuidade do seu uso (SOLOMON *et al.*, 2008). 2,3,7,8-TCDD não possui aplicação comercial e se acumula no tecido adiposo. De acordo com a IARC, os níveis de 2,3,7,8-TCDD em tecidos humanos reduziu 3 a 5 vezes desde o final dos anos 1970 (SOLOMON *et al.*, 2008). No Brasil, o limite máximo tolerável de 2,3,7,8-TCDD em produtos técnicos à base de 2,4-D é de 0,01 mg/kg (ppm) (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2015). Com a redução e o controle da fabricação de compostos clorados, reduziu-se a liberação de PCDDs. Atualmente, PCDDs são gerados majoritariamente de processos de incineração, combustão, processamento de metais e branqueamento de pasta de papel com cloro (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2015).

Outra impureza toxicológica e ambientalmente relevante são os fenóis livres, calculados como 2,4-DCP (limite máximo para formulações de 2,4-D: 3,0 g/kg). Os clorofenóis têm recebido atenção mundial devido à sua alta toxicidade para a vida aquática, resistência à degradação e potencial de bioacumulação (YIN *et al.*, 2003). Devido à alta solubilidade e distribuição no ambiente aquático, o 2,4-DCP é considerado um poluente importante nos efluentes pela USEPA. Foram observados comprometimento permanente da visão ou cegueira e lesão grave do trato respiratório superior em exposição aguda ao 2,4-DCP (ZHANG *et al.*, 2008). A DL50 oral do 2,4-DCP em ratos varia de 500 a 4000 mg/kg p.c (WHO, 2003). Além de ser subproduto da síntese de 2,4-D, o 2,4-DCP é liberado no ambiente como composto intermediário de fábricas de papel e indústrias químicas (ZHANG *et al.*, 2008).

O 2,4-DCP compete com compostos aromáticos naturais (liberados a partir de resíduos de plantas vivas e em decomposição; desempenham papel na formação do solo, dissolução de minerais, disponibilidade de nutrientes, entre outros) pela sorção em solos, tanto ricos quanto pobres em matéria orgânica (XING *et al.*, 1998). Zhang *et al.* (2008) identificaram 2,4-DCP como potencial desregulador endócrino, quando expuseram o peixe raro chinês (*Gobiocypris rarus*) a 0,1, 0,3 e 1 mg/L de 2,4-DCP, por 21 dias, e verificaram degeneração dos ovários e alteração na expressão de genes relacionados a hormônios sexuais (gene do receptor de estrogênio e da vitelogenina), dependente de dose, em espécimes fêmeas (ZHANG *et al.*, 2008). Zhu *et al.* (2016) constataram, *in vitro*, que o 2,4-DCP foi citotóxico e inibiu o crescimento de células da linhagem de carcinoma hepatocelular humano HepG2, de forma dose dependente, após 30 horas de exposição (ZHU *et al.*, 2016).

Bukowska *et al.* (2003) expuseram eritrócitos, *in vitro*, a diferentes concentrações de 2,4-D e 2,4-DCP, verificando redução da atividade da superóxido dismutase e aumento da atividade da glutathione peroxidase. O 2,4-DCP causou efeitos deletérios em concentrações menores que o 2,4-D (500 ppm de 2,4-D diminuiu a concentração de glutathione reduzida nos eritrócitos em 18%, ao passo que 250 ppm de 2,4-DCP diminuiu em 32%, em comparação com os controles). Esses resultados são preocupantes por serem verificados em doses que podem se acumular em profissionais responsáveis pela fabricação ou aplicação desses compostos, bem como em pessoas comuns, como resultado do acúmulo de compostos fenólicos comuns no tecido adiposo (BUKOWSKA *et al.*, 2003).

Foi verificado que a exposição de uma espécie de peixe (*C. decemmaculatus*) ao 2,4-D na faixa de 252-756 mg/L aumentou o índice de dano genético entre 48 e 96 h, levou a alterações comportamentais e à indução de micronúcleos e quebras de fita simples de DNA (ARCAUTE *et al.*, 2016).

4.3.3. Toxicidade Crônica

De acordo com a ANVISA, não há evidências suficientes de que o 2,4-D seja carcinogênico ou provoque distúrbios hormonais em humanos ou animais. Não há estudos epidemiológicos em oncologia baseados na medição de biomarcadores de exposição ao agrotóxico (INTERNATIONAL AGENCY FOR

RESEARCH ON CANCER, 2015b). Na avaliação da toxicidade crônica do 2,4-D, é importante levar em conta não apenas o próprio herbicida, como também seus contaminantes.

2,3,7,8-TCDD é uma dioxina com alta toxicidade, classificada pela IARC como “Grupo 1: carcinógeno humano conhecido”, com potencial teratogênico em ratos em uma dose de apenas 0,1 µg/kg/dia. Já a dioxina 2,8-dicloro-dibenzodioxina provoca teratogênese em ratos em concentrações superiores a 100 mil µg/kg/dia, ao passo que 1,3,6,8-tetracloro-dibenzodioxina (1,3,6,8-TCDD) causa efeitos teratogênicos em ratos em uma concentração de 18 µg/kg/dia (SOLOMON *et al.*, 2008).

Kim *et al.* (2005) determinaram que tanto 2,4-D e seu metabólito 2,4-DCP não apresentam atividade androgênica isoladamente, mas exibem tal atividade sinergicamente ao co-tratamento com testosterona. Utilizando-se uma linhagem de células prostáticas cancerígenas, a co-administração com 10 nM de 2,4-D e 2,4-DCP aumentou a proliferação celular em 1,6 vezes em comparação com 10 nM de 5-alfa-dihidrotestosterona sozinho. Além disso, em ensaios de transfecção transitória, a transativação induzida por andrógenos também foi aumentada para um máximo de 32 vezes ou 1,28 vezes por co-tratamento de 2,4-D ou DCP com DHT, respectivamente (KIM *et al.*, 2005).

A auxina sintética é considerada um análogo estrutural da tiroxina, havendo preocupação em 2,4-D deslocar a tiroxina ligada a proteínas plasmáticas. Há associação crescente entre o uso reportado de 2,4-D e incidência de hipotireoidismo, em homens aplicadores do herbicida. Contudo, não foi encontrada associação entre as quantidades de 2,4-D aplicadas e os níveis de hormônios tireoidianos (KONGTIP *et al.*, 2019). Existem estudos que demonstram que o agrotóxico liga-se competitivamente ao sítio de ligação da tiroxina T4 à transtirretina, uma proteína carreadora de hormônios tireoidianos (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2015b). Em sua revisão da literatura, Shrestha *et al.* (2018) concluíram que o risco relativo de desenvolver hipotireoidismo por exposição ao praguicida é de 1,30 (SHRESTHA *et al.*, 2018). Já na revisão feita por Neal *et al.* (2017), não foram encontradas evidências de atividade esteroideogênica ou androgênica para 2,4-D; este foi considerado fracamente competitivo no deslocamento da tiroxina ligada a proteínas plasmáticas, em doses consideradas ambientalmente relevantes (NEAL *et al.*, 2017).

O herbicida auxínico é considerado hepatotóxico. Em um estudo realizado por Tuschl *et al.* (2002), 2,4-D na concentração de 16 mM induziu apoptose de células HepG2 após 24 e 48 h de exposição, tendo sido observada redução do potencial da membrana mitocondrial (TUSCHL *et al.*, 2002).

Em sua análise do potencial carcinogênico do 2,4-D, a IARC encontrou dados contraditórios referentes a câncer em humanos e em animais. Flower *et al.* (2004) observaram que a exposição de pais a herbicidas aumentava o risco de câncer (como linfomas) em crianças (0-19 anos), após estudar 17.357 filhos de aplicadores de praguicida em Iowa, entre 1993 e 1997. O risco era maior para filhos de pais que não usavam luvas quimicamente resistentes aos agrotóxicos (OR = 1,98; IC95%). O OR para o uso de 2,4-D pelas mães e o risco de câncer na infância foi de 0,72 (IC 95%, 7 casos expostos), e para o uso pelos pais foi de 1,29

(IC 95%; 26 casos expostos). Considerando o uso de herbicidas clorofenoxi (incluindo 2,4-D, 2,4,5-T e dicamba), OR para o uso materno foi de 0,67 (IC 95%; 7 casos expostos) e, para o uso paterno foi de 1,26 (IC 95%, 28 casos expostos) (FLOWER *et al.*, 2004). O Grupo de Trabalho da IARC não verificou evidências de relação entre a exposição a 2,4-D e incidência de câncer de próstata, melanoma, linfoma de célula B e LNH (RR, 1.04; 95% IC; 0.88–1.22; I² = 6%, P heterogeneidade = 0.386). Quanto aos estudos em animais, foi verificado que a administração oral de 2,4-D resultou em uma tendência positiva de incidência de astrocitoma do cérebro em camundongos machos. Em uma linhagem de camundongos, a administração subcutânea do éster isooctil de 2,4-D resultou em uma incidência aumentada de sarcomas de células do retículo (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2015b).

No que diz respeito aos mecanismos de carcinogenicidade, a evidência de que o praguicida induz estresse oxidativo é considerada forte, ao passo que a evidência de que o 2,4-D causa imunossupressão é moderada, e as evidências de que o 2,4-D é genotóxico (formação de micronúcleos, aberrações cromossômicas, quebra da fita de DNA), modula efeitos mediados por receptores (potencializando atividades androgênicas de 5-alfa-di-hidroxiesterosterona) e altera a proliferação ou morte celular são fracas. As evidências de que o 2,4-D causa inflamação crônica foram consideradas inadequadas (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2015b).

A agência levantou estudos *in vitro* e *in vivo* que demonstraram que o agrotóxico é capaz de reduzir a atividade de enzimas antioxidantes, como superóxido dismutase, glutatona redutase e catalase, e aumentar a geração de espécies reativas de oxigênio (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2015b). Pochettino *et al.* (2013) administraram 70 mg/kg/dia de 2,4-D entre 16 dias de gestação e 23 dias após o parto de ratas Wistar prenhas. Os filhotes foram eutanaziados 45, 60 ou 90 dias após o nascimento. Na próstata ventral, a auxina sintética aumentou a concentração de radicais hidroxila e a taxa de oxidação de lipídios e proteínas em todas as idades estudadas. O 2,4-D promoveu estresse oxidativo nas mamas, provavelmente porque a glândula em desenvolvimento é mais sensível aos xenobióticos do que o órgão adulto. Assim, o praguicida figura como um poluente ambiental capaz de causar alterações deletérias em órgãos reprodutivos (POCHETTINO *et al.*, 2013).

Além disso, a agência compilou diversos estudos de imunotoxicidade, celular e/ou humoral, de 2,4-D em modelos murinos. Salazar *et al.* (2005) relataram efeitos imunossupressores na imunidade humoral em camundongos C57BL/6 tratados com 2,4-D. Uma formulação de 2,4-D (sal de dimetilamina de 2,4-D, 47,2%, a 150 mg/kg de peso corporal, administrado intraperitonealmente) diminuiu de três a quatro vezes o número de anticorpos IgM e IgG específicos ao antígeno fosforilcolina B no soro (SALAZAR *et al.*, 2005).

O grupo de trabalho da IARC concluiu que o 2,4-D pertence ao grupo 2B (possível carcinógeno em humanos), com base em evidências inadequadas de carcinogenicidade para humanos e evidências limitadas de carcinogenicidade para animais (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2015b).

4.4. Outros agrotóxicos

4.4.1. Mancozebe

O etileno bis-ditiocarbamato (EBDC) de manganês e zinco (mancozebe) é um pró-fungicida não-sistêmico de amplo espectro, que não é absorvido pela planta, por ser incapaz de atravessar a cutícula da folha. Trata-se de um fungicida protetor, que previne sérias perdas por doenças (GULLINO *et al.*, 2010).

A maioria dos produtos à base de mancozebe se encaixa ora na categoria 5 (Produto Improvável de Causar Dano Agudo) ora na categoria 4 (Produto Pouco Tóxico). No que diz respeito à sua classificação ambiental, se enquadra na classe III - Produto Perigoso ao Meio Ambiente, sendo que alguns produtos são considerados classe II - Produto Muito Perigoso ao Meio Ambiente (BRASIL, 2020).

A toxicidade aguda em humanos é considerada baixa. A administração oral em ratos mostrou DL50 superior a 800 mg/kg de peso corporal. Formulações contendo o fungicida são irritantes para a pele, trato respiratório e olhos (BELPOGGI *et al.*, 2006). O mancozebe é facilmente degradado e tem meia vida curta no ambiente, com VMP de 180 µg/L. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011) O composto resultante da decomposição do agrotóxico, o etilenotioréia (ETU), originado após processamento dos alimentos contaminados, não é fungicida, mas causa diversos malefícios à saúde. O ETU é hidrossolúvel, com potencial de poluir as águas subterrâneas (BELPOGGI *et al.*, 2006).

Diversos estudos, em ratos, relacionam o ETU a efeitos tireotóxicos. No estudo de Maranghi *et al.* (2013), o ETU afetou a função tireoidiana em ratos fêmeas gestantes em doses de apenas 0,1 mg/kg/dia (MARANGHI *et al.*, 2013). A administração do composto resultou em redução dos níveis de tiroxina (T4) no soro. Como consequência, por meio do efeito retroalimentação negativa, estimulase a glândula pituitária a produzir mais hormônio estimulante da tireoide (TSH). O resultado é a hiperplasia de células foliculares da tireóide, o que predispõe o organismo a desenvolver câncer da tireóide. Além disso, a hipotiroxinemia no início da gravidez está associada a efeitos adversos no sistema nervoso em desenvolvimento, impactando, por exemplo, no fechamento do tubo neural e no desenvolvimento cognitivo e motor em crianças (AXELSTAD *et al.*, 2011). Contudo, o efeito observado em ratos não necessariamente reflete o que se encontra em seres humanos. De acordo com SOLOMON *et al.* (2008) para se observar tais efeitos, a exposição contínua a ETU é necessária, o que é improvável em indivíduos que consomem dieta variada. Ainda assim, muitos esforços são feitos para substituir os fungicidas etileno bis-ditiocarbamato (EBDC) (SOLOMON *et al.*, 2008).

Há evidências suficientes de carcinogenicidade do ETU em animais e inadequadas em humanos (pela classificação da IARC, pertence ao grupo 3). O Brasil não tem estabelecido LMR para ETU, mas o tem para CS₂ (mg/kg) em função do uso dos ingredientes ativos da classe dos EBDCs: mancozebe, manebe, metiram, além de outros ditiocarbamatos (LEMES, *et al.*, 2005). Já a EFSA determinou LMR de 0,05 mg/kg p.c. para o ETU. Em 2016, contudo, foi proposto um aumento do LMR (0,2 mg/kg p.c.) (EUROPEAN FOOD SAFETY

AUTHORITY, 2016). A remoção de resíduos de ETU pode ser feita com a lavagem adequada de alimentos com agentes oxidantes (hipoclorito de sódio, dióxido de cloro). A EPA classifica o mancozebe como “provável carcinógeno humano”.

4.4.2. Acefato

O acefato é um inseticida e acaricida organofosforado, proibido para uso na UE desde 2003. No Brasil, a maioria das formulações à base de acefato são classificadas como “Categoria 4 - Produto Pouco Tóxico”. Os organofosforados fosforilam a enzima acetilcolinesterase (AChase), inibindo-a irreversivelmente, de maneira inespecífica (ou seja, afeta espécies não alvo, como homens). O acúmulo de acetilcolina acarreta em um quadro neurotóxico agudo, a síndrome colinérgica (tremores, fraqueza muscular, salivação excessiva, diarreia, incontinência urinária). Os organofosforados causam outros quadros neurotóxicos agudos graves, como polineuropatia retardada induzida por organofosforados (formigamento, fraqueza muscular e perda de coordenação motora), por inibição de esterases, e a síndrome intermediária (devido à dessensibilização de receptores colinérgicos, após hiperestimulação colinérgica, ocorre fraqueza dos músculos respiratórios, podendo levar à morte). Em sua reavaliação toxicológica do acefato, a ANVISA afirma que há a possibilidade do composto provocar alterações neuropsicológicas em indivíduos expostos cronicamente. Nos estudos de exposição repetida, efeitos adversos decorrentes da inibição da atividade colinérgica são observados em doses menores que 1 mg/kg p.c/dia. Em estudos *in vitro*, levantaram-se suspeitas de toxicidade reprodutiva (redução de fertilidade, do número de prole viva e malformações), genotoxicidade (em que o estresse oxidativo aparenta desempenhar um papel importante) e carcinogenicidade (é classificado como “Possível carcinógeno humano” pela USEPA. Estudos *in vitro* demonstram mutações em linhagem de células de linfoma de camundongos, em doses de até 5000µg/placa) (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2009) (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2019).

4.4.3. Atrazina

Atrazina é um herbicida triazina, desenvolvido em 1950. Muitas de suas formulações aprovadas para uso no Brasil são consideradas “Categoria 5 - Produto Improvável de Causar Dano Agudo”. Trata-se de um inibidor da cadeia de elétrons do fotossistema II, afetando a fotossíntese. Todavia, isso não significa que a atrazina é inócua em espécies não alvo. Possui baixa toxicidade aguda (DL50 0,9 e 4 g/kg em aves, DL50 para ratos e camundongos na faixa de 1300 a 4000 mg/kg, a CL50 para a maioria dos peixes é superior a 4 mg/L) (SOLOMON *et al.*, 2008) e baixo fator de bioacumulação (entre 0,3 e 2). Há diversas evidências que apontam que a atrazina é um desregulador endócrino, por induzir a atividade da enzima aromatase, que converte testosterona em estrogênio, elevando a produção deste hormônio (MNIF *et al.*, 2011). Estudos em peixes, anfíbios, répteis e mamíferos demonstraram que o praguicida comprometeu o desenvolvimento de gônadas masculinas, por indução da aromatase (HAYES *et al.*, 2010). A IARC o

classifica como “Grupo 3: Não classificável para carcinogenicidade em humanos”, havendo evidências suficientes de carcinogenicidade somente em animais, por redução da secreção de norepinefrina hipotalâmica (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2007) (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2019). Contudo, diversos estudos publicados mostram a existência de associação entre o aumento de risco em desenvolver LNH e a exposição à atrazina associada a outros praguicidas (CARMO *et al.*, 2013).

4.5. Comparação com a União Europeia

A União Europeia (UE) é sede das três maiores indústrias multinacionais de agroquímicos (Syngenta - sede localizada na Suíça, correspondeu a 19,2% das vendas em 2016; Bayer - Alemanha, 17,6%; BASF - Alemanha, 12,3%) (BOMBARDI, 2017) (PELAEZ *et al.*, 2016). Alemanha, Estados Unidos, França e China foram os maiores exportadores de agroquímicos em 2013, ao passo que Brasil (tornou-se líder de importações a partir de 2012), Canadá, França e Tailândia estavam entre os maiores importadores (PELAEZ *et al.*, 2016).

Um dado importante é a disparidade entre os marcos regulatórios dos diferentes países que movimentam o mercado mundial de agrotóxicos. A UE possui uma das legislações mais restritivas que regulamentam os praguicidas. De acordo com o Regulamento 1107/2009, um produto fitofarmacêutico aprovado para uso na UE não deve ser potencialmente perigoso, ou seja, produtos com efeitos carcinogênicos, teratogênicos ou desreguladores endócrinos passaram a ser proibidos, independentemente da dose. O Artigo 4 da Diretiva 91/414/CEE determina que somente é autorizado o uso de substâncias que não causem efeitos nocivos à saúde humana ou animal, de maneira direta ou indireta (BOMBARDI, 2017). As empresas constroem unidades produtivas em países com legislações mais permissivas e flexíveis, que autorizem o consumo de certos ingredientes ativos, como América Latina, América do Norte e Ásia (PELAEZ *et al.*, 2016). De fato, aproximadamente 30% dos agrotóxicos de uso permitido no Brasil são proibidos na União Europeia, dentre os quais estão a atrazina e o acefato, dois dos cinco ingredientes ativos mais consumidos no Brasil (BOMBARDI, 2017).

O Decreto 4.074, de janeiro de 2002, que regulamenta a Lei 7.802/1989, determina que agrotóxicos mutagênicos, teratogênicos, carcinogênicos e que causem distúrbios hormonais ou ao aparelho reprodutor não devem ser aprovados para uso (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018a). Porém, Bombardi (2017) critica o processo de reavaliação dos agrotóxicos no Brasil, que não ocorre periodicamente, como é previsto na legislação europeia (BOMBARDI, 2017).

A UE implementa "valor padrão" de 0,01 mg/kg, quando não há um LMR específico disponível e determinado em estudos de campo. Os "valores padrão" são geralmente definidos em um nível muito baixo, que não têm relevância para o uso seguro dos praguicidas (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2020).

As tabelas 3, 4, 5, 6, 7 e 8 trazem diferentes parâmetros de risco dietético, em vigor na UE e no Brasil, para o glifosato, 2,4-D e mancozebe.

Tabela 3: Limites Máximos de Resíduo – Glifosato.

LMR (mg/kg) - Glifosato			
Cultura	Aplicação no Brasil	União Europeia	Brasil
Soja	Dessecante e pós emergência	20	10
Milho	Pós emergência	1,0	1,0
Trigo	Pós emergência	10	0,5
Algodão	Pós emergência	10	3,0
Cana de Açúcar	Maturador e pós emergência	0,1	1,0
Café	Pós emergência	0,1	1,0
Arroz	Pós emergência	0,1	0,2

(adaptado de: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2019b) (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2020)

Tabela 4: Valores de Referência – Glifosato

Valores de Referência - Glifosato		
Parâmetro	União Europeia	Brasil
IDA	0,5 mg/kg pc/dia	0,5 mg/kg pc/dia
DRfA	0,5 mg/kg pc	0,5 mg/kg pc/dia
AOEL	0,1 mg/kg pc/dia	0,1 mg/kg pc/dia
VMP	0,1 µg/L de água	0,5 mg/L de água

(adaptado de: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2019b) (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2020)

Tabela 5: Limites Máximos de Resíduo – 2,4-D.

LMR (mg/kg) - 2,4 D			
Cultura	Aplicação no Brasil	União Europeia	Brasil
Arroz	Pré/Pós-emergência	0,1	0,2
Café	Pré/Pós-emergência	0,1	0,1
Milho	Pré/Pós-emergência	0,05	0,1
Soja	Pré/Pós-emergência	0,05	0,1
Trigo	Pré/Pós-emergência	2,0	0,2

(adaptado de: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2019c) (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2020)

Tabela 6: Valores de Referência – 2,4-D

Valores de Referência - 2,4 D		
Parâmetro	União Europeia	Brasil
IDA	0,02 mg/kg pc/dia	0,01 mg/kg pc/dia
DRfA	0,3 mg/kg pc/dia	0,75 mg/kg de pc/dia
AOEL	0,02 mg/kg pc/dia	0,01 mg/kg pc/dia
VMP	0,1 µg/L de água	30 µg/L de água

(adaptado de: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2019c) (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2020)

Tabela 7: Limites Máximos de Resíduo – CS₂.

LMR (CS ₂) (mg/kg) – Mancozebe			
Cultura	Aplicação no Brasil	União Europeia	Brasil
Algodão	Foliar	0,1	1,0
Arroz	Foliar	0,05	0,1
Café	Foliar	0,1	0,3
Milho	Foliar	0,05	0,3
Soja	Foliar	0,1	0,3
Trigo	Foliar	1,0	1,0

(adaptado de: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2019d) (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2020)

Tabela 8: Valores de Referência – Mancozebe

Valores de Referência- Mancozebe		
Parâmetro	União Europeia	Brasil
IDA	0,05 mg/kg pc/dia	0,03 mg/kg pc/dia
DRfA	0,6 mg/kg pc/dia	-
AOEL	0,035 mg/kg pc/dia	-
VMP	0,1 µg/L de água	180 µg/L de água

(adaptado de: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2019d) (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2020)

5. DISCUSSÃO

Sem o compromisso com o desenvolvimento sustentável e social, o sistema agrícola pode contribuir negativamente para a saúde, a vulnerabilidade de populações carentes e o meio ambiente. Frente aos numerosos casos de intoxicações agudas por agrotóxicos, é necessário que os órgãos públicos adotem medidas preventivas contra os incidentes. As vias de exposição aos agrotóxicos são diversas: oral, inalatória, dérmica e contato com a mucosa ocular. A manipulação de agrotóxicos é uma atividade de alto risco para o trabalhador, que carece de instruções e capacitação e está fortemente sujeito aos efeitos tóxicos agudos e crônicos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018) (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018).

Esta revisão da literatura trouxe as controvérsias acerca do agrotóxico mais economicamente importante do mundo. Contradizendo o parecer de diversas agências regulatórias, o presente estudo levantou preocupantes questões acerca da persistência do glifosato no meio ambiente, seu risco alimentar crescente, seu efeito desregulador endócrino, hepato e nefrotóxico e de sua genotoxicidade em espécies não alvo. Informações conflitantes, vieses financeiros, exposição a múltiplos agrotóxicos e a composição complexa dos HBGs são fatores confundidores que turvam a polêmica sobre toxicidade real de formulações à base de glifosato e do glifosato isolado.

Aplicadores ocupacionais e demais trabalhadores rurais, bem como suas famílias e cidadãos que vivem nas proximidades, devem estar cientes dos reais malefícios que a exposição ao glifosato pode trazer. Nesse ponto, cabem ressalvas a serem feitas à reclassificação dos agrotóxicos registrados no Brasil, que passou a maioria dos agrotóxicos para classificações mais baixas de perigo. A falta de entendimento dos rótulos e bulas está atrelada aos casos de intoxicação. Somente com treinamentos contínuos e programas de conscientização, futuros incidentes poderão ser prevenidos.

De acordo com Freitas (2002), a avaliação de risco é um conjunto de procedimentos que avaliam o potencial de danos decorrentes da exposição a determinado agente e é dividida, classicamente, em fases: identificação do perigo, estabelecimento do nível de dose-resposta para o agente, avaliação da exposição de determinada população e caracterização dos riscos. Consequentemente, a avaliação de risco é uma ferramenta para a tomada de decisões para gerenciamento de risco, levando em consideração o “impacto à saúde pública, à economia, à sociedade e à política” (FREITAS, 2002). A IARC deixa claro que o seu objetivo não é realizar avaliação de risco, mas identificar o potencial de um agente em aumentar a incidência de câncer sobre uma população exposta. Ou seja, a princípio, a IARC não se preocupa em avaliar a capacidade de um agente causar câncer em condições específicas de exposição, mas em realizar a avaliação de perigo, considerando que novos usos e exposições imprevistas possam aumentar os riscos (BUS, 2017).

As agências reguladoras estabelecem limites de resíduos e de ingestão diária máxima que visam proteger a população em geral. Davoren *et al.* (2018) ressaltam que, apesar das concentrações inibitórias de glifosato, determinadas em estudos experimentais, serem maiores que os permitidos legalmente, os achados não devem ser ignorados. Contudo, trabalhos recentes levantam a suspeita de que a atividade genotóxica de glifosato e AMPA pode ser verificada em “doses ambientalmente relevantes”, ou seja, quantidades de resíduos de glifosato e adjuvantes em alimentos e bebidas previstas pela legislação. Mais estudos devem ser conduzidos, podendo acarretar em revisão da identificação do perigo e da avaliação do risco dos agrotóxicos adotadas atualmente.

Não é exagero afirmar que há necessidade de se revisar os valores preconizados como seguros para o glifosato, sabendo-se que estes foram calculados a partir de estudos *in vivo* com o glifosato isolado, deixando de incluir estudos toxicológicos de formulações como misturas, levando em consideração as evidências que apontam toxicidade renal e hepática em concentrações abaixo dos valores de referência (MESNAGE *et al.*, 2013). Os valores de referência de segurança, como a IDA, que deveriam ser embasados em evidências científicas atuais, estão superestimados. Entretanto, reconhece-se que, apesar de necessário, trata-se de um desafio, tendo em vista a diversidade de formulações à base de glifosato no mercado. A toxicidade de outros HBGs, não apenas o Roundup®, precisa ser melhor elucidada. Adicionalmente, recomendam-se estudos para encontrar alternativas aos adjuvantes mais tóxicos das formulações HBGs, como o POEA-15.

Muitas críticas à monografia da IARC são perfeitamente respondidas no artigo de Charles Benbrook (2019). A inclusão de HBGs na monografia da IARC é

completamente plausível, pois nenhum herbicida contém apenas glifosato técnico e, portanto, estudos com formulações de glifosato são mais representativos da realidade do que o glifosato sozinho. Assim, é fortemente recomendado que as agências regulatórias revisem seus critérios de avaliação e passem a incluir a toxicidade dos HBGs (e não apenas de seus componentes separadamente) em suas exigências regulatórias. A IARC não se limitou tão somente à análise de resíduos de glifosato técnico em alimentos, mas também considera o trabalhador rural, o qual está sujeito a doses elevadas de HBGs e outros agrotóxicos, cenário este bastante distinto dos ambientes laboratoriais controlados. De fato, Benbrook (2019) ressalta que a exposição dérmica é preocupante durante a aplicação do agrotóxico, atividade que faz uso de pulverizadores de mão, mochila e caminhões. A exposição a HBGs aumenta a cada ano e conforme o uso, o qual está sujeito a acidentes, como vazamentos em mangueira, derramamentos e condições do vento. (BENBROOK, 2019)

É reconhecido que espécies reativas de oxigênio integram diversos mecanismos deletérios em organismos vivos, tais como processos inflamatórios, apoptose e genotoxicidade. Geração elevada de EROs é encontrada em numerosos tumores humanos (prostático, mamário, cólon, melanoma, etc). Os danos causados por EROs ao DNA favorecem a tumorigênese e a transformação maligna da célula (SILVA *et al.*, 2014). À luz desses fatos, ao contrário do que os críticos da IARC afirmam, o estresse redox é um mecanismo de ação do processo carcinogênico que não se pode ignorar.

No Brasil, somente são consideradas carcinogênicas substâncias que apresentem evidências suficientes nesse sentido, na espécie humana ou em animais de experimentação. Assim, no país, conforme os critérios de classificação da IARC, o praguicida 2,4-D não é passível de cancelamento de registro (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018). Enquanto múltiplos estudos demonstram que as dioxinas possuem potencial carcinogênico, a comprovação de que a auxina sintética é, por si só, teratogênica ou carcinogênica permanece em aberto. Um estudo em doses baixas revelou que o herbicida é capaz de induzir estresse oxidativo, cujos efeitos deletérios favorecem o desenvolvimento de diversas doenças. Além disso, considerando sua volatilidade e o risco de contaminação de culturas não alvo, acarretando em perda de produtividade, o emprego de formulações éster de cadeia curta deve ser reconsiderado.

Seus contaminantes são reconhecidamente nocivos, até mais que o próprio princípio ativo. O 2,4-DCP é um poluente ambiental que compromete a qualidade das águas doces, do solo e causa estresse redox. Apesar das dioxinas contaminantes de formulações de 2,4-D serem reconhecidamente menos tóxicas que 2,3,7,8-TCDD, mais estudos são necessários para elucidar a real extensão dos seus malefícios à saúde humana e ao meio ambiente, tendo em vista sua persistência ambiental.

Assim como o 2,4-D, o mancozebe é um provável agente tireotóxico, devido à presença de contaminantes (sobretudo o ETU). Devido à importância do fungicida e o número de indivíduos potencialmente expostos, é recomendável que o ETU seja incluído na monografia oficial do mancozebe como uma impureza importante, bem como seu respectivo LMR.

Apesar de seus potenciais efeitos nocivos, os resultados das avaliações de risco dos agrotóxicos, realizadas pelas agências regulatórias, não devem ser descartados. De acordo com os pareceres da ANVISA, o risco dietético e o risco ocupacional, quando contemplado o uso correto dos EPI's, para os principais agrotóxicos é, de fato, muito baixo.

No que diz respeito ao aspecto legal, chama a atenção a permissividade da legislação brasileira em relação à europeia, tanto nos valores permitidos de resíduos como na qualidade dos agrotóxicos (BOMBARDI, 2017). A ação anticolinesterásica inespecífica e a toxicidade reprodutiva do acefato, bem como a toxicidade endócrina e ambiental da atrazina levaram ao desuso desses agrotóxicos em diversos países. O banimento desses agroquímicos demonstra compromisso por parte da UE com a preservação do meio ambiente e com a saúde da sua população e de seus trabalhadores, bem como maior controle no acesso e uso dos agroquímicos. Ressalta-se, entretanto, que a UE e o Brasil vivem contextos socioeconômicos distintos. Enquanto os governos europeus subsidiam os pequenos agricultores, o Brasil é dependente das monoculturas, que requer grande emprego de agrotóxicos. Além disso, as agências regulamentadoras diferem em graus de desenvolvimento, em capacitação e em número de seus profissionais.

No geral, a EFSA revelou-se mais cautelosa no estabelecimento de IDAs, LMRs e VMPs. A discrepância entre esses valores, em diferentes nações, deve-se a diversas razões, entre eles, as diferenças nas agendas das agências regulamentadoras de diversos países. A determinação dos valores de referência leva em conta inúmeros fatores, como a importância econômica da cultura em um país, suas práticas agrícolas e suas condições climáticas. Sabe-se que os LMRs da UE seguem os padrões do *Codex Alimentarius* e valem também para os gêneros alimentícios e alimentos para animais importados, inclusive os transgênicos. Os LMRs do glifosato sofreram alterações consideráveis a partir de 2008 (outrora, o LMR para soja era de 0,05 mg/kg.) com base em uma avaliação de risco realizada com todos os Estados-membros. Já no Brasil, o LMR do glifosato, para a soja, levou em consideração estudos da Monsanto, nos quais resíduos de glifosato apenas persistem em concentrações muito superiores ao que fora, anteriormente, estabelecido (0,2 mg/kg) (MACHADO, 2016). Seria de grande interesse público se as agências regulatórias publicassem detalhadamente os critérios científicos e epidemiológicos, bem como os fatores de incerteza, que levaram ao estabelecimento dos referidos valores.

No Brasil, as subnotificações dos casos de intoxicação por agrotóxicos é bastante preocupante. O emprego excessivo de agroquímicos favorece o surgimento de vetores e plantas daninhas resistentes, o que obriga o trabalhador a aplicar doses ainda mais elevadas desse produtos, aumentando o risco ocupacional e dietético. De forma semelhante, a adoção de espécies transgênicas resistentes a glifosato e a 2,4-D também tem favorecido o uso indiscriminado.

Além da exposição ocupacional, a população também se expõe aos praguicidas e a seus contaminantes por meio da ingestão de água e alimentos. Cabe às entidades governamentais realizar intervenções visando o manejo adequado desses produtos químicos e de seus resíduos, rever recomendações de segurança e de EPIs, de maneira a melhorar o entendimento e a aderência do

trabalhador rural às boas práticas de aplicação de agrotóxicos, orientar profissionais da saúde no atendimento a vítimas de intoxicação a um ou a múltiplos agrotóxicos, atualizar e fiscalizar a conformidade das bulas. Espera-se que a aprovação do Novo Marco Regulatório dos Agrotóxicos seja acompanhada de medidas de mitigação de risco, como fiscalização crescente e de programas de educação aos trabalhadores que manejam os agroquímicos, bem como de seus familiares. Em sua revisão, Eddleston *et al.* (2002) constata que, em países subdesenvolvidos, envenenamento acidental, ocupacional ou tentativa de suicídios com agrotóxicos causam mais mortes que doenças infecciosas. A maioria dos agrotóxicos considerados “extremamente perigosos” são proibidos ou estritamente controlados em países desenvolvidos (EDDLESTON *et al.*, 2002).

A fim de reduzir os riscos decorrentes da exposição a agrotóxicos, as agências regulatórias devem lançar mão da literatura científica mais atual, mediante revisões periódicas dos agrotóxicos e monitorização do uso e da exposição a não apenas um agroquímico, como também a múltiplos, refletindo situações realísticas de aplicação e manejo. A Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (FAO) sugere, ainda, a adoção de uma lista mínima de praguicidas pouco tóxicos a serem adotados em tarefas específicas, aliada a um manejo integrado de pragas (EDDLESTON *et al.*, 2002). O manejo integrado de pragas é um sistema de suporte para a seleção de táticas e estratégias de controle de pragas, com base em análises de custo-benefício, que levam em consideração os interesses e impactos sobre a sociedade, o trabalhador e o meio ambiente (SOLOMON *et al.*, 2008).

Diversas alternativas surgiram para minimizar o uso de agrotóxicos sintéticos. O controle de pragas com biopraguicidas (por exemplo, bactérias e fungos) possui vantagens, como menor geração de resíduos, menor risco alimentar e ambiental e alta especificidade ao alvo. Como desvantagens, estão o preço elevado para emprego da tecnologia e o desafio em desenvolver formulações eficazes com vida útil aceitável. (SOLOMON *et al.*, 2008). O emprego de praguicidas eficazes e tóxicos em organismos alvos a baixas doses pode ser uma estratégia para reduzir suas taxas de aplicação. Por exemplo, nos anos 1960, a planta daninha *quackgrass* (*Agropyron repens*) era controlada com dalapon, a 15000 g/ha; atualmente, é combatida com rimsulfurona com menos de 100 g/ha (SOLOMON *et al.*, 2008). Outra alternativa é a agricultura 4.0, na qual lança-se mão de inovações tecnológicas, como sistemas inteligentes e robótica, para auxiliar no uso mais adequado de agroquímicos, como, por exemplo, na atividade de pulverização, com incremento na eficiência do processo e racionalização no uso desses produtos (VASCONCELOS, 2018).

6. CONCLUSÃO

Nas condições atuais, o uso de agrotóxicos representa um risco ocupacional que não pode ser relevado. O presente trabalho identificou diversas vulnerabilidades no que diz respeito à segurança da sua aplicação e dos resíduos presentes em água e alimentos. As avaliações de risco demonstram que o risco dietético e o risco ocupacional, quando o emprego dos EPI's é adequado, são

baixos para os principais agrotóxicos empregados, no Brasil. De maneira geral, a UE é mais cautelosa ao determinar os limites de exposição aos agroquímicos. Em resumo, os GBHs devem ser considerados na avaliação da toxicidade do glifosato e estudos a longo prazo acerca da toxicidade crônica do 2,4-D e do mancozebe, tal como de seus subprodutos e em condições de exposição a múltiplos agroquímicos, necessitam ser conduzidos. O uso racional e consciente de agrotóxicos é um dever que pode ser cumprido mediante tecnologias modernas e estratégias alternativas para minimizar seu uso.

7. BIBLIOGRAFIA

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. ANVISA. **Índice Monográfico- 2,4-D.** Brasília, 2019c. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/111215/117782/D27%2B%2B24-D.pdf/8548d5b3-f306-49df-ac49-4498bc5768d8>> Acesso em: 08 de março de 2020.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. ANVISA. **Índice Monográfico- Glifosato.** Brasília, 2019b. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/111215/117782/G01%2B%2BGlifosato.pdf/6a549ab8-990c-4c6b-b421-699e8f4b9ab4>>. Acesso em: 02 de fevereiro de 2020.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. ANVISA. **Índice Monográfico- Mancozebe.** Brasil, 2019d. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/111215/117782/M02%2B%2BMancozebe.pdf/975fdd18-65fd-477c-ab85-217bcb9a0110>>. Acesso em: 02 de fevereiro de 2020.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. ANVISA. **Nota Técnica Nº 24/2018/Sei/Creav /Gemar/Ggtox/Diare/Anvisa.** Brasília, 2018b. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/219201/4340788/Nota+T%C3%A9cnica+Final+2-4D.pdf/a0ef4bb6-db71-42ae-9174-2fa7e2c9b95f>>. Acesso em: 08 de março de 2020.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. ANVISA. **Nota Técnica- Reavaliação Toxicológica Do Ingrediente Ativo Acefato.** Brasília, 2009. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2564746/Nota%2Bt%25C3%25A9cnica%2Bdo%2Bacefato.pdf/e8e0854a-2e20-4147-b6dd-7b59b9fa4496?version=1.0>> Acesso em: 08 de março de 2020.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. ANVISA. **Parecer Técnico De Reavaliação Nº 07, De 2015/Ggtox/Anvisa.** Brasília, 2015. Disponível em: <http://formsus.datasus.gov.br/novoimgarq/14019/3899535_117384.pdf> Acesso em: 08 de março de 2020.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. ANVISA. **Publicada reclassificação toxicológica de agrotóxicos**. Brasília, 2019a. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/publicada-reclassificacao-toxicologica-de-agrotoxicos-/219201/pop_up?_101_INSTANCE_FXrpx9%20qY7FbU_viewMode=print&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_languageId=en_US>. Acesso em: 04 de fevereiro de 2020.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. ANVISA. **Nota Técnica Nº 23/2018/Sei/Creav /Gemar/Ggtox/Dire3/ANVISA**. Brasília, 2018a. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/111215/117833/Nota+t%C3%A9cnica+23+de+2018+-+Glifosato/faac89d6-d8b6-4d8c-8460-90889819aaf7>> . Acesso em: 11 de julho de 2019.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. ANVISA. Consulta Pública nº 87, de 2 de outubro de 2015. **Diário Oficial da União**. Brasília, 5 de outubro de 2015.

ALMEIDA, CA. Novo Marco Regulatório para a Avaliação Toxicológica de Agrotóxicos. **ANVISA**. 2019. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/219201/4340788/Apresenta%C3%A7%C3%A3o+agrot%C3%B3xicos+Dicol/3e2ee4c0-0179-485b-a30b-27d9eaff696b>> Acesso em: 04 de fevereiro de 2020.

ANDRADES, TO; GANIMI, RN. Revolução Verde e a Apropriação Capitalista. **Revista Centro de Ensino Superior de Juiz de Fora**. Juiz de Fora, 2007. Disponível em: <https://www.cesjf.br/revistas/cesrevista/edicoes/2007/revolucao_verde.pdf> Acesso em: 04 de fevereiro de 2020.

ARAUJO, RS; GARCIA, MVB; GARCIA, TB. Toxicidade aguda do herbicida Glifosato (Roundup) para Danio rerio (Teleostei, Cyprinidae), em condições tropicais. **Embrapa Amazônia Ocidental**. Brasília, 2008. Disponível em: <<https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/63524/1/toxidade-aguda-herbicida-glifosato....pdf>>. Acesso em: 02 de fevereiro de 2020.

ASSUNÇÃO, JV; PESQUERO, CR. Dioxinas e furanos: origens e riscos. **Revista de Saúde Pública**. São Paulo, 1999. Disponível: <<https://www.scielosp.org/pdf/rsp/1999.v33n5/523-530/pt>>. Acesso em: 09 de março de 2020.

ASTIZ, M; DE ALANIZ, MJ; MARRA, CA. Antioxidant defense system in rats simultaneously intoxicated with agrochemicals. **Environmental Toxicology and Pharmacology**. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21784044>>. Acesso em: 02 de fevereiro de 2020.

AXELSTAD, M; BOBERG, J; NELLEMAN, C; KIERSGAARD, M; JACOBSEN, PR; CHRISTIANSEN, S; HOUGAARD, KS; HASS, U. Exposure to the Widely Used Fungicide Mancozeb Causes Thyroid Hormone Disruption in Rat Dams but No Behavioral Effects in the Offspring. **Toxicological Sciences**. v. 120, p. 439–446, Abril, 2011. Disponível em: <<https://academic.oup.com/toxsci/article/120/2/439/1670226>>. Acesso em: 09 de março de 2020.

BELPOGGI, F; SOFFRITTI, M; GUARINO, M; LAMBERTINI, L; CEVOLANI, D; MALTONI, C. Results of Long-Term Experimental Studies on the Carcinogenicity of Ethylene-bis-Dithiocarbamate (Mancozeb) in Rats. **The New York Academy of Sciences**. Janeiro, 2006. Disponível em: <<https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04928.x?sid=nlm%3Apubmed>>. Acesso em 02 de março de 2020.

BENBROOK, C. How did the US EPA and IARC reach diametrically opposed conclusions on the genotoxicity of glyphosate-based herbicides?. **Environmental Sciences Europe**. 2019. Disponível em: <<https://enveurope.springeropen.com/articles/10.1186/s12302-018-0184-7>>. Acesso em: 02 de fevereiro de 2020.

BOLOGNESI, C; CARRASQUILLA, G; VOLPI, S; SOLOMON, KR; MARSHALL, EJ. Biomonitoring of Genotoxic Risk in Agricultural Workers From Five Colombian Regions: Association to Occupational Exposure to Glyphosate. **Journal of Toxicology and Environmental Health**. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19672767>>. Acesso em: 02 de fevereiro de 2020.

BOMBARDI, LM. **Geografia do Uso de Agrotóxicos no Brasil e Conexões com a União Europeia**. São Paulo: FFLCH -Universidade de São Paulo. 2017.

BRASIL. Ato Nº 58, De 27 De Agosto De 2019. **Diário Oficial da União**. Brasília, 2019b. Disponível em: http://www.in.gov.br/web/dou/-/ato-n-58-de-27-de-agosto-de-2019-213474289?mc_cid=37298eec51&mc_eid=56bab855d0. Acesso em: 02 de fevereiro de 2020.

BRASIL. Lei Nº 11.936, de 14 de maio de 2009. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo. Brasília, DF, 14 de abril de 2009. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2007-2010/2009/Lei/L11936.htm>. Acesso em: 04 de fevereiro de 2020.

BRASIL. Lei Nº 7.802, de 11 de julho de 1989. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, 11 de julho de 1989. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l7802.htm> Acesso em: 04 de fevereiro de 2020.

BRASIL. Instrução Normativa Nº 20, De 26 De Julho De 2018. **Diário Oficial da União**. Disponível em: <<http://www.agricultura.gov.br/assuntos/inspecao/produtos-animal/plano-de-nacional-de-controle-de-residuos-e-contaminantes/PlanoAmostragemPNCRC2018INPortugus.pdf>>. Acesso em: 08 de março de 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Abordagem do Paciente Intoxicado por Produtos Comerciais Formulados à base de Glifosato**. Brasília, 2019a. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DiretrizesBrasileiras_Agrotoxico_Cap3.pdf>. Acesso em: 02 de fevereiro de 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA AGRICULTURA. **Agrofit**. Brasília, 2020. Disponível em: <http://agrofit.agricultura.gov.br/agrofit_cons/principal_agrofit_cons>. Acesso em: 02 de fevereiro de 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Capítulo 4- Abordagem ao Paciente Intoxicado por ácido 2,4- diclorofenoacético (2,4-D) e seus derivados**. Brasília, 2019. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DiretrizesBrasileiras_Agrotoxico_Cap4.pdf>. Acesso em: 02 de fevereiro de 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria de consolidação nº 4, de 28 de setembro de 2017**. Brasília, 2017. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0004_03_10_2017.html>. Acesso em: 04 de fevereiro de 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria Nº 2914, De 12 De Dezembro De 2011**. Brasília, 2011. Disponível em: <http://site.sabesp.com.br/uploads/file/asabesp_doctos/kit_arsesp_portaria2914.pdf>. Acesso em: 04 de fevereiro de 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Relatório Nacional de Vigilância em Saúde de Populações Expostas a Agrotóxicos**. Brasília, 2018. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relatorio_nacional_vigilancia_populacoes_expostas_agrotoxicos.pdf>. Acesso em: 04 de fevereiro de 2020.

BRASIL. Resolução Da Diretoria Colegiada - RDC Nº 294, de 29 de julho de 2019. **Diário Oficial da União**. Órgão emissor: ANVISA. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2858730/RDC_294_2019_.pdf/c5e8ab56-c13d-4330-a7a4-153bed4c5cda>. Acesso em: 04 de fevereiro de 2020.

BRASIL. Resolução Da Diretoria Colegiada - RDC Nº 4, de 18 de janeiro de 2012. **Diário Oficial da União**. Órgão emissor: ANVISA. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2012/res0004_18_01_2012.html>. Acesso em: 04 de fevereiro de 2020.

BRUSICK D, AARDEMA M, KIER L, KIRKLAND D, WILLIAMS G. Genotoxicity Expert Panel review: weight of evidence evaluation of the genotoxicity of glyphosate, glyphosate-based formulations, and aminomethylphosphonic acid. **Critical Reviews in Toxicology**. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27677670>>. Acesso em: 02 de fevereiro de 2020.

BUKOWSKA, B. Effects of 2,4-D and its metabolite 2,4-dichlorophenol on antioxidant enzymes and level of glutathione in human erythrocytes. **Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology**. 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12965188>>. Acesso em: 09 de fevereiro de 2020.

BUS, JS. IARC use of oxidative stress as key mode of action characteristic for facilitating cancer classification: Glyphosate case example illustrating a lack of robustness in interpretative implementation. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28274811>>. Acesso em: 02 de fevereiro de 2020.

CARMO, DA; CARMO, APB; PIRES, JMB; OLIVEIRA, JLM. Comportamento ambiental e toxicidade dos herbicidas atrazina e simazina. **Revista Ambiente & Água - An Interdisciplinary Journal of Applied Science**. V. 8, n.1, 2013. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ambiagua/v8n1/10.pdf>>. Acesso em: 13 de março de 2020.

COALOVA, I; RÍOS DE MOLINA MDEL, C; CHAUFAN, G. Influence of the spray adjuvant on the toxicity effects of a glyphosate formulation. **Toxicology in Vitro**. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24999230>>. Acesso em: 02 de fevereiro de 2020.

COORDENADORIA DE DEFESA AGROPECUÁRIA DE SÃO PAULO. Instrução Normativa N° 28, De 20 De Julho De 2017. **Secretaria de Agricultura e Abastecimento**. São Paulo, 2017. Disponível em: <<https://www.defesa.agricultura.sp.gov.br/legislacoes/instrucao-normativa-n-28-de-20-de-julho-de-2017,1125.html>>. Acesso em: 04 de fevereiro de 2020.

DAVOREN, MJ; SCHIESTL, RH. Glyphosate-based herbicides and cancer risk: a post-IARC decision review of potential mechanisms, policy and avenues of research. **Carcinogenesis: Integrative Cancer Research**. Oxford, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30060078>>. Acesso em: 05 de fevereiro de 2020.

EDDLESTON, M; KARALLIEDDE, L; BUCKLEY, N; FERNANDO, R; HUTCHINSON, G; ISBISTER, G. Pesticide poisoning in the developing world—a minimum pesticides list. **Public Health**. 2002.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. EFSA. Glyphosate: EFSA updates toxicological profile. Parma, 12 de novembro de 2015. Disponível em: <<https://www.efsa.europa.eu/en/press/news/151112>> Acesso em: 02 de fevereiro de 2020.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. EFSA. Modification of the existing maximum residue level for mancozeb (expressed as carbon disulfide) in persimmons. 27 de maio de 2016. Disponível em: <<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.2903/j.efsa.2016.4495>>. Acesso em: 02 de fevereiro de 2020.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. EFSA. EU legislation on MRLs. 2020. Disponível em: <https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/max_residue_levels/eu_rules_en> Acesso em : 05 de fevereiro de 2020.

EL-SHENAWY, NS. Oxidative stress responses of rats exposed to Roundup and its active ingredient glyphosate. **Environmental Toxicology and Pharmacology**. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21784030>>. Acesso em: 02 de fevereiro de 2020.

ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. EPA. APPENDIX J ECOLOGICAL EFFECTS DATA. 2008. Disponível em: <<https://www3.epa.gov/pesticides/endanger/litstatus/effects/redleg-frog/glyphosate/appendix-j.pdf>> Acesso em: 02 de fevereiro de 2020.

ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. EPA. **Glyphosate Issue Paper: Evaluation of Carcinogenic Potential. EPA's Office of Pesticide Programs**. Washington, 12 de setembro de 2016. Disponível em: <https://www.epa.gov/sites/production/files/2016-09/documents/glyphosate_issue_paper_evaluation_of_carcinogenic_potential.pdf>. Acesso em: 02 de fevereiro de 2020.

ERIKSSON M, HARDELL L, CARLBERG M, AKERMAN M. Pesticide exposure as risk factor for non-Hodgkin lymphoma including histopathological subgroup analysis. **International Journal of Cancer**. 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18623080>>. Acesso em: 02 de fevereiro de 2020.

EUROPEAN COMMISSION HEALTH & CONSUMER PROTECTION. **Guidance For The Setting And Application Of Acceptable Operator Exposure Levels (Aoels)**. 7 de Julho de 2006. Disponível em: <https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/plant/docs/pesticides_ppp_app_proc_guide_tox_accpt-exp-levs-2006.pdf>. Acesso em: 04 de fevereiro de 2020.

FISHEL, Frederick M. **Pest Management and Pesticides: A Historical Perspective**. Institute of Food and Agricultural Sciences - University of Florida. Florida, 2009. Disponível em: <<https://edis.ifas.ufl.edu/pdffiles/PI/PI21900.pdf>> Acesso em: 04 de fevereiro de 2020.

FORD, B; BATEMAN, LA; GUTIERREZ-PALOMINOS, L; PARK, R; NOMURA, DK. Mapping Proteome-wide Targets of Glyphosate in Mice. **Cell Chemical Biology**. Estados Unidos, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28132892>>. Acesso em: 02 de fevereiro de 2020.

FREITAS, Carlos Machado de. Avaliação de Riscos como Ferramenta para a Vigilância Ambiental em Saúde. **Informe epidemiológico do SUS**. Rio de Janeiro, 2002. Disponível em: <<http://scielo.iec.gov.br/pdf/iesus/v11n4/v11n4a05.pdf>>. Acesso em: 06 de fevereiro de 2020.

GOBBO, Sílvia Regina. **Uso do DDT: um perigo eminente para a saúde humana**. Faculdade de Ciências da Saúde- Universidade Metodista de Piracicaba. Projeto Qualidade de Água. São Paulo, 2016. Disponível em: <<http://www.mpf.mp.br/atuacao-tematica/ccr4/dados-da-atuacao/projetos/qualidade-da-agua/boletim-das-aguas/artigos-cientificos/uso-do-ddt-um-perigo-eminente-para-a-saude-humana>> Acesso em: 04 de fevereiro de 2020.

GULLINO, ML; TINIVELLA, F; GARIBALDI, A; KEMMITT, GM; BACCI, L; SHEPPARD, B. Mancozeb: Past, Present, Future. **The American Phytopathological Society**. 2010.

HAYES, TB; KHOURY, V; NARAYAN, A; NAZIR, M; PARK, A; BROWN, T; ADAME, L; CHAN, E; BUCHHOLZ, D; STUEVE, T; GALLIPEAU, S. Atrazine induces complete feminization and chemical castration in male African clawed frogs (*Xenopus laevis*). **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2842049/>>. Acesso em: 11 de março de 2020.

HOLLERT, H; BACKHAUS, T. Some food for thought: a short comment on Charles Benbrook's paper "How did the US EPA and IARC reach diametrically opposed conclusions on the genotoxicity of glyphosate-based herbicides?" and its implications. **Environmental Sciences Europe**. 2019. Disponível em: <<https://enveurope.springeropen.com/articles/10.1186/s12302-019-0187-z>>. Acesso em: 02 de fevereiro de 2020.

INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE E DOS RECURSOS NATURAIS RENOVÁVEIS. **IBAMA**. Relatórios de comercialização de agrotóxicos. Brasil, 2009. Disponível em: <<https://www.ibama.gov.br/index.php?>>

[option=com_content&view=article&id=594&Itemid=54](#)>. Acesso em: 05 de fevereiro de 2020.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Agrotóxico. Brasil, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/exposicao-no-trabalho-e-no-ambiente/agrotoxicos>>. Acesso em: 09 de março de 2020.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. IARC. **Atrazine**. 2007.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. IARC. **DDT, Lindane, and 2,4-D**. Junho de 2015b. Disponível em: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/DDT-Lindane-And-2-4-D-2016>>. Acesso em: 08 de março de 2020.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. IARC. **Glyphosate**. Março de 2015a. Disponível em: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono112-10.pdf>>. Acesso em: 10 de julho de 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. IARC. **Preamble**. Janeiro de 2019. Disponível em: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2019/07/Preamble-2019.pdf>>. Acesso em: 10 de março de 2019.

KAMEI, I; KONDO, R. Biotransformation of dichloro-, trichloro-, and tetrachlorodibenzo-p-dioxin by the white-rot fungus *Phlebia lindtneri*. **Environmental Biotechnology**. 2005. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00253-005-1947-9>>. Acesso em: 11 de março de 2020.

KAMEI, I; WATANABE, M; HARADA, K; MIYAHARA, T; SUZUKI, S; MATSUFUJI, Y; KONDO, R. Influence of soil properties on the biodegradation of 1,3,6,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and fungal treatment of contaminated paddy soil by white rot fungus *Phlebia brevispora*. **Chemosphere**. 2009. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653509003336>>. Acesso em: 11 de março de 2020.

KIM, HJ; PARK, YI; DONG, MS. Effects of 2,4-D and DCP on the DHT-induced androgenic action in human prostate cancer cells. **Toxicological Sciences**. 2005. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ez67.periodicos.capes.gov.br/pubmed/16107550>>. Acesso em: 10 de março de 2020.

KOLLER, VJ; FÜRHACKER, M; NERSESYAN, A; MIŠÍK, M; EISENBAUER, M; KNASMUELLER, S. Cytotoxic and DNA-damaging properties of glyphosate and

Roundup in human-derived buccal epithelial cells. **Archives of Toxicology**. 2012. Acesso em: 02 de fevereiro de 2020.

KONGTIP, P; NANKONGNAB, N; KALLAYANATHAM, N; PUNDEE, R; CHOOCHOUY, N; YIMSABAI, J; WOSKIE, S. Thyroid Hormones in Conventional and Organic Farmers in Thailand. **International Journal of Environmental Research and Public Health**. 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ez67.periodicos.capes.gov.br/pmc/articles/PMC6695996/>>. Acesso em: 10 de março de 2020.

LEMES, VRR; BARRETTO, HHC; KUSSUMI, TA; COLACIOPPO, S. Avaliação de resíduos de ditiocarbamatos e etilenotioréia (ETU) em mamão e sua implicação na saúde pública. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**. São Paulo, v. 64, n. 1, 2005.

MACHADO, MO. **Glifosato: A Emergência De Uma Controvérsia Científica Global. Florianópolis, 2016**. Tese de Doutorado- Universidade Federal de Santa Catarina. Disponível em: <<https://repositorio.ufsc.br/xmlui/bitstream/handle/123456789/169662/342944.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 05 de fevereiro de 2020.

MAÑAS, F; PERALTA, L; RAVIOLO, J; OVANDO, HG; WEYERS, A; UGNIA, L; CID, MG; LARRIPA, I; GORLA, N. Genotoxicity of glyphosate assessed by the comet assay and cytogenetic tests. **Environmental Toxicology and Pharmacology**. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21783980>>. Acesso em: 05 de fevereiro de 2020.

MARANGHI, F; DE ANGELIS, S; TASSINARI, R; CHIAROTTI, F; LORENZETTI, S; MORACCI, G; MARCOCCIA, D; GILARDI, E; DI VIRGILIO, A; EUSEPI, A; MANTOVANI, A; OLIVIERI, A. Reproductive toxicity and thyroid effects in Sprague Dawley rats exposed to low doses of ethylenethiourea. **Food and Chemical Toxicology**. Setembro, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23774258>>. Acesso em: 06 de abril de 2020.

MARTÍNEZ; MA, ARES, I; RODRÍGUEZ, JL; MARTÍNEZ, M; MARTÍNEZ-LARRAÑAGA, MR; ANADÓN, A. Neurotransmitter changes in rat brain regions following glyphosate exposure. **Environmental Research**. 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013935117316730>> . Acesso em: 05 de fevereiro de 2020.

MELO, RF; BRITO, LTL; PETRERE, VG; ANGELOTTI, F; MIGUEL, AA. **Pesticidas e seu impacto no ambiente**. Embrapa. Brasil, 2010. Disponível em: <<https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/89981/1/Roseli.pdf>> Acesso: 04 de fevereiro de 2020.

MESNAGE, R; ANTONIOU, MN. Facts and fallacies in the debate on glyphosate toxicity. **Frontiers in Public Health**. Novembro de 2017.

MESNAGE, R; ARNO, M; COSTANZO, M; MALATESTA, M; SÉRALINI, GE; ANTONIOU, MN. Transcriptome profile analysis reflects rat liver and kidney damage following chronic ultra-low dose Roundup exposure. **Environmental Health**. Agosto, 2015. Disponível em: <<https://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12940-015-0056-1>>. Acesso em: 02 de fevereiro de 2020.

MESNAGE, R; BERNAY, B; SÉRALINI, GE. Ethoxylated adjuvants of glyphosate-based herbicides are active principles of human cell toxicity. **Toxicology**. Novembro, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23000283>>. Acesso em : 02 de fevereiro de 2020.

MINHO, AP; GASPAR, EB; DOMINGUES, R. **Guia Prático para Determinação de Curva Dose- Resposta e Concentração Letal em Bioensaios com Extratos Vegetais**. Embrapa. 2016. Disponível em: <<https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/172038/1/Comunicado-Tecnico-n-93.pdf>> Acesso em : 02 de fevereiro de 2020.

MNIF, W; HASSINE, AIH; BOUAZIZ, A; BARTEGI,A; THOMAS, O; ROIG, B. Effect of Endocrine Disruptor Pesticides: A Review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3138025/>>. Acesso em: 13 de março de 2020.

MONQUERO, PA; INÁCIO, EM; SILVA, AC. Levantamento De Agrotóxicos E Utilização De Equipamento De Proteção Individual Entre Os Agricultores Da Região De Araras. **Arquivos do Instituto Biológico**. São Paulo, 2009. Disponível em: <http://www.biologico.agricultura.sp.gov.br/uploads/docs/arq/v76_1/monquero.pdf>. Acesso em: 04 de fevereiro de 2020.

MUSSY, MH; BRUCHA, G; REIS, MG; USHIMARU, PI; YAMASHITA, M; BASTOS, WR. Identificação De Microrganismos Resistentes Ao Herbicida Ácido 2,4-diclorofenóxiacético (2,4-D) Em Solos De Rondônia, Brasil. **Interciência**. V. 38 n. 05, Maio, 2013. Disponível em: <<https://www.redalyc.org/pdf/339/33926990008.pdf>>. Acesso em: 09 de março de 2020.

MYERS, JP; ANTONIOU, MN; BLUMBERG, B; CARROLL, L; COLBORN, T; EVERETT, LG; HANSEN, M; LANDRIGAN, PJ; LANPHEAR, BP; MESNAGE, R; VANDENBERG, LN; SAAL, FSV; WELSHONS, WV; BENBROOK, CM. Concerns over use of glyphosate-based herbicides and risks associated with exposures: a consensus statement. **Environmental Health**. 2016. Disponível em:

<<https://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12940-016-0117-0>>.

Acesso em: 02 de fevereiro de 2020.

NAKATAMI, T; YAMAMOTO, A; OGAKI, S. A Survey of Dietary Intake of Polychlorinated Dibenzop-dioxins, Polychlorinated Dibenzofurans, and Dioxin-like Coplanar Polychlorinated Biphenyls from Food During 2000–2002 in Osaka City, Japan. **Archives of Environmental Contamination and Toxicology**. 2011. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00244-010-9553-y>>. Acesso em: 09 de março de 2020.

NEAL, BH; BUS, J; MARTY, MS; COADY, K; WILLIAMS, A; STAVELEY, J; LAMB, JC. Weight-of-the-evidence evaluation of 2,4-D potential for interactions with the estrogen, androgen and thyroid pathways and steroidogenesis. **Critical Reviews in Toxicology**. 2017. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408444.2016.1272094>>. Acesso em: 09 de março de 2020.

OGA,S; CAMARGO, MMA; BATISTUZZO, JAO. **Fundamentos de toxicologia**. 4ª edição. Atheneu. São Paulo, 2014.

PAGANELLI, A; GNAZZO, V; ACOSTA, H; LÓPEZ, SL; CARRASCO, AE. Glyphosate-Based Herbicides Produce Teratogenic Effects on Vertebrates by Impairing Retinoic Acid Signaling. **Chemical Research in Toxicology**. 2010. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/tx1001749>>. Acesso em: 02 de fevereiro de 2020.

PELAEZ, V; TEODOROVICZ, T; GUIMARÃES, TA; SILVA, LR; MOREAU, D; MIZUKAWA, G. A Dinâmica Do Comércio Internacional De Agrotóxicos. **Revista de Política Agrícola**. 2016.

POCHETTINO, AA; BONGIOVANNI, B; DUFFARD, RO; EVANGELISTA DE DUFFARD, AM. Oxidative stress in ventral prostate, ovary, and breast by 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in pre- and postnatal exposed rats. **Environmental Toxicology**. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ez67.periodicos.capes.gov.br/pubmed/21374790>>. Acesso em: 09 de março de 2020.

RAMASAMY, S. LEE, JS. Arsenic Risk Assessment. **Handbook of Arsenic Toxicology**. 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/maximum-contaminant-level>>. Acesso em: 04 de fevereiro de 2020.

RICHMOND, Martha E. Glyphosate: A review of its global use, environmental impact, and potential health effects on humans and other species. **Journal of Environmental Studies and Sciences**. Estados Unidos, 2018. Disponível em: <https://ideas.repec.org/a/spr/jenvss/v8y2018i4d10.1007_s13412-018-0517-2.html>. Acesso em: 05 de fevereiro de 2020.

ROMANO, RM; ROMANO, MA; OLIVEIRA, CA. Glifosato como desregulador endócrino químico. **Ambiência - Revista do Setor de Ciências Agrárias e Ambientais**. São Paulo, 2009. Disponível em: <https://repositorio.usp.br/bitstream/handle/BDPI/2361/art_ALVARENGA_Glifosato_como_desregulador_endocrino_quimico_2009.pdf?sequence=1>. Acesso em: 05 de fevereiro de 2020.

RUEDA-RUZAFÁ, L; CRUZ, F; ROMAN, P; CARDONA, D. Gut microbiota and neurological effects of glyphosate. **NeuroToxicology**. Dezembro, 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0161813X19300816>>. Acesso em: 05 de fevereiro de 2020.

RUIZ DE ARCAUTE, C, SOLONESKI, S, LARRAMENDY, M. Toxic and genotoxic effects of the 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D)-based herbicide on the Neotropical fish *Cnesterodon decemmaculatus*. **Ecotoxicology and Environmental Safety**. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ez67.periodicos.capes.gov.br/pubmed/26950899>>. Acesso em: 09 de março de 2020.

SALAZAR, KD; DE LA ROSA, P; BARNETT, JB; SCHAFER, R. The polysaccharide antibody response after *Streptococcus pneumoniae* vaccination is differentially enhanced or suppressed by 3,4-dichloropropionanilide and 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. **Toxicological Sciences**. 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ez67.periodicos.capes.gov.br/pubmed/15976183>>. Acesso em: 10 de março de 2020.

SCHINASI, L; LEON, ME. Non-Hodgkin Lymphoma and Occupational Exposure to Agricultural Pesticide Chemical Groups and Active Ingredients: A Systematic Review and Meta-Analysis. **International Journal of Environmental Research and Public Health**. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4025008/>>. Acesso em: 02 de fevereiro de 2020.

SEARCHINGER, T; CRAIG, H; RANGANATHAN, J; LIPINSKI, B; RICHARD, W; WINTERBOTTOM, R; DINSHAW, A; HEIMLICH, R. Creating a Sustainable Food Future. **World Resources Institute**. França, 2013- 14. Disponível em: <<http://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=FR2016219619>>. Acesso em: 04 de fevereiro de 2020.

SÉRALINI, GE; CLAIR, E; MESNAGE, R; GRESS, S; DEFARGE, N; MALATESTA, M; HENNEQUIN, D; DE VENDÔMOIS, JS. Republished study: long-term toxicity of a Roundup herbicide and a Roundup-tolerant genetically modified maize. **Environmental Sciences Europe**. 2014. Disponível em: <<https://enveurope.springeropen.com/articles/10.1186/s12302-014-0014-5#Tab2>>. Acesso em: 02 de fevereiro de 2020.

SHEHATA, AA; SCHRÖDL, W; ALDIN, AA; HAFEZ, HM; KRÜGER M. The effect of glyphosate on potential pathogens and beneficial members of poultry microbiota in vitro. **Current Microbiology**. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23224412>>. Acesso em: 02 de fevereiro de 2020.

SHRESTHA, S; PARKS, CG; GOLDNER, WS; KAMEL, F; UMBACH, DM; WARD, MH; LERRO CC; KOUTROS, S; HOFMANN, JN; BEANE FREEMAN, LE; SANDLER, DP. Pesticide Use and Incident Hypothyroidism in Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study. **Environmental Health Perspectives**. Setembro, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30256155>>. Acesso em: 02 de fevereiro de 2020.

SISTEMA NACIONAL DE INFORMAÇÕES TÓXICO-FARMACOLÓGICAS. **SINITOX**. Casos de Intoxicação por Agrotóxico de Uso Agrícola por Unidade Federada, Segundo Circunstância Registrado em 2016. Rio de Janeiro, 2016. Disponível em: <<https://sinitox.iciet.fiocruz.br/sites/sinitox.iciet.fiocruz.br/files//2%20-%20Agrotoxicos%20Agricolas%20-%201.pdf>>. Acesso em: 04 de fevereiro de 2020.

SOLOMON, KR; STEPHENSON, GR; CORRÊA, CL; ZAMBRONE, FAD. **Praguicidas e meio ambiente**. International Life Sciences Institute. 1ª edição, São Paulo, 2008.

SONG, Y. Insight into the mode of action of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) as an herbicide. **Journal of Integrative Plant Biology**. Fevereiro, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24237670>>. Acesso em: 08 de março de 2020.

THONGPRAKAIKANG, S; THIANANAWAT, A; RANGKADILOK, N; SURIYO, T; SATAYAVIVAD, J. Glyphosate induces human breast cancer cells growth via estrogen receptors. **Food and Chemical Toxicology**. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23756170>>. Acesso em: 02 de fevereiro de 2020.

TUSCHL, H; SCHWAB, C. Cytotoxic effects of the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in HepG2 cells. **Food and Chemical Toxicology**. 2003. Disponível em: <<https://www-ncbi-nlm-nih-gov.ez67.periodicos.capes.gov.br/pubmed/12504171>>. Acesso em: 08 de março de 2020.

UNITED NATIONS. Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS). Nova York e Geneva, 2019. Disponível em: <http://www.unece.org/fileadmin/DAM/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev08/ST-SG-AC10-30-Rev8e.pdf>. Acesso em: 21 de março de 2020.

VALADARES, Marize C. Avaliação De Toxicidade Aguda: Estratégias Após A “Era Do Teste DL50.” **Revista Eletrônica de Farmácia**. Goiás, 2006. Disponível em: <<http://www.usp.br/bioterio/Artigos/Procedimentos%20experimentais/Alternativa.pdf>>. Acesso em: 04 de fevereiro de 2020.

VAN BRUGGEN, AHC; HE, MM; SHIN, K; MAI, V; JEONG, KC; FINCKH, MR; MORRIS JG JR. Environmental and health effects of the herbicide glyphosate. **Science of the Total Environment**. 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969717330279>>. Acesso em: 05 de fevereiro de 2020.

VASCONCELOS, Yuri. Agrotóxicos na berlinda. **Revista Pesquisa Fapesp**. São Paulo, setembro de 2018. Disponível em: <https://revistapesquisa.fapesp.br/wp-content/uploads/2018/09/018-027_CAPA-Agrot%C3%B3xicos_271-1.pdf>. Acesso em: 04 de fevereiro de 2020.

VERA-CANDIOTI J, SOLONESKI S, LARRAMENDY ML. Evaluation of the Genotoxic and Cytotoxic Effects of Glyphosate-Based Herbicides in the Ten Spotted Live-Bearer Fish *Cnesterodon Decemmaculatus* (Jenyns, 1842). **Ecotoxicology and Environmental Safety**. 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23273868-evaluation-of-the-genotoxic-and-cytotoxic-effects-of-glyphosate-based-herbicides-in-the-ten-spotted-live-bearer-fish-cnesterodon-decemmaculatus-jenyns-1842/>>. Acesso em: 05 de fevereiro de 2020.

XING, B; PIGNATELLO, JJ. Competitive Sorption between 1,3-Dichlorobenzene or 2,4-Dichlorophenol and Natural Aromatic Acids in Soil Organic Matter. **American Chemical Society**. 1998. Disponível em: <<https://pubs-acsc.org.ez67.periodicos.capes.gov.br/doi/full/10.1021/es9704646>>. Acesso em: 09 de março de 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2,4-D in Drinking-water. 2002. Disponível em: <https://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/24D.pdf>. Acesso em: 08 de março de 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to Classification 2009. 2010. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44271/9789241547963_eng.pdf>. Acesso em: 09 de março de 2020.

YIN, D; JIN, H; YU, L; HU, S. Deriving freshwater quality criteria for 2,4-dichlorophenol for protection of aquatic life in China. **Environmental Pollution**. V. 122, p. 217-222, Abril, 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ez67.periodicos.capes.gov.br/pubmed/12531309>> Acesso em: 09 de março de 2020.

ZHANG, X; ZHA, J; LI, W; YANG, L; WANG, Z. Effects of 2,4-dichlorophenol on the expression of vitellogenin and estrogen receptor genes and physiology impairments in Chinese rare minnow (*Gobiocypris rarus*). **Environmental Toxicology**. 2008. Disponível em: <https://onlinelibrary-wiley.ez67.periodicos.capes.gov.br/doi/abs/10.1002/tox.20375?casa_token=FSDQcP-T1g4AAAAA:_1dB4FupFjeM-yr0PD6tgPTIDxxky63-gk1xHdL3tMzC0HMBHKycUD6-k0PxSfso-HuczXONNaDAr0tf>. Acesso em: 09 de março de 2020.

ZHEN, J; LIU, SS; XU, YQ; LI, K. Combined Toxicity of 2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid and Its Metabolites 2,4-Dichlorophenol (2,4-DCP) on Two Nontarget Organisms. **ACS Omega**. 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6648169/>>. Acesso em: 09 de março de 2020.

ZHU, X; ZHANG, K; WANG, C; GUAN, J; YUAN, X; LI, B. Quantitative determination and toxicity evaluation of 2,4-dichlorophenol using poly(eosin Y)/hydroxylated multi-walled carbon nanotubes modified electrode. **Scientific Reports**. 2016. Disponível em: <<https://www-nature.ez67.periodicos.capes.gov.br/articles/srep38657.pdf>>. Acesso em: 09 de março de 2020.

8. ANEXOS

ANEXO 1:

Tabela 9: Classificação toxicológica aguda dos Agrotóxicos, válida até julho/2019.

Antiga Classificação Toxicológica Aguda dos Agrotóxicos						
Classes	Grupos	DL 50 oral (mg/kg)	DL 50 dérmica (mg/kg)	CL 50 inalatória (mg/L/4h)	Características	Cor da faixa
I	Extremamente tóxico	≤ 5	≤ 10	≤ 0,2	Fatal se ingerido. Lesão grave à pele e opacidade à córnea.	Vermelha
II	Altamente tóxico	5 - 50	10 - 100	0,2 - 2	Irritação severa à pele, não causa opacidade à córnea. Irritação ocular reversível em 7 dias	Amarela
III	Medianamente tóxico	50 - 500	100- 1000	2 - 20	Irritação moderada à pele; irritação da mucosa ocular reversível em 72 horas	Azul
IV	Pouco tóxico	>500	> 1000	> 20	Irritação leve à pele; irritação da mucosa ocular reversível em 24 horas	Verde

(adaptado de: ALMEIDA, 2019a; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2011).

ANEXO 2:

Tabela 10: Classificação toxicológica aguda em função da toxicidade aguda oral (DL50), cutânea (DL50) e inalatória (CL50), de acordo com a RDC Nº 294, de 29 de Julho de 2019.

Classificação quanto à toxicidade aguda						
Categoria	Categoria 1	Categoria 2	Categoria 3	Categoria 4	Categoria 5	Não classificado
Nome da Categoria	Extremamente Tóxico	Altamente Tóxico	Moderadamente Tóxico	Pouco Tóxico	Improvável de Causar Dano Agudo	Não classificado
Via de exposição Oral (mg/kg p.c.)	≤ 5	>5 - 50	>50 - 300	>300 - 2000	>2000 - 5000	> 5000
Via de exposição Cutânea (mg/kg p.c.)	≤ 50	>50 - 200	>200 - 1000	>1000 - 2000	>2000 - 5000	> 5000
Via de Exposição inalatória	Gases (ppm/V)	≤ 100	>100 - 500	>500 - 2500	>2500 - 20000	>20000 - 50000
	Vapores (mg/L)	≤ 0,5	> 0,5 - ≤ 2,0	>2,0 - ≤ 10	> 10 ≤ 20	> 20 - 50
	Produtos sólidos e líquidos (mg/L)	≤ 0,05	>0,05 - 0,5	>0,5 - 1,0	>1,0 - 5,0	> 5,0 - 12,5

(adaptado de: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2019a)

Tabela 11: Características, pictogramas e frases de advertência para cada categoria de toxicidade aguda:

Características, pictogramas e frases de advertência, em embalagens, para cada categoria de toxicidade aguda						
	Categoria 1	Categoria 2	Categoria 3	Categoria 4	Categoria 5	Não Classificado
	Extremamente tóxico	Altamente tóxico	Moderadamente tóxico	Pouco Tóxico	Improvável de Causar Dano Agudo	Não Classificado
Pictograma					Sem símbolo	Sem símbolo
Palavra de advertência	PERIGO	PERIGO	PERIGO	CUIDADO	CUIDADO	Sem advertência
Classe de perigo						
Oral	Fatal se ingerido	Fatal se ingerido	Tóxico se ingerido	Nocivo se ingerido	Pode ser perigoso se ingerido	-
Dérmica	Fatal em contato com a pele	Fatal em contato com a pele	Tóxico em contato com a pele	Nocivo em contato com a pele	Pode ser perigoso em contato com a pele	-
Inalatória	Fatal se inalado	Fatal se inalado	Tóxico se inalado	Nocivo se inalado	Pode ser perigoso se inalado	-
Cor da faixa	Vermelha	Vermelha	Amarela	Azul	Azul	Verde

(adaptado de: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2019a)

ANEXO 3:**Tabela 12:** Classificação toxicidade aguda GHS.

Categoria GHS	Critério de classificação			
	Oral		Dérmica	
	LD 50 (mg/kg p.c.)	Perigo	LD 50 (mg/kg p.c.)	Perigo
Categoria 1	<5	Fatal se ingerido	<50	Fatal em contato com a pele
Categoria 2	5-50	Fatal se ingerido	50-200	Fatal em contato com a pele
Categoria 3	50-300	Tóxico se ingerido	200-1000	Tóxico em contato com a pele
Categoria 4	300-2000	Nocivo se ingerido	1000-2000	Nocivo em contato com a pele
Categoria 5	2000-5000	Pode ser nocivo se ingerido	2000-5000	Pode ser nocivo em contato com a pele

(adaptado de: UNITED NATIONS, 2009)

ANEXO 4:

Tabela 13: Classificação da carcinogenicidade e relação com nível de evidência, de acordo com IARC.

Força da evidência			Classificação baseada na força da evidência
Evidência de câncer em humanos	Evidência de câncer em animais de experimentação	Evidência mecanística	
Suficiente	Não necessária	Não necessária	Carcinogênico para humanos (Grupo 1)
Limitada ou Inadequada	Suficiente	Forte (humanos expostos)	
Limitada	Suficiente	Forte, limitada ou inadequada	Provável carcinógeno para humanos (Grupo 2A)
Inadequada	Suficiente	Forte (células humanas ou tecidos)	
Limitada	Menos que Suficiente	Forte	
Limitada ou inadequada	Não necessária	Forte (classe mecanística)	Possível carcinógeno para
Limitada	Menos que Suficiente	Limitada ou inadequada	
Inadequada	Suficiente	Forte, limitada ou inadequada	
Inadequada	Menos que Suficiente	Forte	Não classificável como carcinogênico a humanos (Grupo 3)
Limitada	Suficiente	Forte (não ocorre em humanos)	
Inadequada	Suficiente	Forte (não ocorre em humanos)	

(Adaptado de: INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2019)

ANEXO 5:

De acordo com a Portaria Normativa Nº 84, De 15 De Outubro De 1996, a classificação quanto ao potencial de periculosidade ambiental baseia-se nos parâmetros bioacumulação, persistência, transporte, toxicidade a diversos organismos, potencial mutagênico, teratogênico, carcinogênico.

Tabela 14: Critérios utilizados na classificação do Potencial de Periculosidade Ambiental do Agrotóxico (PPA)

Transporte	Persistência	Bioacumulação	Toxicidade em Diversos Organismos
Solubilidade	Hidrólise	Log Kow (logaritmo do coeficiente de partição 1-octanol/ água)	Microorganismos, minhocas, algas, peixes, aves, abelhas, mamíferos, irritação/ corrosão dérmica/ ocular
Mobilidade	Fotólise	Fator de Bioconcentração	
Adsorção	Biodegradabilidade		

(adaptado de: CENTENO, 2020)

Tabela 15: Classificação do Potencial de Periculosidade Ambiental do Agrotóxico (PPA)

Classe	Descrição
Classe I	Produto altamente perigoso ao meio ambiente
Classe II	Produto muito perigoso ao meio ambiente
Classe III	Produto perigoso ao meio ambiente
Classe IV	Produto pouco perigoso ao meio ambiente

(adaptado de: CENTENO, 2020)

12/05/2020 Wendiele Cham Ho

Data e assinatura do aluno(a)

12/05/2020 Ana Paula de Melo Loureiro

Data e assinatura do orientador(a)