

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

**O USO DE ANTIFÚNGICOS NA AGRICULTURA E O IMPACTO NA CLÍNICA
MÉDICA**

Raquel dos Santos Lucena

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

Orientadora:
Profa. Dra. Kelly Ishida.

São Paulo
2022

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer à minha família por não medir esforços na minha educação, por sempre confiar em mim e apoiar as minhas escolhas. Aos meus pais (Jocilene e Francisco) e irmãos (Renata e Ricardo) dedico este trabalho.

Ao Professor Luís Henrique, que desde o Ensino Fundamental incentivou seus alunos a irem além; foi quem me apresentou a universidade pública e me fez acreditar que, apesar das adversidades, eu também poderia pertencer a este lugar.

Ao meu melhor amigo, Eduardo, que há 14 anos acompanha cada etapa da minha vida e muito me ajudou a lidar com os desafios de escrever um TCC. Obrigada por tudo! Você me inspira!

À Professora Kelly Ishida, que aceitou me orientar e me guiou com seu conhecimento e paciência. Obrigada por estar sempre presente e disposta! Obrigada pela compreensão em todo o processo!

Às amigas que fiz nesta universidade, aos professores, monitores, técnicos e a todos os funcionários do campus.

À USP enquanto instituição de excelência, compromissada com a ciência e com a sociedade.

Aos grupos de extensão que foram fundamentais para que eu aprendesse sobre a profissão farmacêutica na prática e para além da sala de aula.

À banca julgadora, pela disponibilidade e gentileza de avaliar o trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	1
RESUMO	2
1. Introdução	3
2. Metodologia	5
3. <i>Aspergillus</i> e Aspergilose	5
3.1 Epidemiologia	7
3.2 Subtipos de Aspergilose, sintomas e diagnóstico	10
4. Fitomicoses	12
5. Azois	14
5.1 Tratamento da Aspergilose humana	17
6. Resistência	18
6.1 Mecanismos de resistência	20
7. Uso de agrotóxicos no Brasil	23
7.1 Regulamentação brasileira de agrotóxicos	25
8. Consequências do uso de agrotóxicos para a saúde global	29
9. Alternativas e perspectivas	31
10. Considerações finais	33
11. Referências	34
12. Anexos	41

LISTA DE ABREVIATURAS

ABPA - Aspergilose Broncopulmonar Alérgica

AGROFIT – Sistema de Agrotóxicos Fitossanitários

AI – Aspergilose Invasiva

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

APC – Aspergilose Pulmonar Crônica

CNPA – Aspergilose Pulmonar Crônica Necrotizante, do inglês *Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis*)

EMBRAPA – Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária

MAPA - Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

SAFS - Asma Severa com Sensibilidade a Fungos, do inglês *Severe asthma with fungal sensitisation*

SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação

RESUMO

LUCENA, R. S. **O uso de antifúngicos na agricultura e o impacto na clínica médica.** 2022. 44p. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

Palavras-chave: agricultura; aspergilose; resistência; triazóis.

INTRODUÇÃO: Os triazóis são a classe mais utilizada de antifúngicos na medicina humana, veterinária e na agricultura. Esta extensa exposição tem gerado uma pressão seletiva cujo resultado é a resistência a estas moléculas. Neste contexto, *Aspergillus fumigatus* é uma espécie de suma importância, pois causa um grupo de doenças chamado aspergilose, no qual a forma mais grave é a aspergilose invasiva. O voriconazol é a primeira linha de tratamento para esta micose invasiva e já existem evidências de cepas resistentes mesmo em pacientes nunca tratados com triazóis o que, há anos, levantou a hipótese da rota ambiental na qual pacientes imunossuprimidos são infectados por cepas resistentes provenientes do campo. **OBJETIVOS:** levantar a epidemiologia da aspergilose com foco na forma invasiva, abordar as fitomicoses mais comuns, discorrer sobre a resistência de *A. fumigatus* aos triazóis e os principais mecanismos de resistência, descrever o panorama do uso de agrotóxicos no Brasil, discutir alternativas aos antifúngicos atuais e, com isso, identificar e discutir os impactos que o uso de fungicidas na agricultura gera na clínica médica. **METODOLOGIA:** revisão narrativa da literatura com busca de artigos nos idiomas espanhol, português e inglês nas bases de dados LILACS, MEDLINE, Scielo, PubMed e ScienceDirect bem como busca livre por trabalhos que complementam o tema proposto; não houve limitação de data de publicação, mas os materiais mais recentes foram priorizados. **CONCLUSÃO:** construiu-se um panorama crítico e atualizado do tema, evidenciando a dinâmica homem-animal-ecossistema e reiterando a importância de estudos epidemiológicos de aspergilose, de novos métodos diagnósticos e de novas alternativas, no campo e na clínica, aos antifúngicos atuais bem como o uso racional dos triazóis disponíveis para reduzir a pressão seletiva e possivelmente a fatalidade de doenças fúngicas oportunistas em pacientes imunocomprometidos.

1. Introdução

O século XX marca a era dos antibióticos, período em que também foram descobertas muitas doenças infecciosas, tais como HIV/AIDS, gripe aviária e Ebola, o que trouxe um senso da necessidade de vigilância constante diante de possíveis novas emergências globais. Então, no início do século XXI começou-se a falar em saúde única (do inglês *One Health*, inicialmente *One Medicine*), num esforço mundial de prevenir epidemias, doenças epizooticas e zoonóticas, além de consequências econômicas desses eventos (PANDA; BHARGAVA; GUPTA, 2021), mas algumas das premissas dessa linha de pensamento já habitava o subconsciente do *Homo sapiens* desde os primórdios. A pandemia de COVID-19 é o exemplo atual mais concreto do que pode resultar a interação homem-animal-ecossistema e da importância da colaboração entre os países no enfrentamento de uma crise sanitária. No antropoceno tem-se de um lado a modificação do Planeta a favor da sociedade humana e do outro a grande responsabilidade humana sobre o bem-estar da fauna e da flora (PRATA; RIBEIRO; ROCHA-SANTOS, 2022).

Segundo a *One Health Initiative* (2021), saúde única é “uma colaboração e comunicação interdisciplinar em todos os aspectos da saúde humana, animal e ambiental, inclusive em pesquisa e educação”. Pode, ainda, ser caracterizada como transdisciplinar tendo como atores os profissionais da saúde, políticos, fazendeiros, empresários e a sociedade civil. Entre estes atores, a nível global, deve haver cooperação, comunicação e coordenação dos sistemas ambiental, econômico e sociocultural (PRATA; RIBEIRO; ROCHA-SANTOS, 2022).

A Figura 1 ilustra oito grandes e complexos desafios globais que podem ser melhor explorados à luz da saúde única, dado que, entre os benefícios desta abordagem estão a redução da ocorrência e da gravidade de surtos, a diminuição de perdas econômicas e a otimização do uso dos recursos (PRATA; RIBEIRO; ROCHA-SANTOS, 2022). Por se tratar de uma abordagem holística e minuciosa da saúde pública, a saúde única leva em consideração desde o nível molecular até o nível de ecossistema, mas seus princípios ainda encontram algumas barreiras como a dificuldade de alinhar diferentes expectativas dos diversos atores bem como a de quantificar os benefícios deste olhar integral.



Figura 1. Desafios globais do século XXI. Fonte: traduzido de PRATA; RIBEIRO; ROCHA-SANTOS (2022).

A partir do fato de que todos os seres vivos do planeta Terra compartilham os mesmos recursos, é razoável pensar em seguida que são também afetados pelos mesmos problemas como quando da contaminação da água por mercúrio que se acumula em peixes dos quais os humanos se alimentam. No que tange aos alimentos, pode-se ainda citar as DTAs (doenças transmitidas por alimentos), pauta esta da segurança alimentar, que é influenciada também pela agropecuária. Esta, intimamente relacionada às mudanças climáticas e ao aumento da resistência microbiana.

Neste contexto, fungos filamentosos participam de inúmeros nichos ecológicos em que muitas vezes estão em equilíbrio com outros seres vivos e o ambiente. Espécies de *Aspergillus* são saprófitos e ubíquos e, eventualmente, são agentes causadores de doenças em vegetais, humanos e outros animais. Dessa forma, este trabalho pretende levantar a epidemiologia e o curso clínico da aspergilose em imunocompetentes e imunocomprometidos, caracterizando a sintomatologia, diagnóstico, tratamento e prognóstico neste segundo grupo; adicionalmente, abordar as fitomicoses mais comuns e seus consequentes impactos econômicos e sanitários bem como identificar e discutir os impactos que o uso de fungicidas na agricultura gera na clínica médica, como o aparecimento de cepas resistentes de *A. fumigatus* em pacientes que nunca foram tratados com azóis. Para tanto, serão explanados os mecanismos de resistência conhecidos até o momento. Além disso, esta revisão

narrativa objetiva compreender o cenário brasileiro do uso de agrotóxicos, o processo de registro dessas substâncias junto aos órgãos reguladores no Brasil e o acesso a estes produtos pelos agricultores assim como avaliar quantitativa e qualitativamente este uso. Por fim, discutir alternativas aos fungicidas atuais, tais como a de biocontrole, que visem a produtividade das plantações e a preservação da saúde humana e animal, e da segurança alimentar.

2. Metodologia

Para esta revisão narrativa da literatura foram utilizadas as bases de dados LILACS, MEDLINE, Scielo, PubMed e ScienceDirect, além de busca livre por opiniões de especialistas, trabalhos e legislações que complementassem o tema proposto, utilizando para tanto sites governamentais como o da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) e Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA). As principais palavras-chave, em inglês e português, foram: “*Aspergillus fumigatus*”, “resistência”, “azois”, “aspergilose”, “fungicidas”, “agricultura” e “one health”. Em seguida procedeu-se com a seleção de estudos, finalizando com a síntese crítica de resultados. Dada a metodologia escolhida, este trabalho dispensou análise estatística. Foram considerados trabalhos nos idiomas português e inglês sem limitação de data ou país, mas priorizando-se publicações mais recentes e dados sobre o Brasil.

3. *Aspergillus* e Aspergilose

Aspergillus é um gênero de fungos com mais de 250 espécies com importância ambiental, biotecnológica e médica (MESQUITA-ROCHA, 2019). No setor agrícola, estes fungos se destacam como produtores de micotoxinas e fitopatógenos causadores de doenças como podridão e tombamento (BRASIL, 2022), tópico este que será melhor explorado posteriormente neste trabalho.

Aspergillus fumigatus (Figura 2) é um fungo filamentoso, saprófito (que se alimenta de matéria orgânica em decomposição) e ubíquo (presente em diversos ambientes: solo, água, vegetação, poeira, etc) (PAULUSSEN *et al.*, 2017). Análises genômicas desta espécie mostram que suas enzimas estão mais relacionadas à degradação vegetal que animal (VAN DE VEERDONK *et al.*, 2017). Este fungo cresce numa larga margem de pH e temperatura, entre 25 e 37°C (VAN DE VEERDONK *et al.*, 2017) o que explica sua disseminação no meio ambiente; apresenta robusta

biologia de tolerância ao estresse e excelente capacidade de gerar energia nas células (PAULUSSEN *et al.*, 2017).

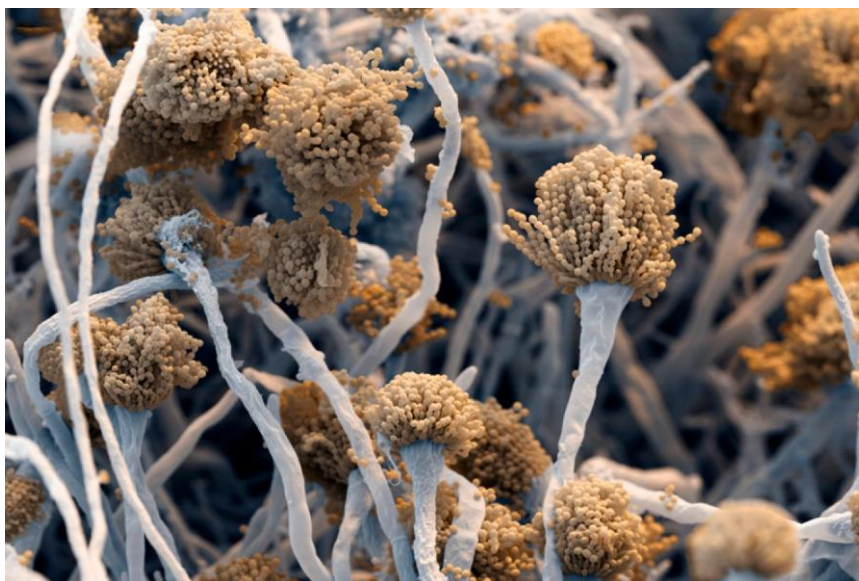


Figura 2. Microscopia eletrônica de varredura de *Aspergillus fumigatus* colorida artificialmente. Em cinza as hifas e em marrom os conídios. Fonte: EYE OF SCIENCE / SCIENCE PHOTO LIBRARY.

A. fumigatus pode ter um ciclo de vida sexual com produção de ascósporos e um ciclo assexual com produção de conídios (Figura 3). Ambos os tipos celulares têm fácil dispersão pelo ar, inclusive em ambientes fechados como hospitais (LATGÉ; CHAMILOS, 2019). Os conídios são comumente inalados e não causam doença, pois são eliminados pelos neutrófilos e macrófagos da imunidade inata em indivíduos imunocompetentes. Entretanto, podem levar a uma variedade de reações alérgicas e infecções sistêmicas em determinados grupos de indivíduos imunocomprometidos cuja primeira linha de tratamento é com azóis (PAULUSSEN *et al.*, 2017). Alguns fatores de virulência de *A. fumigatus* estão envolvidos no estabelecimento da infecção. A parede celular dos conídios é caracterizada por uma estrutura denominada *rodlet*, constituída por hidrofobinas, e pela presença de melanina; ambas as estruturas contribuem para a evasão do conídio da ação das células do sistema imunológico (Figura 3) (FANG; LATGÉ, 2018).

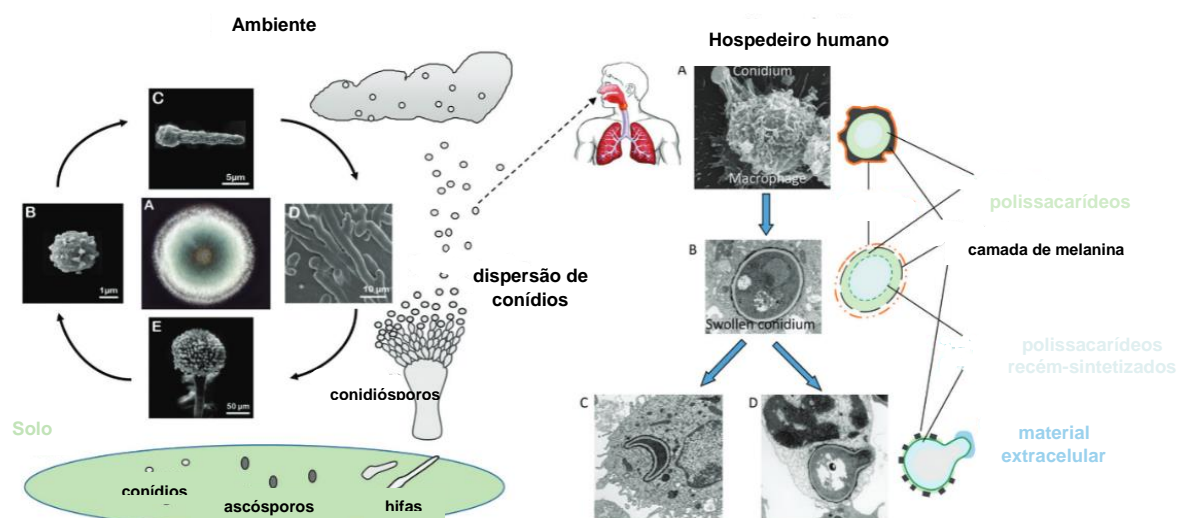


Figura 3. Ciclo de vida do *A. fumigatus* no ambiente e no hospedeiro humano. Fonte: traduzido de FANG; LATGÉ (2018).

Aspergilose é um grupo de doenças respiratórias, infecciosas e oportunistas causadas pelas espécies do gênero *Aspergillus* cuja transmissão se dá pela inalação dos esporos provenientes do solo acometendo indivíduos imunocomprometidos no ambiente hospitalar. Não ocorre transmissão entre humanos ou entre humanos e animais, mas estes últimos também podem desenvolver a doença. O órgão mais afetado é o pulmão de onde então o fungo pode se disseminar na corrente sanguínea atingindo rins, fígado, cérebro e coração (PATTERSON et al., 2016).

A. fumigatus é a principal espécie causadora da aspergilose (responsável por cerca de 90% das infecções), que também pode ser causada por *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus clavatus* e *Aspergillus nidulans* (PAULUSSEN et al., 2017; VAN DE VEERDONK et al., 2017). Muitos fatores influenciam a gravidade da Aspergilose tais como a virulência da cepa e a estrutura pulmonar do hospedeiro (PAULUSSEN et al., 2017).

3.1 Epidemiologia

As infecções fúngicas causadas por *Candida* spp., *Cryptococcus* spp. e *Aspergillus* spp. são responsáveis por cerca de 1,5 milhão de mortes mundialmente por ano (MARTINEZ-MATIAS; RODRIGUEZ-MEDINA, 2018). As micoses oportunistas causadas por esses gêneros estão frequentemente associadas a outras doenças de base e procedimentos médicos, a saber: HIV/AIDS, câncer, asma, DPOC,

fibrose cística, tuberculose, transplante e uso de equipamentos invasivos de suporte à vida (sonda e respiradores, por exemplo). A incidência de infecções fúngicas vêm crescendo e isso se deve, principalmente, ao maior número de pacientes de risco que receberam transplante de células-tronco hematopoiéticas ou órgãos sólidos e terapia imunossupressora (HAGIWARA et al, 2016).

Os fungos são bastante subestimados como causadores de doença bem como as mortes causadas por esses microorganismos são negligenciadas (GIACOMAZZI et al., 2015). Nenhuma doença fúngica tem notificação compulsória no Brasil, o que dificulta a computação de dados epidemiológicos e, conseqüentemente, a criação de políticas de enfrentamento. Só no país, estima-se que mais de 3,8 milhões de pessoas sofram de doenças fúngicas graves, com mais de 1 milhão de casos anuais de aspergilose (GIACOMAZZI et al., 2015). *Aspergillus* corresponde a 25% das infecções, sendo o segundo mais prevalente depois de *Candida* (75%) (GIACOMAZZI et al., 2015). A Tabela 1 mostra a subdivisão dos casos de aspergilose no ano de 2011 no Brasil.

Infecção fúngica	Total de casos (mil)
aspergilose invasiva (AI)	8.664
aspergilose pulmonar crônica (APC) pós tuberculose	12.032
aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA)	390.486
asma severa com sensibilidade a fungos (SAFS)	599.283

Tabela 1. Estimativas da Aspergilose no Brasil em 2011. Adaptado de GIACOMAZZI et al. (2016).

A incidência anual mundial de aspergilose invasiva (AI) é de mais de 200 mil casos (BROWN et al., 2012) e a taxa de mortalidade também é alta: 30 a 95% (BROWN et al., 2012) podendo chegar a 80% (NEGRI et al., 2017) e até mesmo 90% (TONG et al., 2021), e está atrelada ao quão rápido a doença é diagnosticada e tratada.

Num estudo brasileiro, multicêntrico, com coorte prospectiva, entre 2007 e 2009, realizado com um total de 937 pacientes em transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH) ou em pacientes com leucemia mielóide aguda (LMA) ou mielodisplasia (MDS), a incidência global de AI foi 6,3%, sendo esta a infecção fúngica

invasiva mais prevalente; a sobrevida global em 1 ano foi de 28% (RIBEIRO, 2011). Um estudo retrospectivo, em um hospital terciário do estado do Paraná, com recorte temporal de 2007 a 2017, avaliou a incidência de AI: foram 71 casos (3,9 casos a cada 10 mil internações); a maioria posterior a tratamento de doença hematológica e transplante de célula tronco hematopoiética (KOSIOL, 2019).

Mais recentemente, um fator que contribuiu para o aumento da incidência de Aspergilose foi a pandemia de COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2. Esta doença produz um ambiente inflamatório propício para infecções fúngicas causadas por espécies dos gêneros *Aspergillus*, *Mucorales* e *Candida*. Desde 2020, início da pandemia, surgiram casos de CAPA (COVID-19 Associada à Aspergilose Pulmonar), inclusive causada por *A. fumigatus* resistente a azóis, acometendo pacientes com insuficiência respiratória aguda por COVID-19, principalmente em terapia com corticosteroides sistêmicos e tocilizumabe. Outros fatores de risco (Figura 4) identificados foram a idade avançada e o uso de ventilação invasiva; a prevalência dessa co-infecção é de 10% entre pacientes sob ventilação invasiva e a taxa de mortalidade é de mais de 40% (HOENIGL et al., 2022).

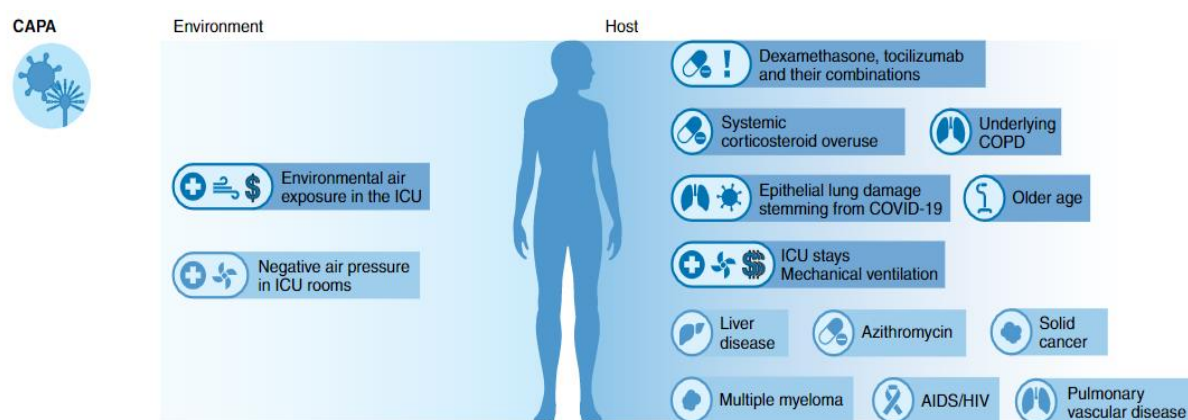


Figura 4. Fatores de risco de CAPA. Fonte: HOENIGL et al. (2022).

Diante deste quadro emergente de aspergilose, o Grupo Técnico de Micose Endêmicas, que engloba as oportunistas, vem fazendo uma série de reivindicações a fim de impulsionar o planejamento e implantação de políticas públicas junto ao Ministério da Saúde, a saber: registro compulsório dessas doenças junto ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN); incorporação de novas tecnologias e medicamentos, e capacitação de profissionais (BRASIL, 2021).

3.2 Subtipos de aspergilose, sintomas e diagnóstico

As formas alérgicas e não-invasivas da aspergilose são a ABPA (Aspergilose Broncopulmonar Alérgica), SAFS (Asma Severa com Sensibilidade a Fungos) e rinossinusite; como formas crônicas e não-invasivas, há a APC (Aspergilose Pulmonar Crônica), CNPA (Aspergilose Pulmonar Crônica Necrotizante) e aspergiloma (Figura 5) (ECDC, 2013; LATGÉ; CHAMILOS, 2019).

A ABPA acomete principalmente pacientes portadores de fibrose cística e asma; ocorre por conta de uma reação de hipersensibilidade e é caracterizada por elevados níveis de IgE e tem como sintomas febre, tosse, sibilos episódicos, entre outros. A SAFS é semelhante à ABPA, também tem como fator de risco a asma e geralmente é o diagnóstico quando não há evidência clínica ou radiológica de ABPA. A APC acomete pacientes com DPOC e é marcada por perda de peso, tosse produtiva e até mesmo hemoptise. Já o Aspergiloma consiste numa massa de proliferação fúngica geralmente numa cavidade pulmonar pré-existente decorrente de tuberculose (LATGÉ; CHAMILOS, 2019).

O foco deste trabalho é a AI, caracterizada pelo crescimento de hifas na ausência de reprodução assexuada (SNELDERS et al., 2012). No interior das células epiteliais dos alvéolos, os conídios germinam dando início à produção de hifas; em seguida, ocorre a síntese de proteases que rompem a célula e a parede do vaso sanguíneo adjacente, então as hifas passam a crescer dentro dos vasos e assim se disseminam para outros órgãos via corrente sanguínea causando sintomas inespecíficos como febre, tosse, dor torácica e dispneia (PAULUSSEN et al., 2017).

Leucemia mieloide aguda, transplante de órgãos sólidos (pulmão e fígado, por exemplo) e transplante de células-tronco hematopoéticas são alguns dos primeiros fatores de risco descritos para esta doença, condições nas quais os pacientes geralmente apresentam neutropenia (MEIS et al., 2016). Contudo, hoje em dia, sabe-se que infecções graves, como sepse bacteriana, com tratamento em UTI (Unidade de Terapia Intensiva) e a síndrome de “tempestade de citocinas” que pode ocorrer após uso de células CAR-T (do inglês *Chimeric Antigen Receptor*), e que requer terapia imunossupressora com altas doses de corticoides, também predis põem à AI em pacientes não-neutropênicos (LATGÉ; CHAMILOS, 2019).

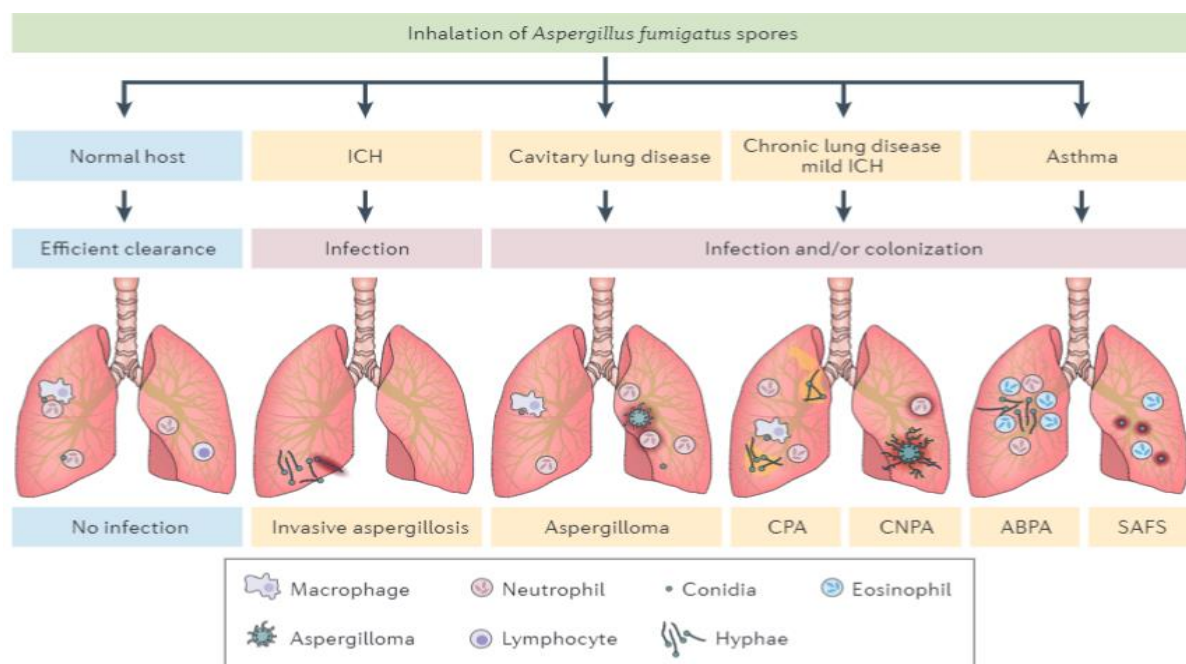


Figura 5. Comparação dos diferentes desfechos em hospedeiros imunocompetentes e em imunocomprometidos a partir da inalação dos esporos de *Aspergillus fumigatus*. ICH: hospedeiro imunocomprometido; CPA: Aspergilose Pulmonar Crônica. CNPA: Aspergilose Pulmonar Crônica Necrotizante. ABPA: Aspergilose Broncopulmonar Alérgica. SAFS: Asma Severa com Sensibilidade a Fungos. Fonte: VAN DE VEERDONK et al. (2017).

A depender dos sintomas, diferentes exames podem ser realizados para chegar ao diagnóstico do tipo de Aspergilose, mas trata-se de uma tarefa difícil e algumas vezes até mesmo inalcançável. A coleta de sangue permite investigar anticorpos IgG anti-*Aspergillus* e a presença de galactomanana, um polissacarídeo da parede da célula fúngica. Os exames de imagem (raio-X e tomografia computadorizada de tórax) permitem a visualização de cavidades pulmonares e aspergilomas. A cultura (Figura 6) pode ser feita a partir de amostras das vias aéreas (escarro e lavado broncoalveolar), entretanto este método é de baixa sensibilidade (<50%) (VERWEIJ et al., 2020); broncoscopia e biópsia também são métodos diagnósticos previstos para a aspergilose (LATGÉ; CHAMILOS, 2019).



Figura 6. Cultura de *Aspergillus fumigatus*. A colônia é tipicamente azul esverdeada ao centro (corpos de frutificação) e esbranquiçada na borda (fios miceliais). Fonte: SCIENCE PHOTO LIBRARY.

4. Fitomicoses

As fitomicoses, ou seja, as doenças fúngicas que acometem as plantas, reduzem a colheita e a qualidade gerando prejuízo econômico e na segurança alimentar. Os azoís são amplamente utilizados contra fungos fitopatogênicos para prevenção de doenças no campo e de deterioração pós-colheita (SNELDERS et al., 2012). Estes microorganismos causam perdas de 20% na colheita e de 10% na pós-colheita (FISHER et al., 2018).



Figura 6. Crescimento de *A. flavus* na superfície de sementes de soja. Reproduzido de GOULART, 2018.

Dado que a soja é a principal cultura no Brasil, é importante conhecer as doenças fúngicas que a atingem, visto que podem afetar o rendimento e a qualidade das sementes, pelas quais, inclusive, os patógenos são transmitidos, o que contribui para a presença das doenças em diversas áreas (GOULART, 2018). *A. flavus* (Figura 6) é um dos agentes de relevância e causa a podridão: favorecida pelo alto teor de umidade, esta doença se caracteriza pela deterioração dos grãos tornando-os impróprios para consumo animal e humano podendo, ainda, diminuir o poder

germinativo e a emergência de plântulas no campo; a secagem dos grãos é uma medida de controle eficaz (BRASIL, 2022).

A. flavus também é o principal produtor de aflatoxinas, um grupo de micotoxinas carcinogênicas, imunossupressoras, mutagênicas, teratogênicas e agudamente tóxicas, com destaque para a aflatoxina B1. A presença dessas substâncias como contaminantes nos alimentos, inclusive de origem animal como leite e carne, é praticamente inevitável e, por conta disso, existem limites máximos aceitáveis (ALSHANNAQ *et al.*, 2018). No Brasil, por exemplo, de acordo com a Resolução nº 7/2011 que dispõe sobre micotoxinas em alimentos, a ANVISA estabelece que o limite máximo tolerado (LMT) de aflatoxinas B1 + B2 + G1 + G2 para o leite cru e para amendoim (com casca, descascado, cru ou tostado, pasta de amendoim ou manteiga de amendoim) é 0,5 µg/kg e 20,0 µg/kg, respectivamente.

Estima-se que entre 25 mil a 155 mil novos casos anuais de câncer de fígado se deva à exposição a aflatoxinas e a perda econômica anual nos EUA, a despeito da indústria do milho, já atingiu a ordem de 1,68 bilhão de dólares. Em condições de estresse, por exemplo, estes metabólitos secundários podem ser produzidos tanto no pré quanto no pós colheita de cereais como milho, oleaginosas como a soja e no amendoim. Vale ressaltar que os derivados dessas culturas também podem conter as aflatoxinas (ALSHANNAQ *et al.*, 2018).

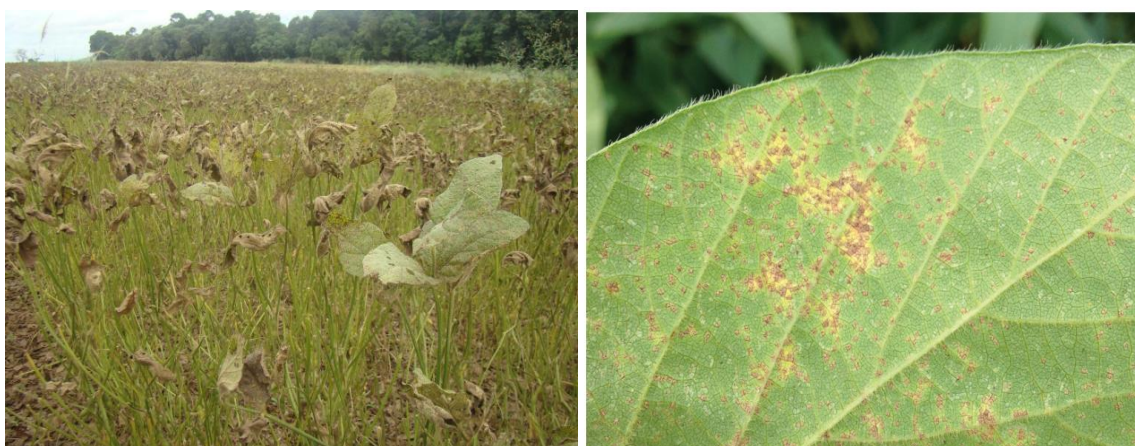


Figura 7. A ferrugem asiática da soja é caracterizada por pontos escuros nas folhas. Fonte: EMBRAPA.

Contudo, a principal doença é a ferrugem asiática da soja (Figura 7) causada pelo fungo *Phakopsora pachyrhizi* (EMBRAPA, 2022; GOULART; FURLAN; FUJINO, 2011) que, se não controlada, pode causar perdas de até 90%. Como tratamento, utilizam-se misturas de triazóis, estrobilurinas e carboxamidas para os quais o *P.*

pachyrhizi já apresenta resistência e, com isso, houve redução do controle desta doença com o passar dos anos, principalmente entre os anos 2013-2019, conforme ilustra o Gráfico 1 (EMBRAPA, 2022). Por outro lado, o aumento do controle foi observado posteriormente após o uso de mais dois fungicidas: picoxistrobina (PCX) e protioconazol (PTZ) (Gráfico 1).

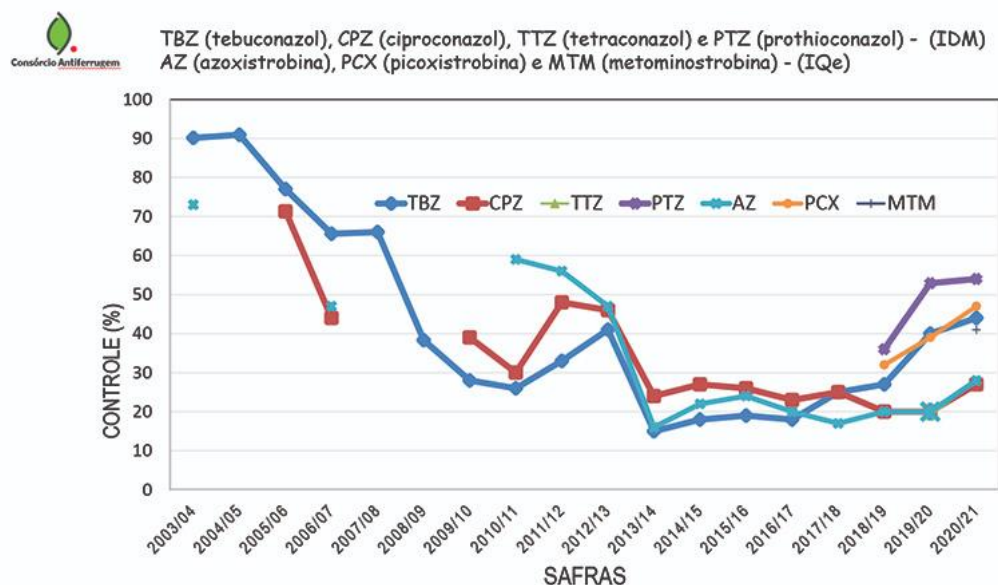


Gráfico 1. Porcentagem de controle da ferrugem nos ensaios cooperativos nas safras entre 2003 e 2021 em diferentes regiões produtoras no Brasil. Fonte: EMBRAPA, 2022.

5. Azois

Na agricultura, os fungicidas são extensamente usados na profilaxia de doenças por fitopatógenos em plantas de interesse alimentar e econômico. As seis principais classes químicas de fungicidas são: morfolinos, azóis (Figura 8), benzimidazóis (MBCs), estrobilurinas (QoIs), inibidores da succinato desidrogenase e anilino pirimidinas. Já para uso animal e humano, tem-se em comum os azóis e morfolinos; além destes, três outras classes são usadas: equinocandinas, análogos de pirimidinas e polienos (FISHER et al., 2018).

Azois são compostos heterocíclicos aromáticos, sintéticos ou semi-sintéticos, que apresentam um anel pirrólico (pentagonal) no qual um ou mais átomos de carbono é substituído por um heteroátomo que pode ser oxigênio, nitrogênio ou enxofre (MARTINEZ-MATIAS; RODRIGUEZ-MEDINA, 2018). Dividem-se em dois grandes grupos: imidazóis (clotrimazol, cetoconazol, miconazol, e outros) e triazóis (fluconazol, voriconazol, itraconazol, e outros). A presença de três átomos de nitrogênio no anel caracteriza os triazóis (MARTINEZ-MATIAS; RODRIGUEZ-MEDINA, 2018).

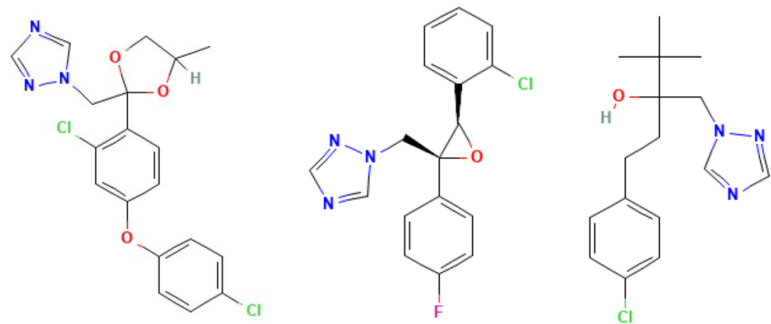


Figura 8. Exemplos de triazois empregados na agricultura. Da esquerda para a direita: difenoconazol, epoxiconazol e tebuconazol. Fonte: PubChem.

Os fungos do gênero *Aspergillus* são expostos a diferentes triazois no campo e na clínica desde as décadas de 70 e 90, respectivamente. Há mais de quatro décadas os azóis são a classe de fungicida mais utilizada para controlar as fitomicoses, sendo empregados como princípio ativo único na formulação ou associado a outros agentes antifúngicos. Existem mais de 20 representantes triazólicos (JØRGENSEN; HEICK, 2021) para emprego no campo; já na medicina, são apenas seis. A Tabela 1 evidencia que há um número muito maior de moléculas disponíveis para uso no campo.

AGRICULTURA		MEDICINA	
triazol	ano de introdução	triazol	ano de introdução
triadimefon	1969	fluconazol	1990
triadimenol	1973	itraconazol	1991
bitertanol	1979	voriconazol	2001
propiconazol	1979	posaconazol	2006
flusilazol	1983	isavuconazol	2015
flutriafol	1983	oteseconazol	2022
penconazol	1983		
ciproconazol	1986		
hexaconazol	1986		
miclobutanil	1986		
tebuconazol	1986		
difenoconazol	1988		
fembuconazol	1988		
tetraconazol	1988		
bromuconazol	1990		
epoxiconazol	1990		
fluquinconazol	1992		
metconazol	1992		
triticonazol	1992		
diniconazol	1993		
paclobutrazol	2006		
mefentrifluconazol	2020		

Tabela 1. Triazois em ordem cronológica de introdução no mercado. Adaptado de JØRGENSEN; HEICK (2021) e SNELDERS et al. (2012).

O alvo dos azóis é a enzima 14-alfa-lanosterol demetilase (CYP51), membro da família do citocromo P450, da via biossintética do ergosterol que é um importante esterol que garante permeabilidade e fluidez à membrana celular de muitos fungos. Os azóis se ligam à CYP51 formando um complexo inativo, inibindo a síntese do ergosterol e causando acúmulo de esteróis tóxicos, tais como o lanosterol e outros esteróis C14-alfa metilados (Figura 9). A mudança do perfil de esteróis na membrana altera a fluidez da membrana e impede o transporte ativo, consequentemente prejudicando o crescimento e replicação do fungo (PRICE et. al, 2015).

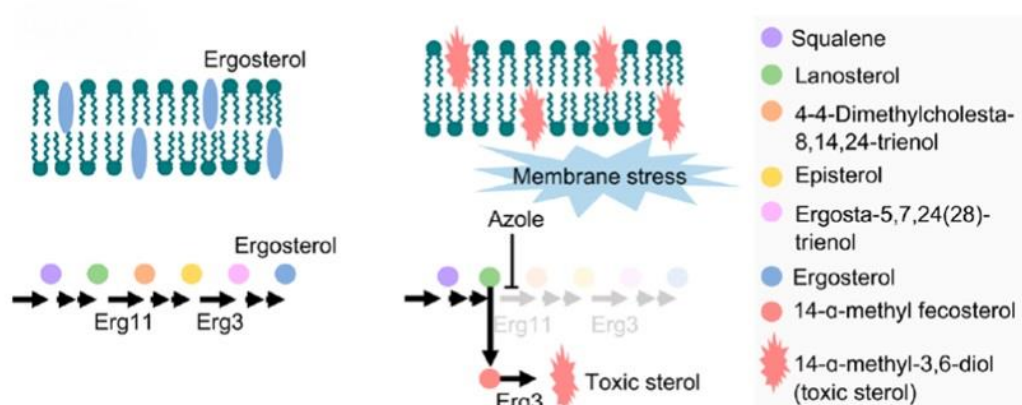


Figura 9. Mecanismo de ação dos azóis. O Gene Erg11 codifica a CYP51 e o Erg3, o esterol tóxico 14-alfa-metil-3,6-diol. Fonte: LEE et al. (2021).

Na clínica, os azóis, especificamente os triazóis (Figura 10), também são a classe mais empregada de antifúngico no tratamento e prevenção de infecções fúngicas (MARTINEZ-MATIAS; RODRIGUEZ-MEDINA, 2018). O primeiro lançado no mercado foi o fluconazol em 1990, que pertence à 1ª geração da qual também faz parte o itraconazol (1991). Em seguida vieram o voriconazol (2001), derivado químico do fluconazol, e o posaconazol (2006), derivado do itraconazol, ambos da 2ª geração. Os mais recentes são o isavuconazol, lançado em 2015, e o oteseconazol, em 2022. Todos estes, exceto o osteconazol, estão aprovados no Brasil, mas apenas o fluconazol e o itraconazol estão disponíveis no SUS (Sistem Único de Saúde) de acordo com a RENAME 2022 (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais).

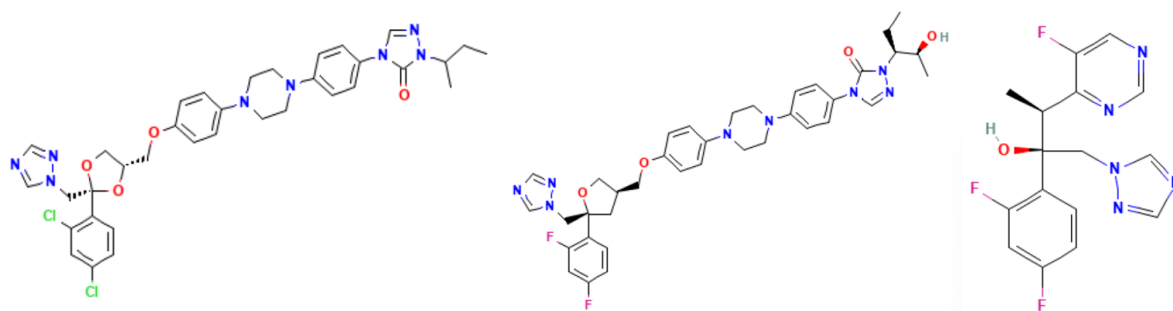


Figura 10. Exemplos de triazóis médicos. Da esquerda para a direita: itraconazol, posaconazol e voriconazol. Fonte: PubChem.

5.1 Tratamento da Aspergilose humana

Atualmente, são três as classes utilizadas para tratar a aspergilose: equinocandinas, o polieno anfotericina B e triazóis. Os triazóis são a classe mais importante no tratamento da AI bem como da aspergilose alérgica e da APC (ECDC, 2013). Contudo, é da ordem de 29% a taxa de resistência a esses antifúngicos em pacientes críticos, por exemplo; as diferenças nas taxas de resistência encontradas podem se dar devido à região geográfica, grupo de pacientes e pelo desenho do estudo (LESTRADE *et al.*, 2019). O início tardio do tratamento com o antifúngico apropriado está associado ao aumento da mortalidade (LESTRADE *et al.*, 2019).

O Quadro 1 sintetiza os usos dos antifúngicos médicos na Aspergilose, dos quais apenas os triazóis estão disponíveis tanto para administração via oral quanto intravenosa. O voriconazol é a primeira linha de tratamento para AI. A anfotericina B lipossomal é uma opção como terapia de resgate, ou seja, quando há falha terapêutica, mas também pode ser administrada na terapia inicial, bem como o isavuconazol e anfotericina B complexo lipídico, em caso de contraindicação ao voriconazol. As equinocandinas são fungistáticos e por isso não são recomendadas para tratamento inicial, tendo seu uso restrito para terapia de resgate. O tempo de tratamento recomendado é de 6 a 12 semanas ou até quando durar a imunossupressão (PATTERSON *et al.*, 2016). A principal reação adversa do voriconazol é a hepatotoxicidade enquanto da anfotericina B é a nefrotoxicidade (VERWEIJ *et al.*, 2020).

Classe	Antifúngico	Indicação
Triazóis	itraconazol	Tratamento primário de APC, ABPA, terapia de resgate
	voriconazol	Tratamento primário de AI, tratamento alternativo de Aspergiloma e ABPA
	posaconazol	Profilaxia de AI, terapia de resgate, tratamento alternativo de ABPA
	isavuconazol	Terapia inicial alternativa a voriconazol
Equinocandinas	anidulafungina	Terapia de resgate
	caspofungina	AI refratária a voriconazol, terapia de resgate
	micafungina	Terapia de resgate
Polienos	anfotericina B	Terapia inicial alternativa a voriconazol, terapia de resgate

Quadro 1. Antifúngicos utilizados no tratamento da Aspergilose. Elaboração própria. Fonte: ECDC (2013), PATTERSON et al. (2016), MEIS et al. (2016).

Em pacientes com AI resistente a voriconazol, estudos recentes demonstraram uma sobrevida 20% menor em comparação com a infecção sensível a este triazol (LESTRADE et al., 2019). O teste de susceptibilidade e a análise molecular permitem a detecção precoce da resistência que, em caso de comprovação, deve-se evitar a monoterapia com azóis. Para os casos resistentes são recomendadas a anfotericina B lipossomal ou uma combinação de voriconazol e uma equinocandina (MEIS et al., 2016). Vê-se, então, o quão limitado é o arsenal terapêutico para tratar a aspergilose, que pode vir a ser intratável e, portanto, fatal.

6. Resistência

Longos tratamentos com azóis médicos e o uso de fungicidas no meio ambiente são duas fontes de pressão seletiva de fungos patogênicos resistentes, ou seja, são causas do surgimento de resistência a essas moléculas, conforme ilustram as figuras 11 e 12 (HAGIWARA et al, 2016). Cabe ressaltar que, para as plantas, o *Aspergillus fumigatus* não representa uma grande ameaça e, portanto, nem sempre é o alvo do uso de fungicidas nas lavouras, mas esta espécie se encontra no meio ambiente sendo bastante afetada pelas diferentes classes químicas utilizadas para controle de outros fitopatógenos (VERWEIJ et al., 2020).

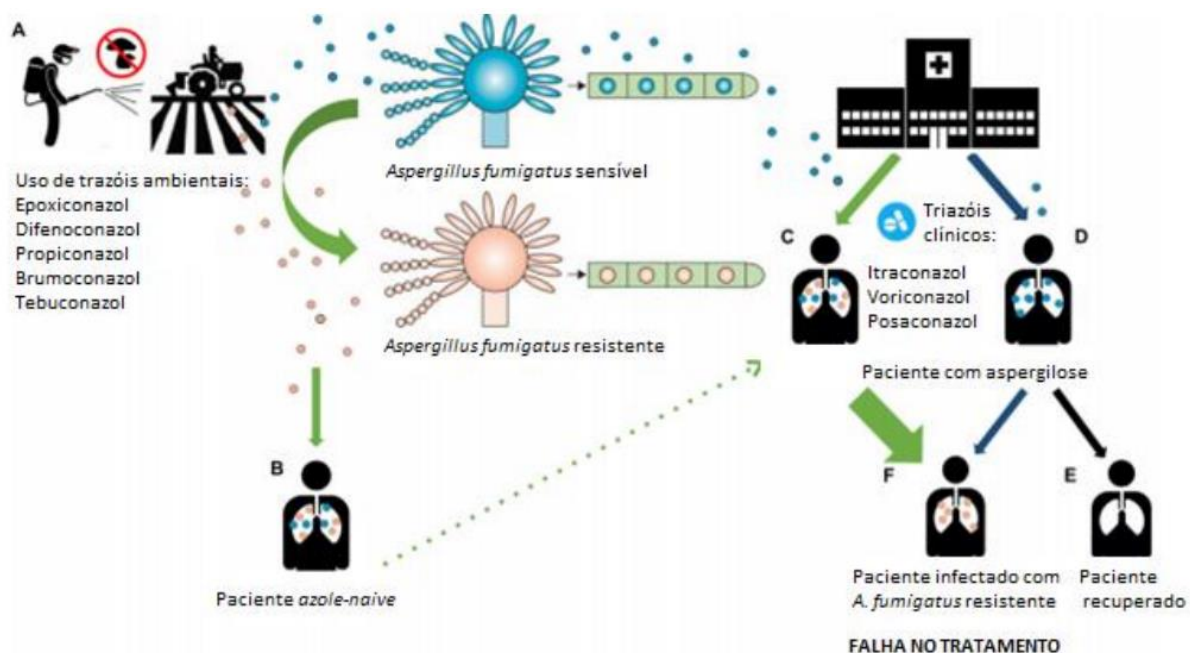


Figura 11. Rotas ambiental e clínica do desenvolvimento de resistência a azóis. Fonte: Adaptada e traduzida de BERGER et al. (2017).

Diferentes estudos indicam o aumento da incidência de isolados resistentes a partir dos anos 2000, especialmente nos últimos 15 anos (VERWEIJ et al., 2020). Um estudo holandês num hospital terciário, com recorte de 23 anos (1994-2016), com 4268 isolados de *A. fumigatus* a partir de 2051 pacientes, obteve a frequência de resistência a azóis de 5,3%; esta taxa cresceu de 0% em 1997 para 9,5% em 2016 (BUIL et al., 2019). Porém, não é só *A. fumigatus* o motivo de preocupação: o número de isolados *non-A. fumigatus* têm aumentado, com destaque para *A. flavus* em segundo lugar, mas o conhecimento acerca dos mecanismos de resistência nestas espécies é limitado (HAGIWARA et al, 2016).

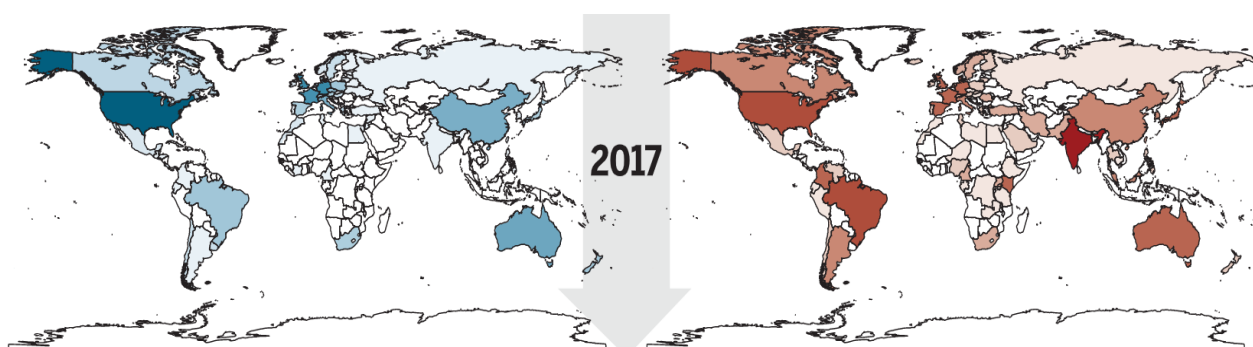


Figura 12. Mapa mundial dos países que já reportaram casos de *Aspergillus fumigatus* resistentes a azóis até 2017. O aumento da intensidade da cor reflete maior número de relatos. Em azul: plantas. Em vermelho: humanos. Fonte: Fisher et al. (2018).

6.1 Mecanismos de resistência aos triazóis

São três os principais, e melhor descritos, mecanismos de resistência em *A. fumigatus*: mutações na *cyp51A*, superexpressão de *cyp51A* e superexpressão de bombas de efluxo.

Mutações pontuais com substituições de aminoácidos em TR53, G54, G138, G448 e M220 reduzem a afinidade dos azóis à *cyp51A* (MEIS et al., 2016). Está documentado que outras mutações como TR46/Y121F/T289A, I242V, 46F/V172M/T248N/E255D/K427 (KANG et al., 2022) também estão associados à redução da afinidade ao alvo enzimático. O destaque é para TR34/L98H, a mutação mais prevalente na CYP51A; além de causar alteração na estrutura da enzima-alvo também acarreta o aumento dos níveis de *cyp51A*, ou seja, a superexpressão desta enzima, o que diminui a sensibilidade aos triazóis (Dudakova et al., 2017) (Figura 13).

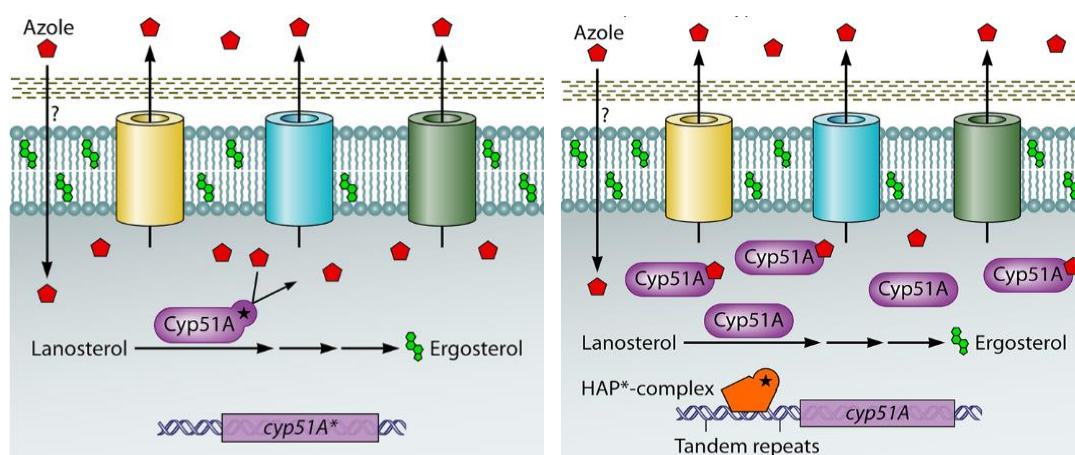


Figura 13. À esquerda: mutações pontuais na Cyp51A. À direita: mutações pontuais associadas a tandem repeat. Fonte: Dudakova et al. (2017).

Repetição em tandem (do inglês *tandem repeat* – TR) é um padrão em que uma ou mais base nitrogenada se repete numa sequência padrão e adjacente. No caso da TR34/L98H há uma repetição de 34 pares de bases inseridos na região promotora do gene da Cyp51A combinado com a substituição no códon 98 de uma leucina por uma histidina. Esta mutação está associada à multirresistência, ou seja, quando há resposta insatisfatória a mais de um azol. Na Holanda, o primeiro isolado clínico TR34/L98H data de 1998 (SNELDERS et al., 2012). Neste mesmo trabalho, Snelders comparou molecularmente três triazóis médicos (itraconazol, posaconazol e voriconazol) e cinco utilizados na agricultura (epoxiconazol, difenoconazol,

propiconazol, bromuconazol e tebuconazol). O estudo concluiu que há grande similaridade em como ambos os grupos de moléculas se ligam ao alvo, o que reforça a resistência cruzada, ou seja, a presença das mesmas mutações em isolados clínicos e ambientais, que teria surgido primeiro nestes últimos no mesmo período (1990 a 1996) em que foram introduzidos. A explicação para isolados resistentes em pacientes que nunca foram tratados com triazóis se dá por esta via ambiental; estima-se que dois terços dos pacientes que desenvolvem infecções resistentes não têm histórico de uso prévio de azóis (MEIS et al., 2016).

Em um estudo brasileiro, 221 isolados clínicos de centros médicos, majoritariamente urbanos, foram analisados na presença de itraconazol, posaconazol e voriconazol; todas as amostras foram sensíveis e das 61 rastreadas para mutação no gene da CYP51A nenhuma foi positiva (NEGRI et al., 2017). Há falta de dados na América Latina; NEGRI (2017) cita alguns outros poucos estudos envolvendo a região nos quais também não houve achados alarmantes, o que não significa, necessariamente, que esta não deva ser uma preocupação contemporânea desses países; é mais provável que se trate de subestimação dada a expressiva exposição ambiental a fungicidas para fins de produção de alimentos e vide o mapa da Figura 12 no qual o Brasil aparece.

Em relação aos fungicidas das classes dos inibidores da quinona oxidase e benzimidazóis houve surgimento de resistência pouco depois da introdução do uso, inclusive em *A. fumigatus*, cuja detecção se deu em isolados ambientais com a presença dos alelos *cytB* G143A e *benA* F219Y, respectivamente (KANG et al., 2022). Neste mesmo estudo de KANG (2022), observou-se que todos os isolados que apresentavam essas duas mutações também eram pan-azol resistentes, sugerindo que o uso de diferentes classes de fungicidas contribui para o surgimento de alelos resistentes. Dessa forma, um dos grandes desafios atuais é manejar fungos fitopatogênicos preservando a utilidade clínica dos azóis (KANG et al., 2022).

SCARE (*Surveillance Collaboration on Aspergillus Resistance in Europe*) é um recente e grande estudo multicêntrico internacional prospectivo envolvendo 22 centros de 19 países com 3.788 isolados clínicos. A taxa de resistência a três azóis clínicos (itraconazol, voriconazol e posaconazol) teve prevalência de 3,2% sendo TR34/L98H a mutação predominante; 11 centros europeus de 9 países apresentaram esta resistência adquirida (VAN DER LINDEN et al., 2015).

Um recente estudo filogenético provou que isolados clínicos e ambientais são altamente relacionados: observou-se que pacientes em risco foram infectados por isolados que pré adquiriram a resistência aos azóis no ambiente, sendo que a obtenção do ambiente para clínica, via inalação de conídios fúngicos, não é uma ocorrência rara. A maioria dos alelos de resistência aos azóis são de ocorrência ambiental e as mutações auxiliam no estabelecimento da infecção e combate ao sistema imune do hospedeiro. A partir de isolados de diferentes países, este trabalho mostrou que as cepas resistentes estão espacialmente difundidas. Por fim, uma das descobertas foi a de um mecanismo de resistência não conhecido em um dos grupos em que não se identificou polimorfismos da *cyp51A* (RHODES *et al.*, 2022).

Sewell *et al.* (2019) genotipou 4.049 isolados de *A. fumigatus*. A partir desses dados, observou-se que há dois grandes clados com desigual distribuição dos alelos TR34/L98H e TR46/Y121F/T289A; além disso isso identificou clones idênticos espalhados ao redor do mundo provenientes de locais clínicos e ambientais, evidenciando que distâncias geográficas não são uma barreira para a distribuição global do fungo, favorecida também pela atividade humana.

Basicamente, a superexpressão de bombas de efluxo diminui a concentração intracelular dos triazóis (Figura 14). O principal grupo afetado por este mecanismo é a superfamília de transportadores ABC (do inglês *ATP-binding cassette*), nos quais os substratos atravessam a membrana fúngica via hidrólise de ATP. Uma outra superfamília de relevância é a MFS (do inglês *Major Facilitator Superfamily*) (LEE *et al.*, 2021). O transportador Cdr1B, que é um ABC, é primordial em *A. fumigatus*, de modo que sua deleção aumenta a sensibilidade aos azóis; esta superexpressão está relacionada a pacientes em terapia antifúngica de longa duração (BERGER *et al.*, 2017; LEE *et al.*, 2021).

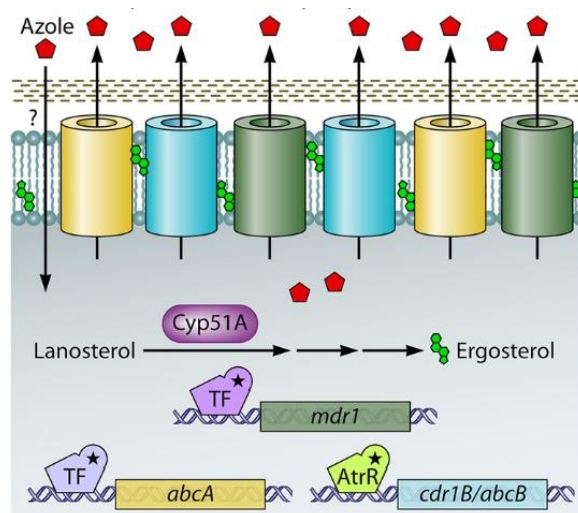


Figura 14. A superexpressão de bombas de efluxo, como Cdr1B, aumenta a tolerância de *A. fumigatus* aos azóis. Fonte: Dudakova et al. (2017).

7. Uso de agrotóxicos no Brasil

O Brasil é um dos maiores produtores agropecuários do mundo, o que se deve tanto à extensa área de plantio quanto ao uso intensivo de sementes transgênicas, agrotóxicos e fertilizantes (PIGNATI et al., 2017). Existem discussões acerca da posição mundial quanto ao consumo de agrotóxicos, mas em diferentes levantamentos e anos o país ficou em primeiro lugar. Dentre os fatores que explicam o protagonismo brasileiro neste mercado estão o aumento das pragas nas plantações e a frágil vigilância estatal sobre esses produtos (PIGNATI et al., 2017).

O sistema de monocultura é utilizado no Brasil desde o período colonial, com a diferença de que a principal cultura era a cana e hoje é a soja. Nestas grandes terras, a aplicação dos agrotóxicos é feita por tratores ou avião, o que implica na contaminação do ar, solo e água, além de atingir animais, trabalhadores e moradores do entorno (PIGNATI et al., 2017). As culturas que mais consomem agrotóxicos são soja, seguida de cana e milho. O glifosato é o mais consumido (BOMBARDI, 2017). Este ingrediente ativo, a propósito, está associado ao aumento da incidência de câncer e diversas alterações endócrinas (PANIS et al., 2022).

São vários os sinônimos para se referir a estes produtos: agrotóxicos, defensivos agrícolas, pesticidas, biodefensivos, agroquímicos e produtos fitossanitários. São divididos em dois grandes grupos: sistêmicos e de contato; podem ser sítio-específicos ou multissítios. De acordo com o boletim mais recente do IBAMA, que é referente ao ano de 2020, a venda total de ingredientes ativos no Brasil foi de

685.745,68 toneladas; só da classe dos fungicidas foram mais de 108.366,05 toneladas representando 15,8% das vendas daquele ano. A quantificação do uso também pode ser expressa kg/hectare e a produtividade em kg de agrotóxico utilizado/tonelada de produção vegetal (BRASIL, 2020).

AGROFIT é um sistema eletrônico do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) que permite a consulta pública de informações referentes ao combate de pragas, plantas daninhas e doenças. Desde 1991, foram registrados no Brasil 694 fungicidas, independente do grupo químico, com base em consulta realizada no dia 20 de julho de 2022 no sistema. O Gráfico 2 mostra o aumento do número de registro com o passar dos anos. Quanto à classificação toxicológica, do total, 10 são extremamente tóxicos, 2 são altamente tóxicos, 13 são medianamente tóxicos e 4 pouco tóxicos. Em termos de classificação ambiental, a maioria se enquadra em perigoso (234) e muito perigoso ao meio ambiente (425) (Gráfico 3).

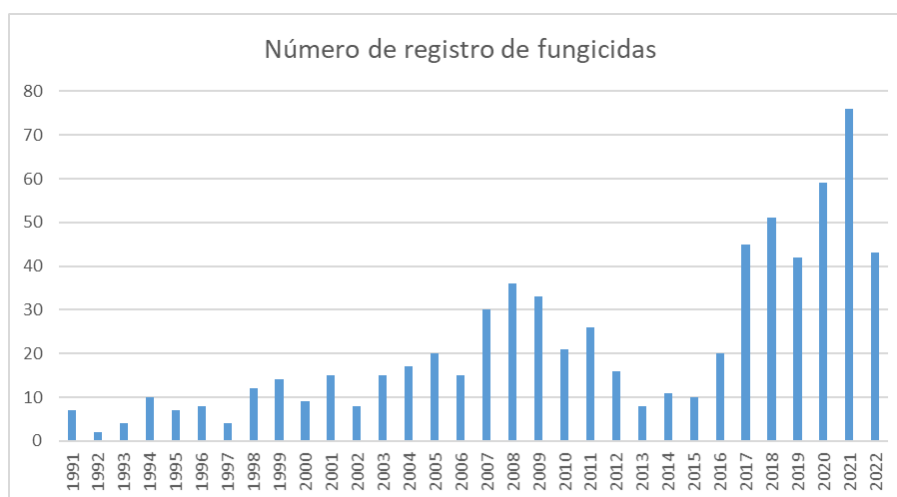


Gráfico 2. Número de registro de fungicidas por ano (1991 a 2022). Elaboração própria. Fonte: AGROFIT.

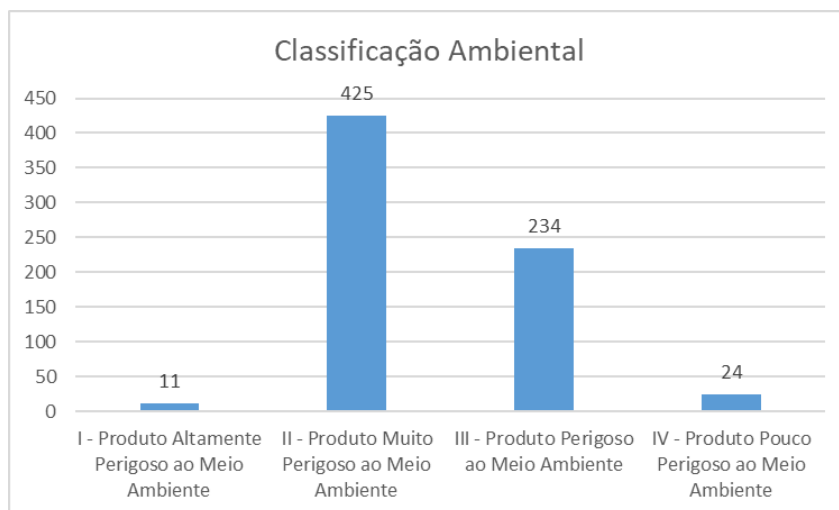


Gráfico 3. Classificação ambiental do total de registros de fungicidas entre 1991 e 2022. Elaboração própria. Fonte: AGROFIT.

Um dado interessante é o aumento do número anual de registros de fungicidas microbiológicos (Gráfico 4) com destaque para os microorganismos *Bacillus* spp. e *Trichoderma* spp. como alternativas no controle de fitopatógenos.

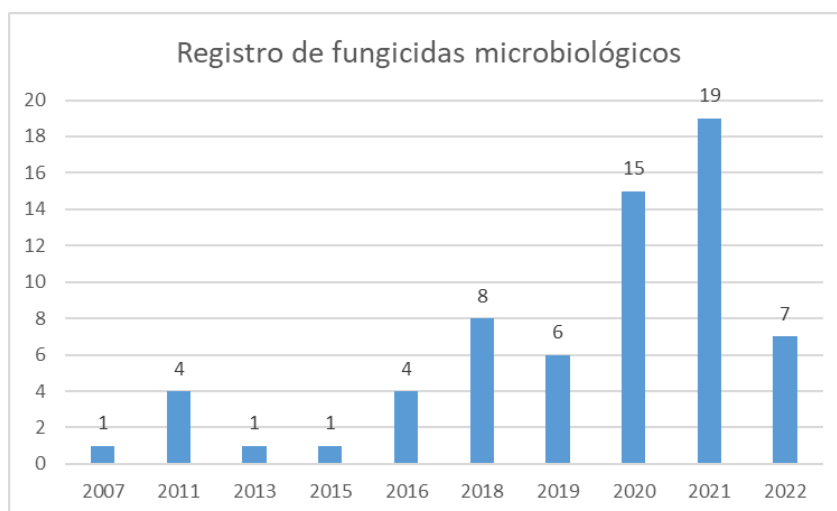


Gráfico 4. Registro de fungicidas microbiológicos entre 2007 e 2022. Elaboração própria. Fonte: AGROFIT.

7.1 Regulamentação brasileira de agrotóxicos

A Lei 7802 de 11 de julho de 1989, conhecida como “Lei dos Agrotóxicos”,

Dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e

embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências”. O artigo 2º desta Lei define os agrotóxicos e afins como:

- “a) os produtos e os agentes de processos físicos, químicos ou biológicos, destinados ao uso nos setores de produção, no armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas, nas pastagens, na proteção de florestas, nativas ou implantadas, e de outros ecossistemas e também de ambientes urbanos, hídricos e industriais, cuja finalidade seja alterar a composição da flora ou da fauna, a fim de preservá-las da ação danosa de seres vivos considerados nocivos;
- b) substâncias e produtos, empregados como desfolhantes, dessecantes, estimuladores e inibidores de crescimento.

A sequência do texto traz que estes produtos só podem ser produzidos, comercializados e utilizados após registro em órgão federal e atendendo às exigências dos órgãos federais responsáveis pelos setores de saúde, meio ambiente e agricultura que correspondem, respectivamente, ao Ministério da Saúde (MS), Ministério do Meio Ambiente e MAPA. O Decreto nº 4.074/02, que regulamenta esta Lei, estabelece as competências de cada ministério que, no caso da saúde e do meio ambiente, cabem à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e ao Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA), respectivamente.

Das responsabilidades em comum, tem-se o estabelecimento das exigências de concessão do RET (Registro Especial Temporário) para fins de pesquisa, do registro oficial do produto, da reavaliação e pedido de cancelamento deste. A saber: possuem legitimidade para solicitar o cancelamento do registro de um agrotóxico qualquer entidade de classe ligada ao setor, partidos políticos com representação no Congresso Nacional e entidades voltadas para defesa do consumidor, do meio ambiente e dos recursos naturais.

Para melhor compreender o papel de cada órgão, temos as seguintes competências específicas descritas no Decreto nº 4.074/02:

Art. 5º Cabe ao Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento:

- I - avaliar a eficiência agrônômica dos agrotóxicos e afins para uso nos setores de produção, armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas, nas florestas plantadas e nas pastagens; e
- II - conceder o registro, inclusive o RET, de agrotóxicos, produtos técnicos, pré-misturas e afins para uso nos setores de produção, armazenamento e

beneficiamento de produtos agrícolas, nas florestas plantadas e nas pastagens, atendidas as diretrizes e exigências dos Ministérios da Saúde e do Meio Ambiente.

Art. 6º Cabe ao Ministério da Saúde:

I - definir os critérios técnicos para a classificação toxicológica e para a avaliação do risco à saúde decorrente do uso de agrotóxicos, seus componentes e afins;

II - realizar a classificação toxicológica de agrotóxicos e afins;

III - avaliar o risco à saúde decorrente do uso de agrotóxicos e afins;

IV - definir os critérios técnicos para a avaliação de agrotóxicos, seus componentes e afins destinados ao uso em ambientes urbanos e industriais;

V - conceder o registro, inclusive o RET, de agrotóxicos, produtos técnicos, pré-misturas e afins destinados ao uso em ambientes urbanos e industriais;

VI - estabelecer intervalo de reentrada em ambiente tratado com agrotóxicos e afins; e

VII - estabelecer o limite máximo de resíduos e o intervalo de segurança de agrotóxicos e afins.

Art. 7º Cabe ao Ministério do Meio Ambiente:

I - avaliar os agrotóxicos e afins destinados ao uso em ambientes hídricos, na proteção de florestas nativas e de outros ecossistemas, quanto à eficiência do produto;

II - realizar a avaliação ambiental, dos agrotóxicos, seus componentes e afins, estabelecendo suas classificações quanto ao potencial de periculosidade ambiental;

III - realizar a avaliação ambiental preliminar de agrotóxicos, produto técnico, pré-mistura e afins destinados à pesquisa e à experimentação; e

IV - conceder o registro, inclusive o RET, de agrotóxicos, produtos técnicos e pré-misturas e afins destinados ao uso em ambientes hídricos, na proteção de florestas nativas e de outros ecossistemas, atendidas as diretrizes e exigências dos Ministérios da Agricultura, Pecuária e Abastecimento e da Saúde.

Do Art. 6º da Lei 7802, destaca-se a obrigatoriedade da devolução das embalagens, ponto importante sobre a fiscalização do uso desses produtos:

§ 2º Os usuários de agrotóxicos, seus componentes e afins deverão efetuar a devolução das embalagens vazias dos produtos aos estabelecimentos comerciais em que foram adquiridos, de acordo com as instruções previstas nas respectivas bulas, no prazo de até um ano, contado da data de compra, ou prazo superior, se autorizado pelo órgão registrante, podendo a devolução

ser intermediada por postos ou centros de recolhimento, desde que autorizados e fiscalizados pelo órgão competente.

A fiscalização deve ocorrer desde a etapa da venda, sob receituário próprio. Achados em desacordo com a Lei podem acarretar em multas, cancelamento de registro do produto e destruição da produção feita com alguma irregularidade.

Quando comparada à legislação europeia, nota-se que a brasileira é menos restritiva. Esta comparação também vale para outros países do hemisfério sul uma vez que, apesar de as empresas fabricantes de agroquímicos estarem no hemisfério norte, a produção não ocorre nos países de origem (BOMBARDI, 2017). BOMBARDI (2017) diz ainda que há três faces que explicam a assimetria entre o uso no Brasil e na União europeia: “o que se usa, o quanto se usa e o como se usa”. A grande ironia desta assimetria é que, embora alguns agrotóxicos estejam proibidos na União Europeia, os alimentos brasileiros que o continente importa contêm resíduos destes produtos. É desta maneira que tanto os resíduos quanto os microorganismos se espalham para outros lugares do globo que não os de produção. No que compete à avaliação contínua dos níveis de resíduos em frutas e hortaliças, o Brasil tem o Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos (PARA) que, a depender das irregularidades encontradas, pode solicitar o banimento do agrotóxico; EUA e União Europeia também têm programas semelhantes (BRASIL, 2020).

Para ser comercializado, cada ingrediente ativo requer certificado de registro, bula e rótulo, documentos estes que trazem o número de registro junto ao MAPA. Tal qual a bula de um medicamento, a de um agrotóxico também informa detalhes da composição, indicação, técnica de aplicação, classificação de risco, instruções de proteção à saúde humana, entre muitos outros dados.

O polêmico Projeto de Lei (PL) 6299/2002, que ficou conhecido entre opositores como “Pacote do Veneno”, visa alterar os artigos 3º e 9º da Lei nº 7.802 que tratam, respectivamente, do registro dos produtos e das competências da União. Dentre as mudanças, está a de substituição do termo “agrotóxicos” por “pesticidas e produtos de controle ambiental e afins”, numa tentativa de suavizar o tema. O MAPA passaria a ser o único responsável pela aprovação dos agrotóxicos, enquanto ANVISA e IBAMA seriam órgãos consultivos. No presente momento (agosto de 2022) este PL está no Senado, após 20 anos de tramitação no Congresso (BRASIL, 2022).

8. Consequências do uso de agrotóxicos para a saúde global

Quanto às consequências ambientais pelo extenso uso de benzimidazóis, estrobirulinas e azois, tem-se a contaminação do solo e de lençóis freáticos. Um estudo brasileiro demonstrou extensa contaminação da água potável por agrotóxicos em municípios do estado do Paraná e encontrou uma correlação significativa com os casos de câncer nesta região; o estado é tanto um dos que mais consome agrotóxicos quanto possui uma das maiores incidências de diversos tipos de câncer no país (PANIS et al., 2022).

Outro efeito não intencionado é a morte de abelhas, importantes polinizadores para a produção agrícola (ROSA et al., 2021). Resíduos de agrotóxicos podem estar presentes no mel, no pólen e no néctar, por exemplo, e para além dos efeitos letais, estudos para avaliar os impactos na imunidade, comportamento e desenvolvimento da colônia de diferentes espécies de abelhas precisam ser feitos (RONDEAU; RAINE, 2022). O bicho-da-seda também é um importante inseto de interesse comercial no Brasil. Num estudo brasileiro com a estrobilurina piraclostrobina observou-se o aumento da mortalidade das lagartas e a diminuição do tamanho dos casulos de seda causando perdas na produção (NICODEMO et al., 2018).

De acordo com a OMS, são registradas mais de 20 mil mortes por ano decorrentes de intoxicação por agrotóxicos; no Brasil, ocorreram 2804 óbitos entre 2007 e 2015 de acordo com o SINAN (BRASIL, 2018; BRASIL, 2022). A região sul do país se destaca tanto por apresentar um dos maiores consumos de agrotóxicos (Figura 15) quanto por também figurar entre o maior número de casos de intoxicação (Figura 16), como era de se esperar. O reporte de casos de intoxicação por agrotóxico é obrigatório no Brasil, conforme estabelecido pela Portaria GM/MS no 2.472, em 31 de agosto de 2010 (FREITAS; GARIBOTTI, 2020).

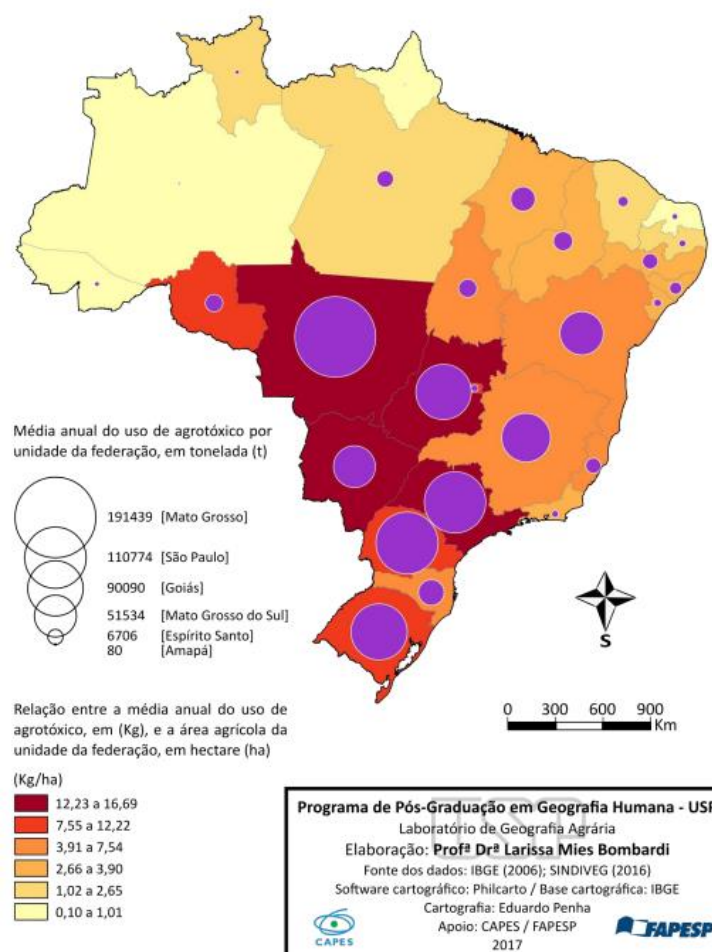


Figura 15. Quantidade utilizada de agrotóxico por unidade da federação.
Fonte: BOMBARDI (2017).

Num estudo de caracterização das notificações no estado do Rio Grande do Sul entre 2011 e 2018, viu-se que dos 3.122 casos, 60% estava relacionado a agrotóxicos de uso agrícola (principalmente herbicidas e inseticidas), sendo as atividades de pulverização (42%) e diluição (18%) as de maior exposição; os principais locais de contato foram a residência (59%) e o ambiente de trabalho (34%) por conta de contaminação acidental (40%) e tentativa de suicídio (26%), do tipo aguda-única (82%) confirmada clinicamente (61%) com predominância do sexo masculino (64%) e faixa etária dos 20 a 49 anos (56%). A tendência de aumento na incidência de notificações também foi observada em um trabalho semelhante de abrangência nacional entre 2001 e 2014 (QUEIROZ et al., 2019).

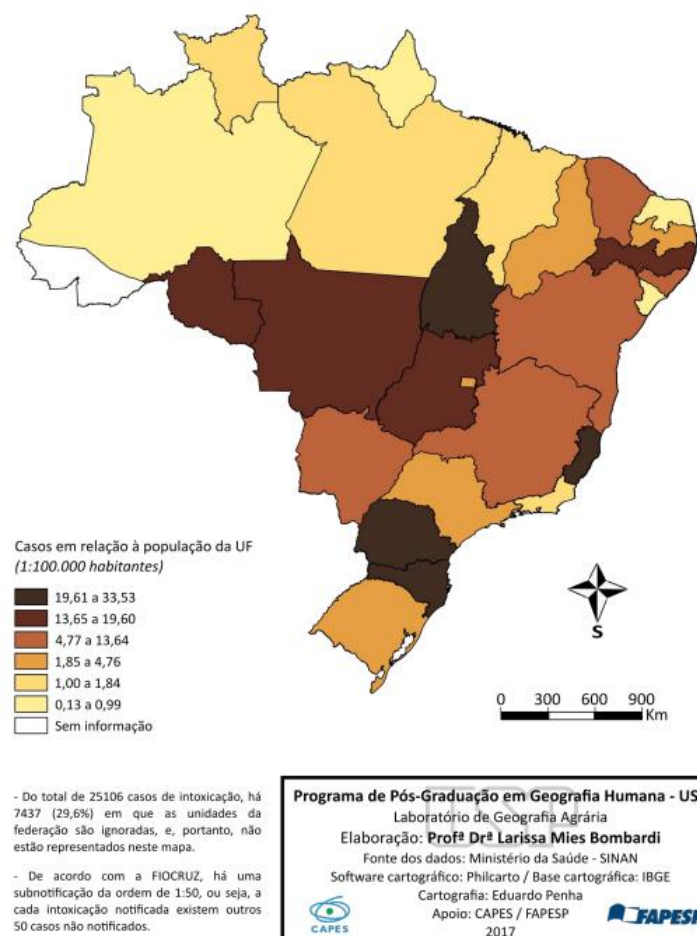


Figura 16. Intoxicação por agrotóxico de uso agrícola por unidade da federação. Fonte: BOMBARDI (2017).

9. Alternativas e perspectivas

Felizmente, existem diversas ações globais que discutem o enfrentamento à resistência antifúngica junto à comunidade científica. Merecem destaque o GAFFI (*Global Action Fund for Fungal Infections*) e o *Fungal Infection Trust* que são fundações que promovem a educação em saúde acerca das doenças fúngicas e que, de modo geral, advogam pelos pacientes portadores desses agravos reivindicando melhores tratamentos e diagnósticos.

Para reduzir o uso fungicidas e, consequentemente a pressão seletiva, é que alternativas vêm sendo estudadas: desde plantações transgênicas resistentes a fitopatógenos até RNA de interferência (FISHER et al., 2018) passando por pequenos RNAs e peptídeos curtos (ROSA et al., 2021).

Um estudo com a cepa *Aspergillus oryzae* M2040 mostrou que esta conseguia inibir a produção de aflatoxina B1 em cultivos de laboratório de amendoim; este agente natural de biocontrole já é comercializado (ALSHANNAQ et al., 2018).

Já há evidências de que nanopartículas de cobre e nanopartículas de quitosana têm potencial como fungicidas com a vantagem de serem efetivas em baixas concentrações e pouco tóxicas (BRAUER et al., 2019).

Os fungicidas microbiológicos, como *Trichoderma* spp., já citado anteriormente, apresentam diversas vantagens, como: rápido crescimento, fácil adaptação a diferentes condições ambientais, diferentes mecanismos de ação, tolerância a certos fungicidas químicos e simples demanda nutricional (BRAUER et al., 2019).

Os novos antifúngicos (Quadro 2) em estudo clínico são promissores e visam driblar problemas como a toxicidade, interação medicamentosa, restrição de via de administração e resistência. A maioria destes tem atividade contra *Aspergillus* spp.; fosmanogepix, olorofim, VL-2397 e opelconazol têm potencial indicação para aspergilose invasiva (RAUSEO et al., 2020; FISHER et al., 2022).

Alvo	Mecanismo de ação	Moléculas
Parede celular	inibidores da síntese de β -1,3-D-glucano	rezafungina e ibrexafungerp
	Inibição da síntese de glicosilfosfatidilinosóis (GPI)	fosmanogepix
	Inibição de quitina sintase	nikomicina Z
Membrana celular	Inibição da enzima CYP51	VT-1598 e opelconazol (azol)
	formação de poros no fungo membrana	MAT2203 (anfotericina B cocleada, formulação oral)
Alvo intracelular	Inibição da síntese de pirimidina	olorofim
	Relacionado à quelação, não compreendido totalmente	VL-2397
	Inibição da acetil-CoA sintetase fúngica	AR-12
	Inibição da histona desacetilase fúngica e proteínas não histonas	MGCD290

Quadro 2. Novos antifúngicos em estudo clínico. Elaboração própria. Fonte: RAUSEO et al (2020); FISHER et al (2022); ClinicalTrials.gov.

Uma outra alternativa de destaque ao uso de agrotóxicos tradicionais é a agroecologia, uma abordagem holística da agricultura. O Brasil possui a Política Nacional de Agroecologia e Produção Orgânica (2012) cujo objetivo é incentivar a articulação entre agentes públicos e privados a fim de promover o desenvolvimento sustentável e a qualidade de vida da população, por meio da oferta de alimentos saudáveis e da conservação dos recursos naturais. Dentre as iniciativas para chegar a este fim estão a ampliação de acesso à terra, à água e às sementes pelas famílias agricultoras (IPEA, 2017).

10. Considerações finais

É inegável a importância que o controle químico de fungos presentes no campo exerce na segurança alimentar e dos alimentos. Este trabalho sintetizou evidências de que a aplicação de azóis no campo interfere na eficácia dos azóis médicos, grupos estes muito semelhantes quimicamente. Portanto, a rota ambiental da resistência é um dos grandes desafios contemporâneos da Saúde Única, pois desafia a harmonia entre a produtividade agrícola e a saúde pública.

Enquanto o desenvolvimento de novas moléculas pode levar mais de dez anos, a aquisição de resistência pode ocorrer em um tempo bem menor, o que agrava o cenário de poucas opções terapêuticas disponíveis para tratar a aspergilose. Devido à natureza eucariótica da célula fúngica, que é muito semelhante às células humanas e animais, e aos desafios de permeabilidade e interesse limitado da indústria farmacêutica é que o desenvolvimento de novas moléculas antifúngicas é lento (LEE et al., 2021).

Diante das altas taxas de mortalidade por AI ao redor do mundo, faz-se urgente a necessidade de conhecer o perfil epidemiológico também no Brasil e isso passa por tornar notificáveis as micoses invasivas. Uma ação global baseada nos preceitos da Saúde Única é a Aliança Tripartite de Resistência Microbiana (AMR do inglês *Tripartite Antimicrobial Resistance*) formada pela OMS, Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO) e Organização Mundial de Saúde Animal (OIE). Em concordância com os objetivos definidos pela AMR, como o da utilização responsável dos antimicrobianos a fim de manter a capacidade de tratar e prevenir infecções, o Ministério da Saúde publicou, em 2018, o Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Saúde Única (BRASIL, 2018).

À luz da saúde única, as alternativas aos antifúngicos atuais precisam ser econômica, ambiental e socialmente sustentáveis. O uso dos antifúngicos tanto na clínica como no campo precisa ser racional a fim de preservar a capacidade de tratar as micoses humanas e animais, e as fitomicoses. Os órgãos governamentais têm poder de legislar a favor da saúde humana, por meio de normas rígidas para registro de novos agrotóxicos e monitoramento do uso, passando inclusive pela fiscalização do uso de equipamentos de proteção individual (EPIs) por quem manipula agroquímicos. Com este trabalho, viu-se que existe uma certa contradição entre a “Lei de Agrotóxicos” e os estudos de impacto sanitário, dado que há produtos liberados que são extremamente tóxicos aos seres vivos.

Por conta do aumento de espécies non-*A. fumigatus* resistentes a azóis, novas técnicas que as identifiquem são necessárias dado o diferente perfil de suscetibilidade de cada espécie e que o tratamento específico e imediato ao diagnóstico está associado a um melhor prognóstico. Ainda sobre o problema da resistência às poucas opções terapêuticas para tratar micoses humanas e animais, uma discussão pertinente seria a de rever a regulamentação da venda dos antifúngicos, que hoje em dia no Brasil não requerem receituário de controle especial e, portanto, são passíveis de automedicação.

11. Referências

ALSHANNAQ, Ahmad F. *et al.* Controlling aflatoxin contamination and propagation of *Aspergillus flavus* by a soy-fermenting *Aspergillus oryzae* strain. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 8, 2018. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-35246-1>. Acesso em: 5 set. 2022.

BERGER, Sarah *et al.* Azole Resistance in *Aspergillus fumigatus*: A Consequence of Antifungal Use in Agriculture?. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], v. 8, 2017. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2017.01024/full>. Acesso em: 19 jan. 2022.

BOMBARDI, Larissa Mies. **Geografia do uso de agrotóxicos no brasil e conexões com a união europeia**. São Paulo: [s. n.], 2017. Atlas. Disponível em: <https://conexaoagua.mpf.mp.br/arquivos/agrotoxicos/05-larissa-bombardi-atlas-agrotoxico-2017.pdf>. Acesso em: 29 jun. 2022.

BRASIL. Agência Senado. **Senadores divergem sobre PL dos Agrotóxicos**. 11 fev. 2022. Disponível em: <https://www12.senado.leg.br/noticias/materias/2022/02/11/senadores-tem-divergencias-sobre-pl-dos-agrotoxicos>. Acesso em 16 de Agosto de 2022.

BRASIL. ANVISA. **Agrotóxicos em alimentos**. 21 set. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/perguntasfrequentes/agrotoxicos/agrotoxicos-em-alimentos>. Acesso em 04 de Agosto de 2022.

BRASIL. ANVISA. **Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos (PARA)**. 21 set. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/agrotoxicos/programa-de-analise-de-residuos-em-alimentos>. Acesso em 14 out. 2022.

BRASIL. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. **Rename 2022**. Brasília – DF, 1 ed, 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/20220128_rename_2022.pdf. Acesso em 26 ago. 2022.

BRASIL. **Decreto nº 4074, de 4 de janeiro de 2022**. Regulamenta a Lei no 7.802, de 11 de julho de 1989, que dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, p. 1, 4 jan. 2002. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/2002/d4074.htm. Acesso em: 13 jun. 2022.

BRASIL. IBAMA. Relatório de comercialização de agrotóxicos. Boletim 2020. <http://www.ibama.gov.br/agrotoxicos/relatorios-de-comercializacao-de-agrotoxicos#boletinsanuais>. Acesso em 30 de Setembro de 2022.

BRASIL. **Lei nº 7802, de 11 de julho de 1989**. Dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, p. 11459. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l7802.htm. Acesso em: 13 jun. 2022.

BRASIL. Ministério da Agricultura e do Abastecimento. **AGROFIT Sistema de Agrotóxicos Fitossanitários**. Disponível em: <https://agrofit.agricultura.gov.br/>. Acesso em: 7 jun. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Micoses Endêmicas**. 16 jun. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/m/micoses-endemicas-1#:~:text=O%20que%20s%C3%A3o%20Micoses%20End%C3%AAmicas,%2C%20umidade%2C%20altitude%2C%20etc>. Acesso em 04 de Agosto de 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Saúde Única**. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em:

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_prevencao_resistencia_antimicrobianos.pdf. Acesso em: 30 ago. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Relatório Nacional de Vigilância em Saúde de Populações Expostas a Agrotóxicos**. Brasília - DF, v1, 2018. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relatorio_nacional_vigilancia_populacoes_expostas_agrotoxicos.pdf. Acesso em 14 out. 2022.

BRASIL. **Projeto de Lei nº 6299, de 15 de outubro de 2022**. Altera os arts 3º e 9º da Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989, que dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências. [S. l.], 2002. Disponível em: <https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=46249>. Acesso em: 13 jun. 2022.

BRASIL. **Resolução nº 7, de 18 de fevereiro de 2011**. Dispõe sobre limites máximos tolerados (LMT) para micotoxinas em alimentos. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/res0007_18_02_2011_rep.html. Acesso em 14 out. 2022.

BRAUER, Veronica Soares *et al.* Antifungal Agents in Agriculture: Friends and Foes of Public Health. **Biomolecules**, [s. l.], v. 9, 2019. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2218-273X/9/10/521>. Acesso em: 9 mar. 2022.

BROWN, Gordon D. *et al.* Hidden Killers: Human Fungal Infections. **Science Translational Medicine**, [s. l.], v. 4, 2012. Disponível em: science.org/doi/10.1126/scitranslmed.3004404?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 26 jul. 2022.

BUIL, Jochem B. *et al.* Trends in Azole Resistance in *Aspergillus fumigatus*, the Netherlands, 1994–2016. **Emerging Infectious Diseases**, [s. l.], v. 25, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6302600/#:~:text=We%20investigated%20azole%20resistance%20in,7.04%25%20for%202012%E2%80%932016>. Acesso em: 13 out. 2022.

DUDAKOVA, Anna *et al.* Molecular Tools for the Detection and Deduction of Azole Antifungal DrugResistance Phenotypes in *Aspergillus* Species. **Clinical Microbiology Reviews**, [s. l.], v. 30, 2017. Disponível em: https://journals.asm.org/doi/10.1128/CMR.00095-16?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 14 set. 2022.

EMBRAPA. **Ferrugem-asiática da soja**. Disponível em: <https://www.embrapa.br/soja/ferrugem>. Acesso em 11 de Setembro de 2022.

EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL (ECDC). 2013. **Risk assessment on the impact of environmental usage of triazoles on the development and spread of resistance to medical triazoles in *Aspergillus* species**, Estocolmo, 2013. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/risk-assessment-impact-environmental-usage-triazoles-development-and-spread>. Acesso em: 6 set. 2022.

FANG, Wenxia; LATGÉ, Jean-Paul. Microbe Profile: *Aspergillus fumigatus*: a saprotrophic and opportunistic fungal pathogen. **Microbiology**, [s. l.], v. 164, p. 1009-1011, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6152418/?report=reader>. Acesso em: 23 jun. 2022.

FISHER, Matthew C. *et al.* Worldwide emergence of resistance to antifungal drugs challenges human health and food security. **Science**, [s. l.], v. 360, p. 739-742, 2018. Disponível em: https://www.science.org/doi/10.1126/science.aap7999?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 9 mar. 2022.

FISHER, Matthew C. *et al.* Tackling the emerging threat of antifungal resistance to human health. **Nature Reviews Microbiology**, [s. l.], v. 20, p. 557–571, 2022. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41579-022-00720-1>. Acesso em: 11 out. 2022.

FREITAS, Amanda Brito; GARIBOTTI, Vanda. Caracterização das notificações de intoxicações exógenas por agrotóxicos no Rio Grande do Sul, 2011-2018. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [s. l.], v. 29, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ress/a/xy36tRPCVfRHkYpSJBHg9GS/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 1 set. 2022.

GIACOMAZZI, Juliana *et al.* The burden of serious human fungal infections in Brazil. **Mycoses**, [s. l.], v. 59, p. 145-150, 2015. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/myc.12427>. Acesso em: 28 jun. 2022.

GOULART, A. C. P. Fungos em sementes de soja: detecção, importância e controle. 2 ed. Brasília: EMBRAPA, 2018. Disponível em: <https://www.embrapa.br/busca-de-publicacoes/-/publicacao/1097768/fungos-em-sementes-de-soja-deteccao-importancia-e-controle>. Acesso em: 04 ago. 2022.

GOULART, Augusto César Pereira; FURLAN, Silvânia Helena; FUJINO, Marco Tadao. Controle integrado da ferrugem asiática da soja (*Phakopsora pachyrhizi*) com o fungicida fluquinconazole aplicado nas sementes em associação com outros fungicidas pulverizados na parte aérea da cultura. **Summa Phytopathologica**, [s. l.], v. 37, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/sp/a/FRPV6zbwchScVGsq8Nzbzyz/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 1 set. 2022.

HAGIWARA, Daisuke *et al.* Epidemiological and Genomic Landscape of Azole Resistance Mechanisms in *Aspergillus* Fungi. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], v. 7, 2016. Disponível em:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2016.01382/full>. Acesso em: 2 ago. 2022.

HOENIGL, Martin *et al.* COVID-19-associated fungal infections. **Nature Microbiology**, [s. l.], v. 7, p. 1127–1140, 2022. Disponível em: [https://www.nature.com/articles/s41564-022-01172-2#:~:text=Coronavirus%20disease%202019%20\(COVID%2D19,Candida%20species%2C%20including%20Candida%20auris](https://www.nature.com/articles/s41564-022-01172-2#:~:text=Coronavirus%20disease%202019%20(COVID%2D19,Candida%20species%2C%20including%20Candida%20auris). Acesso em: 15 set. 2022.

INSTITUTO DE PESQUISA ECONÔMICA APLICADA (IPEA). **A Política Nacional de Agroecologia e Produção Orgânica no Brasil**. Brasília, Ipea, 2017. Disponível em: https://agroecologia.org.br/wp-content/uploads/2017/09/144174_politica-nacional_WEB.pdf. Acesso em 15 out. 2022.

JØRGENSEN, Lise Nistrup; HEICK, Thies Marten. Azole Use in Agriculture, Horticulture, and Wood Preservation – Is It Indispensable?. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, [s. l.], v. 11, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8453013/>. Acesso em: 24 jun. 2022.

KANG, S. Earl *et al.* Evidence for the agricultural origin of resistance to multiple antimicrobials in *Aspergillus fumigatus*, a fungal pathogen of humans. **G3: Genes|Genomes|Genetics**, [s. l.], v. 12, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9210323/>. Acesso em: 30 jul. 2022.

KOSIOL, ALESSANDRA LUISA. **Perfil epidemiológico e microbiológico da aspergilose invasiva em um hospital terciário paranaense**. Orientador: Flavio de Queiroz Telles Filho. 2019. 61 p. Dissertação (Mestrado em Microbiologia) - Universidade Federal do Paraná, [S. l.], 2019. Disponível em: <https://acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/70439/R%20-%20D%20-%20ALESSANDRA%20LUISA%20KOSIOL.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 8 set. 2022.

LATGÉ, Jean-Pau; CHAMILOS, Georgios. *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis in 2019. **Clinical Microbiology Reviews**, [s. l.], v. 33, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6860006/>. Acesso em: 1 jul. 2022.

LEE, Yunjin *et al.* Antifungal Drug Resistance: Molecular Mechanisms in *Candida albicans* and Beyond. **Chemical Reviews**, [s. l.], v. 121, p. 3390-3411, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8519031/>. Acesso em: 19 set. 2022.

LESTRADE, Pieter P. *et al.* Voriconazole Resistance and Mortality in Invasive Aspergillosis: A Multicenter Retrospective Cohort Study. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 68, p. 1463–1471, 2019. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/68/9/1463/5127014?login=false>. Acesso em: 17 mar. 2022.

MARTINEZ-MATIAS, Nelson; RODRIGUEZ-MEDINA, Jose R. Fundamental Concepts of Azole Compounds and Triazole Antifungals: A Beginner's Review. **Puerto Rico Health Sciences Journal**, [s. l.], v. 37, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30188556/>. Acesso em: 26 maio 2022.

MESQUITA-ROCHA, Sabrina. *Aspergillus fumigatus*: aspectos gerais e importância na medicina contemporânea. **J Health Sci Inst**, [s. l.], v. 37, p. 169-173, 2019. Disponível em: https://repositorio.unip.br/wp-content/uploads/2020/12/12V37_n2_2019_p169a173.pdf. Acesso em: 6 jun. 2022.

MEIS, Jacques F *et al.* Clinical implications of globally emerging azole resistance in *Aspergillus fumigatus*. **Phil. Trans. R. Soc. B**, [s. l.], v. 371, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5095539/>. Acesso em: 15 set. 2022.

NEGRI, Clara E. *et al.* Triazole Resistance Is Still Not Emerging in *Aspergillus fumigatus* Isolates Causing Invasive Aspergillosis in Brazilian Patients. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [s. l.], v. 61, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5655068/>. Acesso em: 26 jul. 2022.

NICODEMO, Daniel *et al.* Pyraclostrobin Impairs Energetic Mitochondrial Metabolism and Productive Performance of Silkworm (Lepidoptera: Bombycidae) Caterpillars. **Journal of Economic Entomology**, [s. l.], v. 111, p. 1369–1375, 2018. Disponível em: <https://academic.oup.com/jee/article/111/3/1369/4925588>. Acesso em: 24 set. 2022.

PANDA, Samiran; BALRAM , Balram; GUPTA, Mohan D. One World One Health: Widening horizons. **Indian Journal of Medical Research**, [s. l.], v. 153, p. 241-243, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8204834/>. Acesso em: 27 abr. 2022.

PANIS, Carolina *et al.* Widespread pesticide contamination of drinking water and impact on cancer risk in Brazil. **Environment International**, [s. l.], v. 165, 15 out. 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412022002483#:~:text=Design%20of%20the%20study,a%20known%20benchmark%20cancer%20risk>. Acesso em: 12 set. 2022.

PATTERSON, Thomas F. *et al.* Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4967602/>. Acesso em: 29 jul. 2022.

PAULUSSEN, Caroline *et al.* Ecology of aspergillosis: insights into the pathogenic potency of *Aspergillus fumigatus* and some other *Aspergillus* species. **Microbial Biotechnology**, [s. l.], 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5328810/>. Acesso em: 14 jun. 2022.

PIGNATI , Wanderlei Antonio *et al.* Distribuição espacial do uso de agrotóxicos no Brasil: uma ferramenta para a Vigilância em Saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, [s. l.], v. 22, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/grnnBRDjmtcBhm6CLprQvN/?lang=pt>. Acesso em: 23 jun. 2022.

PRATA, Joana C.; RIBEIRO, Ana Isabel; ROCHA-SANTOS, Teresa. **One Health - Integrated Approach to 21st Century Challenges to Health**: An introduction to the concept of One Health. [S. l.]: Academic Press, 2022. 1-31 p. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128227947000046?via%3Dihub>. Acesso em: 12 mai. 2022.

PRICE, Claire L. *et al.* Azole fungicides – understanding resistance mechanisms in agricultural fungal pathogens. **Pest Management Science**, [s. l.], v. 71, p. 1054-1058, 2015. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ps.4029>. Acesso em: 30 jun. 2022.

QUEIROZ, Paulo Roberto *et al.* Sistema de Informação de Agravos de Notificação e as intoxicações humanas por agrotóxicos no Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [s. l.], v. 22, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/rbepid/a/V58bNfLxNXqZHgqz4zh5PsF/abstract/?lang=pt#:~:text=No%20Brasil%2C%20foram%20registrados%2080.069,as%20maiores%20taxas%20de%20intoxica%C3%A7%C3%A3o>. Acesso em: 1 set. 2022.

RIBEIRO, Maria Pia Diniz. **Epidemiologia de Infecções Fúngicas Invasivas em Receptores de Transplante de Células Tronco Hematopoéticas e em Pacientes com Leucemia Mielóide Aguda ou Mielodisplasia - Resultado de um Estudo Multicêntrico Brasileiro**. Orientador: Marcio Nucci. 2011. 129 p. Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas e Parasitárias) - Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, [S. l.], 2011. Disponível em: http://objdig.ufrj.br/50/teses/m/CCS_M_MariaPiaDinizRibeiro.pdf. Acesso em: 16 ago. 2022.

RHODES, Johanna *et al.* Population genomics confirms acquisition of drug-resistant *Aspergillus fumigatus* infection by humans from the environment. **Nature Microbiology**, [s. l.], v. 7, p. 663–674, 2022. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41564-022-01091-2>. Acesso em: 17 maio 2022.

RONDEAU, Sabrina; RAINE, Nigel E. Fungicides and bees: a review of exposure and risk. **Environment International**, [s. l.], v. 165, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412022002380>. Acesso em: 24 set. 2022.

ROSA, Stefano *et al.* Game-changing alternatives to conventional fungicides: small RNAs and short peptides. **Trends in Biotechnology**, [s. l.], v. 40, 2021. Disponível em: [https://www.cell.com/trends/biotechnology/fulltext/S0167-7799\(21\)00174-8](https://www.cell.com/trends/biotechnology/fulltext/S0167-7799(21)00174-8). Acesso em: 1 set. 2022.

SEWELL, Thomas R. *et al.* Nonrandom Distribution of Azole Resistance across the Global Population of *Aspergillus fumigatus*. **MBio**, [s. l.], v. 10, 2019. Disponível em: https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/mBio.00392-19?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org. Acesso em: 4 out. 2022.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL. **Apesar de representar grande problema de saúde, seja pela dificuldade no diagnóstico ou no tratamento, micoses permanecem negligenciadas**. 09 jul. 2022 Disponível em: <https://www.sbmt.org.br/portal/apesar-de-representar-grande-problema-de-saude-seja-pela-dificuldade-no-diagnostico-ou-no-tratamento-micoses-permanecem-negligenciadas/>. Acesso em 20 de Agosto de 2022.

TONG, Xiang *et al.* Clinical Characteristics and Prognostic Risk Factors of Patients With Proven Invasive Pulmonary Aspergillosis: A Single-Institution Retrospective Study. **Frontiers in Medicine**, [s. l.], v. 8, 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.756237/full>. Acesso em: 26 jul. 2022.

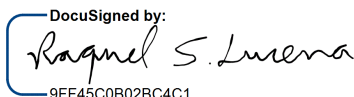
VAN DER LINDEN, J.W.M. *et al.* Prospective Multicenter International Surveillance of Azole Resistance in *Aspergillus fumigatus*. **Emerging Infectious Diseases**, [s. l.], v. 21, 2015. Disponível em: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/21/6/14-0717_article. Acesso em: 7 set. 2022.

VAN DE VEERDONK, Frank L *et al.* *Aspergillus fumigatus* morphology and dynamic host interactions. **Nature Reviews Microbiology**, [s. l.], v. 15, p. 661-674, 2017. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrmicro.2017.90>. Acesso em: 14 jun. 2022.

VERWEIJ, Paul E. *et al.* The one health problem of azole resistance in *Aspergillus fumigatus*: current insights and future research agenda. **Fungal Biology Reviews**, [s. l.], v. 34, p. 202-214, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1749461320300415#:~:text=Azole%20resistance%20is%20a%20concern,involvement%20in%20this%20emerging%20problem>. Acesso em: 20 set. 2022.

12. Anexo

10/18/2022

DocuSigned by:

9FF45C0B02BC4C1...

Data e assinatura da aluna

10/19/2022

DocuSigned by:

4C16FD72B9A5493...

Data e assinatura da orientadora