

**DEBATE**

## Desafios para a avaliação toxicológica de agrotóxicos no Brasil: desregulação endócrina e imunotoxicidade

### Challenges to toxicological evaluation of pesticides in Brazil: endocrine disruption and immunotoxicity

**Karen Friedrich**

*Instituto Biológico -  
Universidade Federal  
do Estado do Rio de  
Janeiro (UNIRIO); Instituto  
Nacional de Controle de  
Qualidade em Saúde,  
Fundação Oswaldo Cruz  
(INCQS/Fiocruz), Rio de  
Janeiro, RJ, Brasil  
karen.friedrich@incqs.  
fiocruz.br*

#### RESUMO

O uso intensivo de agrotóxicos no Brasil impõe o risco do aparecimento de efeitos tóxicos diversos e altamente deletérios, como os efeitos sobre o sistema imunológico e endócrino. Os testes preconizados pelas diretrizes nacionais e internacionais possuem limitações para uma avaliação preditiva completa do amplo espectro de moléculas, receptores, células e órgãos-alvo dos agrotóxicos com essas propriedades. Além disso, a interação entre os sistemas nervoso, endócrino e imunológico acaba por dificultar o estudo desses efeitos que podem impactar a reprodução, processos metabólicos e a resistência a patógenos e o combate a tumores. A exemplo do que ocorre com medicamentos, a revisão periódica do registro de agrotóxicos no Brasil deve ser adotada em caráter urgente para identificar e proibir o uso de agrotóxicos que sejam extremamente danosos à saúde. Apesar de prevista na lei, a revisão do registro demandada pelos órgãos da saúde e do meio ambiente passa por processo de judicialização, impedindo ou atrasando em vários anos a sua conclusão. Também se mostra urgente uma política governamental para a transição do atual modelo de produção vinculado ao agronegócio para um de produção de base agroecológica.

**PALAVRAS-CHAVE:** imunotoxicidade; avaliação do risco; desregulação endócrina; agrotóxicos

#### ABSTRACT

Intense usage of pesticides in Brazil poses a risk concerning arising of various and hazardously toxic effects such as towards to immunological and endocrine systems. Assays recommended by national and international guidelines possess limitations to perform a complete predictive evaluation of the broad spectrum of molecules and target-organs by pesticides with those properties. On the other hand interactions among immunological, endocrine and nervous systems difficult investigation of those hazards that may impact reproduction, metabolic processes, host resistance to pathogens and tumoral cells. Similar to drugs, a periodic licensing review of pesticides in Brazil must be adopted in urgent character in order to identify and ban de usage of health extremely hazardous pesticides. Although prescribed in law, licensing review demanded by health and environmental agencies is oftenly judicialized, preventing or delaying conclusion in several years. It is also upon demand a governmental policy regarding a transition from the current production model tied to agrobusiness to a production of agroecological basis.

**KEYWORDS:** immunotoxicity; risk assessment; endocrine disruption; pesticides



## Introdução

O elevado consumo de agrotóxicos no Brasil e, por consequência, a maior exposição humana a essa classe de produtos aumentam o risco de aparecimento de efeitos tóxicos, demandando ações integradas do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e de outras áreas da Vigilância em Saúde para a proteção da população.

O desempenho do Brasil no mercado internacional de commodities agrícolas<sup>1</sup> impulsiona o desenvolvimento do agronegócio. Essa situação sustenta econômica e politicamente o uso cada vez mais intenso desses produtos. Esse fato sobrecarrega a estrutura regulatória no Brasil, em parte caracterizada por vulnerabilidades institucionais dos órgãos de fiscalização e controle, dificultada pelas dimensões continentais do território e pela falta de recursos humanos e financeiros<sup>2</sup>. No Brasil, os três órgãos dos ministérios da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, da Saúde e do Meio Ambiente responsáveis pela regulação de agrotóxicos possuem menos de cinquenta profissionais, número muito inferior aos 850 profissionais da divisão responsável pelo gerenciamento desses produtos na Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos, segundo maior consumidor mundial<sup>3</sup>.

Nesse cenário as ações da Vigilância Sanitária, especialmente a avaliação toxicológica, a revisão do registro, a fiscalização e o controle, são prejudicadas pela carência de recursos humanos e financeiros. No entanto, a vigilância das populações, incluindo a de trabalhadores, e dos ambientes expostos também necessitam de investimentos para o adequado enfrentamento dos impactos sobre a saúde decorrentes do uso de agrotóxicos.

Esses produtos possuem como propriedade intrínseca algum grau de toxicidade sobre organismos vivos, ou de outro modo não teriam aplicação prática na agronomia<sup>4,5</sup>. Os agrotóxicos causam danos à saúde humana e prejuízos irreparáveis à biodiversidade. Os danos desses biocidas podem ser ainda maiores nos países em desenvolvimento, em parte porque em seus territórios são permitidos produtos considerados tóxicos e proibidos nos países desenvolvidos. Em contrapartida, os países em processo de desenvolvimento apresentam contextos muito particulares de vulnerabilidade social e ambiental, tornando os indivíduos e os ecossistemas mais suscetíveis aos efeitos danosos dessas substâncias.

Nesse contexto o cenário da exposição brasileira aos agrotóxicos e as vulnerabilidades associadas ao seu uso impõem desafios para a regulação desses produtos, principalmente no que concerne ao estabelecimento de níveis considerados seguros para o homem e o ambiente, em geral determinados através de estudos laboratoriais realizados em condições controladas que não refletem a realidade do uso e da exposição humana e dos determinantes sociais da saúde.

## Registro de agrotóxicos no Brasil

A legislação brasileira vigente considera agrotóxicos e afins “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”. Também são considerados agrotóxicos e afins as “substâncias e produtos, empregados como desfolhantes, dessecantes, estimuladores e inibidores de crescimento”<sup>6</sup>.

Segundo o Decreto nº 4.074 de 4 de janeiro de 2002<sup>7</sup>, que regulamenta a lei 7.802 de 11 de julho de 1989, o termo “ingrediente ou princípio ativo” é definido como “agente químico, físico ou biológico que confere eficácia aos agrotóxicos e afins”; já o termo “produto formulado” é o “agrotóxico ou afim obtido a partir de produto técnico ou de, pré-mistura, por intermédio de processo físico, ou diretamente de matérias-primas por meio de processos físicos, químicos ou biológicos”. No entanto, salvo quando especificado, no presente artigo os termos agrotóxico, ingrediente ativo e produto formulado referir-se-ão a produtos de natureza não biológica.

Os produtos de origem biológica são aplicáveis também aos sistemas orgânicos de produção (ou agricultura orgânica), que, segundo a lei, são aqueles que adotam técnicas específicas, mediante a otimização do uso dos recursos naturais e socioeconômicos disponíveis e o respeito à integridade cultural das comunidades rurais<sup>8</sup>. Esse tipo de sistema produtivo tem como objetivo a sustentabilidade econômica e ecológica, a maximização dos benefícios sociais e a minimização da dependência de energia não renovável<sup>8</sup>. Em contraposição ao uso de materiais sintéticos, empregam, sempre que possível, métodos culturais, biológicos e mecânicos, e também propõem a eliminação do uso de organismos geneticamente modificados e radiações ionizantes, em qualquer fase do processo de produção, processamento, armazenamento, distribuição e comercialização, e a proteção do meio ambiente<sup>8</sup>.

No Brasil, existem poucos ingredientes ativos ou produtos formulados de origem biológica registrados. A Tabela 1 correlaciona as culturas e a quantidade de ingredientes ativos e produtos formulados de natureza química ou biológica, autorizados para uso na agricultura. Os dados, obtidos do Sistema de Agrotóxicos Fitossanitários (Agrofit) do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (Mapa), demonstram que para algumas culturas existem mais de 100 ingredientes ativos permitidos, mas são poucos os ingredientes ativos ou produtos formulados de natureza biológica registrados. A partir da pesquisa realizada para este artigo, no Agrofit, foi possível observar que os produtos biológicos registrados incluem agentes biológicos de controle e inimigos naturais (como pupas, vespas e ácaros), inseticidas biológicos e microbiológicos, fungicidas microbiológicos<sup>9</sup>. É importante destacar que, apesar de ser informativa e facilitar a consulta por cultura, a base de dados Agrofit encontra-se desatualizada,



apresentando algumas divergências com a lista de monografias de agrotóxicos autorizadas da Anvisa. Como exemplo ainda constavam da lista de ingredientes ativos o metamidofós e a cihexatina cujos registros foram proibidos e as respectivas monografias excluídas da lista de autorizadas da Anvisa.

Segundo a legislação vigente, os agrotóxicos são registrados pelo Mapa, que avalia a sua eficácia agrônoma, porém atendendo às diretrizes e exigências do Ministério do Meio Ambiente (MMA) e da Anvisa, que opinam, respectivamente, sobre os efeitos no ambiente e na saúde humana<sup>6,7</sup>. Diferentemente dos medicamentos de uso humano, que têm o seu registro revisado a cada cinco anos, e de outros países que fazem a revisão periódica de agrotóxicos, no Brasil esta não é prevista na Lei de Agrotóxicos<sup>6</sup>. O registro de agrotóxicos, segundo a legislação brasileira, só deve ser reavaliado quando surgirem indícios da ocorrência de riscos que desaconselhem seu uso ou quando forem lançados alertas de organizações internacionais responsáveis pela saúde, alimentação ou meio ambiente, das quais o Brasil seja membro integrante ou signatário de acordos<sup>7</sup>. Desse modo, estudos científicos, relatos de casos de intoxicação ou de danos ambientais ou mesmo a perda da eficácia ou da importância agrônoma podem justificar a reavaliação do registro, que pode ser solicitada pelos órgãos competentes ou por entidades de classe, partidos políticos com representação no Congresso Nacional, ou ainda entidades legalmente constituídas para defesa dos interesses difusos relacionados à proteção do consumidor, do meio ambiente e dos recursos naturais<sup>6</sup>. A partir disso, os agrotóxicos podem ter seu registro cancelado, suspenso ou mantido, sendo que a manutenção pode ocorrer com ou sem restrições ou alterações, como a mudança de formulações, dose ou modo de utilização<sup>7</sup>. Deve-se destacar ainda que os órgãos municipais e estaduais podem restringir ou mesmo suspender o uso de agrotóxicos, independente dos órgãos federais<sup>7</sup>.

O registro de agrotóxicos deve ser cancelado ou suspenso, tanto na fase pré como na pós-comercialização, quando os seguintes efeitos forem identificados: a) agrotóxicos para os quais o Brasil não disponha de métodos para desativação de seus componentes, impedindo que os seus resíduos remanescentes provoquem riscos ao meio ambiente e à saúde pública; b) para os quais não haja antídoto ou tratamento eficaz no Brasil; c) que revelem características teratogênicas, carcinogênicas ou mutagênicas, de acordo com os resultados atualizados de experiências da comunidade científica; d) que provoquem distúrbios hormonais, danos ao aparelho reprodutor, de acordo com procedimentos e experiências atualizadas na comunidade científica; e) que se revelem mais perigosos para o homem do que os testes de laboratório, com animais, tenham podido demonstrar, segundo critérios técnicos e científicos atualizados; f) cujas características causem danos ao meio ambiente<sup>6</sup>.

A fim de avaliar os efeitos tóxicos sobre a saúde humana, o órgão da saúde analisa os estudos aportados pelo registrante. Dentre esses estudos estão incluídos testes sobre a toxicidade aguda, por diferentes vias (*e.g.* oral, dérmica e inalatória), e crônica, como efeitos sobre a reprodução e o desenvolvimento

pré-natal. Também são incluídos os testes de mutação reversa em bactérias, de micronúcleo em eritrócitos de mamíferos e de carcinogenicidade em roedores, que avaliam o potencial genotóxico e de indução de tumores malignos. Esses resultados, para a sua devida avaliação, devem conter informações detalhadas sobre as doses utilizadas, a pureza do ingrediente ativo, as condições de realização dos estudos, assim como todos os desfechos avaliados em estudos realizados segundo Boas Práticas de Laboratório (BPL)<sup>7</sup>.

No entanto, existem inúmeras limitações nesses estudos experimentais impondo desafios às autoridades regulatórias, principalmente no que concerne à extrapolação dos resultados obtidos com animais de laboratório para a realidade da exposição humana, como o cálculo das doses e a sensibilidade dos testes para identificar alguns tipos de efeitos tóxicos.

Outro ponto de destaque é a interdependência e inter-regulação dos sistemas fisiológicos, fundamentais para a adequada manutenção da homeostase. Para alguns específicos, como os sistemas endócrino e imunológico, nem todos os efeitos podem ser identificados em todo o seu espectro a partir do painel de diretrizes disponíveis pelas autoridades regulatórias, de modo a determinar níveis seguros para a exposição humana, ou mesmo para os ecossistemas. Portanto, a desregulação endócrina e a imunotoxicidade representam um grande desafio para as autoridades sanitárias e que, considerando a diversidade e as consequências dos efeitos que desencadeiam, devem ser tratados com especial atenção, tanto na fase pré como na pós-registro.

### Avaliação da toxicidade endócrina de agrotóxicos

Apesar de a indução de distúrbios hormonais indicar a proibição do registro de um ingrediente ativo no Brasil, segundo a lei de agrotóxicos<sup>6</sup>, as diretrizes destinadas para avaliar essa importante classe de toxicidade ainda não estão bem definidas na legislação nacional vigente. Esse fato pode ser explicado pela complexidade desse importante sistema fisiológico e pela escassez de testes preditivos disponíveis para esse fim, principalmente se for considerado que muitos agrotóxicos foram registrados há décadas, sem nunca terem passado por um processo de revisão de registro. Essa preocupação torna-se ainda maior, pois esses efeitos estão associados à exposição a muitos ingredientes ativos de agrotóxicos registrados e em uso no País, segundo inúmeros novos estudos publicados em periódicos científicos. Diversos agrotóxicos registrados e em uso no País<sup>10</sup> apresentam potencial de desregulação endócrina e deveriam ter sua situação de registro no Brasil reavaliada, considerando que esse efeito não é permitido pela lei brasileira.

O estudo de McKinlay e colaboradores (2008)<sup>11</sup> cita alguns exemplos de agrotóxicos que têm suas monografias autorizadas no Brasil e estão associados a desregulação endócrina: 2,4-D, acefato, atrazina, carbendazim, clorotanolil, clordano, cipermetrina, ciproconazol, diazinona, dicofol, dimetoato, epxiconazol, fipronil, hexaconazol, malationa, mancozebe,



Tabela 1: Ingredientes ativos e produtos de natureza não biológica ou biológica e culturas para as quais são registrados no Brasil

Cultura	Ingrediente Ativo*	Produto Formulado*	Ingrediente Ativo Biológico	Produto Biológico
Algodão	160	500	2	8
Soja	149	563	4	14
Tomate	143	418	2	8
Feijão	134	390	2	3
Batata	130	380	1	2
Café	121	392	1	4
Milho	119	389	1	2
Citros	116	398	1	7
Arroz	100	215	1	3
Trigo	100	309	1	2
Maçã	96	201	1	3
Cana-de-açúcar	84	314	4	16
Melão	80	157	1	5
Uva	71	179	1	2
Cebola	70	140	0	2
Amendoim	56	113	2	3
Melancia	53	85	1	3
Pepino	52	96	2	2
Pêssego	49	72	0	1
Banana	44	108	0	0
Alho	42	69	0	0
Repolho	41	62	1	9
Cenoura, pimentão, mamão, manga, cevada, morango, couve	31 e 40	39 e 83	0 e 1	0 e 5
Alface, berinjela, pastagens, abacaxi, cacau, ervilha, eucalipto, pera, sorgo	21 e 30	21 e 100	0 e 2	0 e 5
Abóbora, coco, aveia, couve-flor, feijão-vagem, goiaba, maracujá, beterraba, abacate, abobrinha, ameixa, brócolis, figo	11 e 20	0 e 42	0 e 1	0 e 4
Mandioca, quiabo, caju, caqui, marmelo, nectarina, pimenta, chá, chicória, jiló, almeirão, espinafre, nabo, nêspera, noz pecã, agrião, alfafa, amora, cebolinha, mamona, pimenta-do-reino, aipo, aspargo, aveia preta, carambola, castanha-de-caju, dendê, jambo, canola, castanha-do-pará, centeio, chuchu, cipó uva, cróton, damasco, fruta-do-conde, jabuticaba, jaca, kiwi, milheto, oliveira, palma forrageira, pinhão manso, tomate rasteiro, tratamento de solo, triticale	1 e 10	0 e 14	0 e 2	0 e 21

\* Ingredientes ativos ou produtos formulados de natureza não biológica.

Os dados contidos na Tabela foram obtidos a partir de pesquisa realizada no sistema Agrofitdo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento.

metribuzim, propanil e tebuconazol. Dentre os efeitos relacionados a esses agrotóxicos estão: agonismo ou antagonismo das funções dos receptores de estrógenos e andrógenos, desregulação do eixo hormonal hipotálamo-pituitária, inibição ou indução de prolactina, progesterona, insulina, glicocorticoides, tireoideanos e indução ou inibição da enzima aromatase, que é responsável pela conversão do precursor andrógeno em estrógenos.

Os testes preditivos disponíveis pelas autoridades regulatórias internacionais apresentam limitações, pois não abarcam todo o espectro de moléculas, órgãos e funções-alvo do sistema endócrino. Os testes preconizados pela OECD (Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico) e pela agência de proteção ambiental americana (Usepa) se baseiam apenas na identificação dos efeitos agonistas ou

antagonistas dos hormônios estrógenos ou andrógenos (*in vivo* ou *in vitro*), o mecanismo de esteroidogênese (*in vitro*), a puberdade em roedores, a função tireoideana em anfíbios (eixo hipotálamo-pituitária-tireoide) ou alterações reprodutivas em peixes através do eixo hipotálamo-pituitária-gônadas (Tabela 2).

Os testes preconizados em diretrizes para a avaliação da toxicidade sobre o sistema reprodutivo e o desenvolvimento pré e pós-natal também podem indicar desregulação hormonal, embora testes adicionais possam ser necessários para a confirmação da hipótese proposta (Tabela 2). Além desses, os resultados obtidos com os testes de toxicidade subaguda, subcrônica ou crônica também podem indicar efeitos tóxicos sobre o sistema endócrino, quando apresentarem alteração do peso de órgãos endócrino-relacionados, níveis hormonais e exames histopatológicos.



No entanto, é digno de nota que existem distorções conceituais que restringem a toxicidade do sistema endócrino aos efeitos sobre a reprodução. Diversos estudos já demonstraram que agrotóxicos e outras substâncias químicas com essa propriedade podem causar uma infinidade de eventos adversos, como alterações sobre o desenvolvimento, distúrbios psicomotores, diabetes, obesidade, dentre outros<sup>12,13,14,15</sup>.

Essa diversidade de alterações decorre do envolvimento do sistema endócrino na regulação de processos metabólicos como os processos nutricionais, comportamentais, reprodutivos, funções cardiovasculares, renais e intestinais, mas também por ser composto por diversas estruturas fisiológicas dispersas por todo o organismo, como glândulas, hormônios e receptores celulares. Esse conjunto de estruturas atua, principalmente, a partir de “mensageiros químicos”, os hormônios, liberados por tecidos especializados e que, ao se ligarem a receptores presentes nas membranas celulares, no meio intracelular ou no núcleo, desencadeiam cascatas de sinalização e uma grande diversidade de eventos, dependendo não somente da função dos tecidos, mas da fase do desenvolvimento do organismo<sup>16</sup>.

Desse modo, a toxicidade endócrina, ou desregulação endócrina, é a alteração de funções do sistema endócrino e que, conseqüentemente, causa efeitos adversos em um organismo, sua prole ou (sub)populações<sup>16,17</sup>. Os mecanismos de desregulação endócrina são bem vastos e envolvem a interferência com a ligação, ação, transporte, liberação, metabolismo, produção ou eliminação de hormônios naturais responsáveis pela manutenção da homeostase e regulação das etapas do desenvolvimento<sup>17</sup>.

Alguns agrotóxicos têm o potencial de produzir alterações no sistema endócrino através da ligação a receptores específicos de hormônios esteroides, como o estradiol, a testosterona e a progesterona, inibição ou ativação de enzimas envolvidas na síntese e metabolismo de hormônios, desregulação da função do hipotálamo e pituitária, dentre outros<sup>17</sup>.

Outro aspecto digno de nota quanto à desregulação endócrina é a sua relação com o processo de formação de alguns tipos de câncer. Existem registros de que diversos agrotóxicos, através dessa desregulação endócrina, participam da etiologia de alguns tipos de câncer, como os de mama, próstata, testículo e outros<sup>18,19,20,21,22</sup>.

### Efeitos sobre o sistema imunológico

Diferente dos efeitos sobre o sistema endócrino, os efeitos imunotóxicos não estão na lista dos critérios de proibição de registro. No entanto, diversos fatores os tornam extremamente preocupantes não somente sob o ponto de vista da Vigilância Sanitária, especialmente a fase da avaliação da toxicidade para fins de registro, mas para as demais áreas da Vigilância em Saúde.

A imunotoxicidade é definida como qualquer efeito adverso sobre o sistema imunológico e, dependendo da resposta desencadeada, pode se manifestar na imunestimulação ou na imunossupressão. A estimulação do sistema imunológico pode induzir reações de hipersensibilidade ou de autoimunidade

e tem sido associada à exposição a agrotóxicos e outras substâncias químicas<sup>23,24,25</sup>.

A imunossupressão, por sua vez, leva à diminuição da resistência a agentes infecciosos, como vírus, bactérias, fungos e parasitas, tornando os indivíduos mais suscetíveis às doenças causadas por esses patógenos, como observado durante a exposição a alguns agrotóxicos<sup>26,27</sup>. Os agrotóxicos imunossupressores também podem diminuir a resposta às vacinas<sup>28,29,30,31</sup>, o que também pode impactar na incidência de doenças infecciosas imunopreveníveis. O efeito imunossupressor tem outro impacto de extrema relevância, que consiste na diminuição do combate às células neoplásicas, levando assim a maior incidência de câncer<sup>32</sup>. Diversos agrotóxicos têm sido associados à imunossupressão<sup>33,34,35,36</sup>, sendo que muitos podem ser, ao mesmo tempo, mutagênicos e carcinogênicos, potencializando as chances de aparecimento de câncer, como o metamidofós, a parationa metilica e o forato<sup>32,37,38</sup>.

Além disso, os efeitos imunotóxicos apresentam características que aumentam a preocupação do ponto de vista da avaliação toxicológica para fins regulatórios. A diversidade de moléculas, células e tecidos que interagem e são compartilhados entre o sistema imunológico e outros sistemas resultam em um desafio para o desenvolvimento e a validação de métodos que tenham esse potencial preditivo. Resumidamente, o desfecho de um efeito tóxico pode se manifestar no sistema imunológico, mas o alvo primário pode ter sido o sistema endócrino, dificultando o desenho de um teste que possa ser capaz de identificar toda a cadeia de eventos-chave.

A Agência de Proteção Ambiental Americana (United States Environmental Protection Agency - Usepa) publicou uma diretriz em 1998 (Tabela 2)<sup>39,40</sup>, descrevendo um teste que teria como objetivo fornecer informações sobre o potencial imunossupressor decorrente da exposição repetida a substâncias<sup>41</sup>. Esse teste consiste da exposição de roedores à substância teste por 28 dias seguidos, sendo que no 24º dia ocorre a inoculação de eritrócitos de ovelha (*sheep red blood cells* - SRBC). O resultado é avaliado a partir de um método de formação de placa (PFC) ou espectrofotométrico para determinar os níveis de anti-SRBC (IgM) esplênicas ou séricas. No entanto, segundo a própria diretriz, esse teste não possibilita uma avaliação abrangente da função imunológica<sup>41</sup>. A diretriz da OECD nº443 (Estudo de toxicidade reprodutiva de uma geração estendida) (Tabela 2) baseou-se na proposta do Comitê Técnico para a Avaliação da Segurança Química de Agrotóxicos formado pelo ILSI (International Life Science Institute), instituição não governamental com a participação de pesquisadores da academia, do governo, da indústria e do setor público<sup>42</sup>. Essa diretriz propõe três divisões das ninhadas (coortes) após o desmame para a avaliação de desfechos sobre: 1) o sistema reprodutivo ou o desenvolvimento; 2) o desenvolvimento do sistema nervoso; 3) e o desenvolvimento do sistema imunológico<sup>43</sup>. A avaliação da imunotoxicidade é realizada a partir da resposta de anticorpos células T-dependentes. No entanto, segundo o documento, as coortes 2 e 3 podem ser omitidas quando as ninhadas obtidas não



Tabela 2: Diretrizes da OECD e da Usepa para avaliação dos efeitos sobre o sistema endócrino, reprodutivo e imunológico

Identificação (ano de publicação)	Título do teste	Objetivos
OECD 440 (2007) OPPTS 890.1600 (2009)	Útero trópico em roedores	Identificar agonistas de estrógenos que levam ao aumento do peso do útero quando administrados a fêmeas imaturas ou ovariectomizadas
OECD 441 (2009) OPPTS 890.1400 (2009)	Hershberger em ratos	Identificar agonistas e antagonistas de andrógenos e inibidores de 5-alfa-redutase quando administrados a ratos machos castrados
OECD 455 (2012)	Teste de ativação transcricional mediada por RE humano	Identificar a capacidade de ativação transcricional da expressão gênica da luciferase mediada pelo receptor de estrogênio (RE) alfa e beta; possíveis atividades agonistas
OECD 457 (2012)	Teste de ativação transcricional para identificação de agonistas e antagonistas de RE	Identificar a capacidade de ativação transcricional da expressão gênica da luciferase mediada pelo receptor de estrogênio (RE) alfa e beta; possíveis atividades agonistas e antagonistas
OPPTS 890.1100 (2009)	Metamorfose de anfíbio (sapo)	Identificar interferência com o eixo hipotálamo-pituitária-tireoide (HPT)
OPPTS 890.1150 (2009)	Ligação ao receptor de andrógenos	Determinar a capacidade de competição pela ligação a um homogeneizado tecidual de próstata de rato
OPPTS 890.1200 (2009)	Aromatase (Recombinante Humana)	Identificar interferência com o sistema endócrino através da inibição da atividade catalítica da aromatase
OPPTS 890.1250 (2009)	Ligação ao receptor de estrogênio	Identificar a capacidade de interação com receptores de estrogênio isolados de útero de rato
OPPTS 890.1300 (2009)	Ativação transcricional de receptor de estrogênio (linhagem celular humana He-La 9903)	Identificar a capacidade de produção de um gene repórter após a ligação a um receptor nuclear específico e a ativação transcricional subsequente. Avalia a capacidade de atuar como agonista de ER-alfa
OPPTS 890.1350 (2009)	Reprodução de peixes -curta duração	Identificar efeitos associados a alterações do eixo hipotálamo-pituitária-gônadas (HPG) através de um teste de curta duração que avalia parâmetros e o desempenho reprodutivo da espécie <i>Pimephales promelas</i> após a exposição à substância
OPPTS 890.1450 (2009)	Puberdade em fêmeas (ratas)	Identificar efeitos sobre a puberdade e a função tireoideana de ratas jovens. Pode detectar substâncias com ação antitireoideana, estrogênica ou antiestrogênica
OPPTS 890.1500 (2009)	Puberdade em machos (ratos)	Avaliar o potencial de interação com o sistema endócrino e ação antitireoideana, androgênica, antiandrogênica
OECD 456 (2011) OPPTS 890.1550 (2009)	Esteroidogênese (Linhagem celular humana - H295R)	Identificar alterações sobre a produção de hormônios esteroides (testosterona e estrógenos) a partir de reações que ocorrem após a ligação dos receptores de gonadotropinas (FSH e LH)
OECD 421 (1995) OPPTS 870.3550 (2009)	Toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento	Fornecer informações limitadas sobre os efeitos nos desempenhos reprodutivos masculino e feminino (não substitui os testes descritos OPPTS 870.3700 e OPPTS 870.3800)
OECD 422 (1996) OPPTS 870.3650 (2009)	Toxicidade dose-repetida combinada à toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento	Fornecer informações limitadas sobre a toxicidade sistêmica, reprodutiva, neurotoxicidade, efeitos sobre o conceito e o parto a partir da exposição repetida no período pré ou pós-natal (não substitui os testes descritos OPPTS 870.3700, 870.3800, 870.6200 e 870.7800)
OPPTS 870.3800 (2009)	Efeitos reprodutivos e sobre a fertilidade	Fornecer informações gerais dos efeitos sobre o sistema e a função reprodutiva de machos e fêmeas a partir da exposição <i>in utero</i> ou pós-natal
OECD 414 (2001) OPPTS 870.3700 (2009)	Estudos de toxicidade do desenvolvimento pré-natal	Fornecer informações gerais dos efeitos da exposição <i>in utero</i> sobre a toxicidade materna e o desenvolvimento da prole
OECD 415 (1983)	Estudo de toxicidade reprodutiva <u>de uma geração</u>	Avaliar efeitos sobre a reprodução e o desenvolvimento, toxicidade sistêmica em fêmeas prenhas ou lactantes e nas proles, a partir da exposição repetida no período pré ou pós-natal

Tabela 2: Continua



Tabela 2: Continuação

Identificação (ano de publicação)	Título do teste	Objetivos
OECD 443 (2012)	Estudo de toxicidade reprodutiva <u>de uma geração estendida</u> .	Avaliar efeitos sobre a reprodução e o desenvolvimento, toxicidade sistêmica em fêmeas prenhas ou lactantes e nas proles, a partir da exposição repetida no período pré ou pós-natal. Inclui outros parâmetros: endócrinos, reprodutivos, neurotoxicidade e imunotoxicidade**
OECD 416 (2001)	Toxicidade reprodutiva de duas gerações	Fornecer informações gerais sobre os efeitos sobre a integridade e desempenho reprodutivo, crescimento e desenvolvimento da prole após a exposição pré-concepção, prenhez e pós-natal da geração parental (P), primeira (F1) e segunda (F2) que tem parâmetros e desempenhos reprodutivos avaliados
OPPTS 870.2600 (2003)	Sensibilização dérmica	Identificar o potencial de causar sensibilização dérmica (dermatite de contato alérgica) utilizando os testes LLNA, Guinea-Pig Maximization (GPMT) ou de Buehler
OECD 429 (2010); OECD 442A (2010); OECD 442B (2010)	Sensibilização dérmica: LLNA; LLNA:DA; LLNA: BrdU-ELISA	Identificar o potencial de causar sensibilização dérmica (dermatite de contato alérgica) com ou sem a utilização de radioisótopos
OPPTS 870.7800 (1998)	Imunotoxicidade	Fornecer informações sobre a imunossupressão a partir da exposição por 28 dias e a partir da supressão de anticorpos específicos e da população de células imunorrelacionadas

OECD (*Organisation for Economic Co-operation and Development*- Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico); OPPTS (*Office of Prevention, Pesticides, and Toxic Substances/United States Environmental Protection Agency*- Direção de Prevenção, Agrotóxicos e Substâncias Tóxicas/Agência de Proteção Ambiental Americana)

\*Algumas diretrizes da OECD e da Usepa foram apresentadas em conjunto, já que possuem objetivos em comum, mas podem apresentar diferenças na condução dos testes; de modo geral, as versões mais recentes incorporaram a avaliação de parâmetros adicionais. Para detalhes recomenda-se a consulta das versões completas das diretrizes disponíveis em: OECD Guidelines for the test of chemicals, Section 4: Health Effects. [http://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-4-health-effects\\_2074578839](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-4-health-effects_2074578839); e Usepa OCSPP Harmonized Test Guidelines Series 870 - Health Effects Test Guidelines [http://www.epa.gov/ocspp/pubs/frs/publications/Test\\_Guidelines/series870.htm](http://www.epa.gov/ocspp/pubs/frs/publications/Test_Guidelines/series870.htm)<sup>40</sup>

\*\*A diretriz menciona que esses últimos parâmetros podem ser omitidos de acordo com o conhecimento existente para a substância e as exigências das autoridades regulatórias.

forem suficientes para a condução das três propostas, ou a partir do conhecimento sobre a substância em estudo ou das necessidades das diferentes autoridades regulatórias.

Nesse cenário é de fundamental importância que as regulações nacionais preconizem a condução de testes que avaliem o potencial imunotóxico de agrotóxicos, mesmo que as metodologias disponíveis apresentem limitações; que seja dada especial atenção sobre os componentes do sistema imunológico; e que, sob a menor suspeita, testes adicionais sejam requeridos.

A partir dessas limitações, outras estratégias devem ser adotadas para identificar a interferência com funções imunológicas, em contextos mais próximos à realidade humana. Nesse sentido, algumas metodologias são propostas, que incluam exposição de animais de laboratório a agentes infecciosos e o impacto sobre a resistência ao hospedeiro, que combinam a avaliação de diferentes componentes e funções imunológicas<sup>44,45</sup>.

Todos os eventos desreguladores das funções imunológicas, principalmente os que levam à imunossupressão ou imunoestimulação, podem ser causados pela ação de um agrotóxico de forma direta, mas efeitos indiretos têm sido

cada vez mais considerados como os que ocorrem através da interação funcional com os sistemas imunológico e nervoso<sup>17</sup>.

### Tríade da influência regulatória

A tríade da interação recíproca, ou tríade da influência regulatória, caracteriza-se pelas interações que ocorrem entre os sistemas imunológico, endócrino e nervoso<sup>32,46</sup>, através de mecanismos de comunicação que atuam, muitas vezes, de modo bidirecional<sup>47,48</sup>. Essas interações são mediadas, principalmente, pelo hipotálamo, pituitária, adrenais, tireoide e gônadas, envolvendo receptores moleculares, citocinas, neuropeptídeos, neurotransmissores e outras moléculas sinalizadoras, presentes nos três sistemas<sup>15,30,49</sup> e que permitem a transmissão de informações entre órgãos localizados em regiões distintas do organismo.

A desregulação neuroimunoendócrina pode ser induzida por uma grande diversidade de mecanismos. A interferência direta sobre o sistema endócrino e que altera a liberação hormonal, pode, por sua vez, resultar em neurotoxicidade, manifestada por distúrbios comportamentais, de aprendizagem e de



memória, disfunções sensoriais, dentre outros<sup>15</sup>. O sistema imunológico, por sua vez, pode ser modulado por prolactina, ACTH, glicocorticoides<sup>50,51</sup>, endorfinas e catecolaminas<sup>17</sup>, dentre outros importantes mensageiros químicos liberados pelo sistema nervoso.

A compreensão da interação entre esses sistemas fisiológicos, altamente especializados e ubíquos, além da avaliação para fins de registro, tem sua relevância no diagnóstico e tratamento de doenças, incluindo os mecanismos envolvidos na patogênese do câncer<sup>49</sup>.

Os componentes dos sistemas fisiológicos envolvidos nessa tríade regulatória encontram-se dispersos por todo o organismo (respiratório, dérmico, gastrointestinal, cardiovascular, reprodutivo, hepático e renal) e, por isso, qualquer que seja a via de exposição (e.g., oral, inalatória, dérmica), são alvos prontamente acessíveis à ação de agrotóxicos e outros agentes tóxicos<sup>52</sup> e, portanto, destacam a urgência, sob a ótica da Saúde Pública, para a investigação da manifestação e/ou amplitude da toxicidade.

O eixo neuroimunoendócrino influencia a imunovigilância, a regulação metabólica e as alterações das funções hormonais, refletindo, assim, nas interações como ambiente, incluindo patógenos e outros agentes físicos ou químicos, com suas fontes de nutrientes, mas também como reagem a estímulos neurosensoriais, emocionais e comportamentais. Em outras palavras, efeitos tóxicos nesse nível podem ter repercussões sobre como os indivíduos se relacionam biológica e socialmente com outras espécies e outros indivíduos.

### Desafios e propostas para a vigilância da desregulação endócrina e imunotoxicidade dos agrotóxicos

Existem limitações dos estudos toxicológicos exigidos para fins de registro que permitam definir o potencial imunotóxico e de desregulação endócrina de uma substância aos níveis de exposição considerados “seguros”, elevando, assim, o risco de aparecimento desses efeitos em seres humanos.

No contexto brasileiro e latino-americano do uso de agrotóxicos, as populações expostas devem ser sempre cuidadas e monitoradas de modo a prevenir todo e qualquer efeito associado a essas substâncias. No entanto, os impactos sobre o sistema imunológico e endócrino devem ter especial atenção, pois podem levar ao aparecimento de outras doenças, incluindo as infecciosas, diabetes, obesidade e cânceres.

Alguns autores sugerem que a investigação sobre a resposta à vacinação seria um biomarcador útil de imunotoxicidade, mais sensível ainda que outros que se baseiam na avaliação de eritrócitos<sup>53,54</sup>. De todo modo, uma metodologia e um protocolo de avaliação clínica devem ser mais profundamente discutidos, preferencialmente com a participação de profissionais da assistência, toxicologistas, mas também da própria sociedade, de modo a incorporar elementos que facilitem a atuação médica, melhorem a eficácia do tratamento e a comunicação das ações de prevenção.

É digno de nota que pode haver sobreposição da distribuição geográfica de alguns agentes infecciosos e do uso de agrotóxicos; nesse sentido, a integração das ações da Vigilância em Saúde podem ser mais eficazes para a prevenção e tratamento dos agravos decorrentes dessas interações. Deve-se ressaltar, no entanto, que a situação ideal para as populações expostas é que as interações entre os agravos sejam levadas em consideração, ainda durante a etapa de avaliação pré-registro desses produtos, e que, nessas condições de sobreposição, o uso não seja permitido.

Outra característica peculiar ao sistema imunológico e endócrino é a suscetibilidade a efeitos tóxicos após a exposição a níveis baixos de doses. Esses efeitos ocorrem principalmente, mas não exclusivamente, quando a exposição acontece durante determinados períodos da vida, como a gestação, lactação ou infância. A exposição no início da vida pode levar a uma sensibilização do sistema imunológico, de modo que um segundo contato à mesma substância, mesmo que na vida adulta, desencadeie eventos adversos como a manifestação de reações de hipersensibilidade ou ainda a diminuição da resistência a patógenos<sup>55,56,57</sup>.

Diversos autores mostraram que, em algumas situações, a exposição a desreguladores endócrinos e substâncias imunotóxicas produzem curvas dose-resposta de formato não monotônico ou de U ou U-invertido, muito provavelmente porque o modo de ação da substância pode ser diferente, dependendo do nível de dose e do desfecho avaliado<sup>58</sup>. A ocorrência desse tipo de curva também é denominada hormesis, sendo definida como “um fenômeno de dose-resposta caracterizado pela estimulação em doses baixas e inibição em doses altas”<sup>59</sup>.

Uma das explicações apresentadas é que doses muito baixas dessas substâncias não são capazes de disparar os mecanismos de detoxificação, inativação ou reparo, mas já podem desencadear efeitos tóxicos principalmente em estágios considerados críticos para o desenvolvimento<sup>11</sup>. Os efeitos imunotóxicos e de desregulação endócrina são regulados, em grande parte, por mecanismos de ação genômica e não genômica, o que explicaria a manifestação dos efeitos em doses baixas<sup>60,61,62</sup>.

Nessas condições não é possível determinar níveis de exposição considerados seguros, já que mesmo em doses muito baixas esses efeitos tóxicos podem se manifestar. Deve-se destacar que os testes toxicológicos realizados para a solicitação de registro, de acordo com as diretrizes preconizadas, não permitem que curvas dose-respostas com esse formato sejam observadas. Em geral, a seleção de doses de um estudo toxicológico parte de dose sem que os efeitos se manifestem e que são diminuídas até níveis nos quais não são mais observados. Esse nível de dose em que os efeitos adversos não são observados (Noael, do inglês *no observed adverse effect level*) é utilizado para o cálculo da dose considerada segura para seres humanos. No entanto, esses níveis de doses testados, em geral, não são diminuídos muito além do Noael





e, desse modo não permitem verificar se a curva dose-resposta apresenta formato não monotônico<sup>63</sup>.

Outra grande limitação e desafio fundamentam-se no fato de os estudos toxicológicos apresentados pelos registrantes serem realizados expondo os animais de laboratório ou os sistemas *in vitro* unicamente ao composto em processo de registro. Assim, esses resultados permitem determinar apenas se o uso isolado do agrotóxico em análise está associado a efeitos tóxicos. É indiscutível que os estudos são conduzidos obedecendo às exigências das autoridades regulatórias. No entanto, não significa que avaliem de modo adequado os efeitos que podem se manifestar nos seres humanos na situação real de exposição que envolve a plethora de agrotóxicos e de outras substâncias químicas, como medicamentos veterinários, fertilizantes, metais pesados, organismos geneticamente modificados, dentre muitos outros, prática no modelo agrícola brasileiro, principalmente da produção, armazenamento e transporte de alimentos.

Os resultados conduzidos através desse paradigma de avaliação de exposição única e no contexto da linearidade da dose-efeito fundamentam as avaliações de risco no Brasil e em muitas partes do mundo.

### Avaliação do risco de agrotóxicos

A *avaliação do risco* é a caracterização científica sistemática dos potenciais efeitos adversos após a exposição humana a agentes ou situações perigosas, podendo fornecer informações sobre a natureza, magnitude e probabilidade de ocorrência de riscos e subsidiando a tomada de decisões<sup>64</sup>. Para o registro de agrotóxicos no Brasil, a avaliação do risco permite a determinação de níveis “seguros” de exposição para todos os efeitos que não os proibitivos de registro<sup>6,7</sup>. Ou seja, nos casos em que efeitos (*danos*) mutagênicos, carcinogênicos, teratogênicos, tóxicos para o sistema reprodutivo ou que causem distúrbios hormonais sejam *identificados*, o agrotóxico não deve ser registrado no país, sem a necessidade, portanto, da realização das demais etapas da avaliação do risco.

Apesar de ser uma iniciativa mais protetora da saúde humana, a proibição ou suspensão do registro através desse processo de identificação do dano, por ser mais restritiva, é questionada pelo setor regulado e por alguns pesquisadores. Esses grupos defendem que seja realizada a avaliação do risco no lugar da identificação do dano, argumentando que esse seria um procedimento mais racional, confiável, sem imperfeições e eficaz para o gerenciamento do risco<sup>65</sup>. Todavia, a avaliação do risco apresenta muitas limitações, tornando-a incapaz de subsidiar a tomada de decisões, de modo a proteger os seres humanos dos riscos decorrentes da exposição aos agrotóxicos. Uma delas é que a avaliação do risco utiliza como base os estudos realizados a partir da exposição a um único composto, o que, portanto, não o torna um processo que sistematize todos os efeitos sobre a saúde nas condições de múltipla entrada no organismo (inalatória, oral e dérmica) e a diferentes misturas e, por consequência, seus possíveis sinergismos. Além disso,

esse modelo também pouco considera a incidência de outros potenciais agravos à saúde e menos ainda os demais contextos de vulnerabilidade social e econômica.

No cenário de exposição a múltiplas substâncias e por diferentes vias, são propostas duas metodologias para a determinação de níveis seguros que pudessem se aproximar mais da realidade de exposição humana: a avaliação do risco acumulado e do risco agregado. A *avaliação do risco acumulado* é aquela que considera a exposição pela mesma via (ex.: ingestão de alimentos) a substâncias que possuem os mesmos mecanismos de ação tóxica<sup>66</sup>. Nesse contexto, a avaliação do risco acumulado tornou-se especialmente útil para a avaliação da contaminação de alimentos com agrotóxicos, que desencadeiam efeitos tóxicos através de mecanismos de ação semelhantes, podendo, desse modo, potencializar ou atuar de forma sinérgica para o aparecimento da toxicidade, mesmo quando os Limites Máximos de Resíduo (LMR)<sup>1</sup>, aprovados nas monografias de cada ingrediente ativo, são obedecidos. Isso pode ocorrer porque a ingestão diária aceitável (IDA)<sup>11</sup> é estabelecida a partir de estudos conduzidos com uma única substância, sem considerar a interação entre os outros agrotóxicos que possam vir a ser utilizados na mesma cultura. Os dados apresentados na Tabela 1 destacam a importância desse tipo de avaliação, considerando o grande número de agrotóxicos para culturas de extrema relevância para a dieta da população brasileira.

A *avaliação do risco agregado* é outra abordagem proposta e que considera os efeitos tóxicos decorrentes da exposição total a uma ou mais substâncias por diferentes fontes, como: alimento, ambiente e ocupação<sup>64</sup>. Considerando a exposição aos agrotóxicos, não existem informações precisas quanto aos efeitos que podem ocorrer a partir de todas as fontes de contaminação às quais as populações humanas estão sujeitas, como os alimentos (frutas, legumes, verduras, leite e carnes), a água, o ar, o uso nas campanhas de saúde pública, o controle de vetores e pragas, o uso de repelentes domésticos, o uso na jardinagem, ou a utilização de medicamentos humanos e veterinários. As avermectinas e as permetrininas são exemplos de agrotóxicos que estão presentes nas formulações de vários desses produtos citados.

Todavia, essas duas abordagens ainda são pouco discutidas no Brasil e seriam alternativas mais apropriadas que a avaliação do risco realizada para uma única substância. Ainda assim, os testes toxicológicos aportados pelo registrante, nos quais o cálculo do risco acumulado e agregado seriam fundamentados, são realizados a partir da exposição ao ingrediente ativo em pleito sem, portanto, permitir a avaliação, em um mesmo estudo, dos efeitos decorrentes da exposição a misturas. Deve-se considerar ainda que os produtos comercializados apresentam em suas formulações impurezas inerentes ao processo produtivo, mas também outras substâncias adicionadas intencionalmente que atuam como solventes, carreadores e adjuvantes. Tanto as impurezas como os demais componentes da formulação podem desencadear ou



potencializar a toxicidade do ingrediente ativo<sup>67</sup>, levando ao aparecimento de efeitos crônicos.

### Considerações gerais

Os agrotóxicos estão associados a efeitos sobre diversos tecidos, órgãos e funções que são fundamentais à perpetuação das espécies, ao combate de doenças, às relações sociais, à garantia do bem-estar e à manutenção da vida. Os efeitos provocados por esses agroquímicos de intenso uso no Brasil não são específicos para as espécies ditas "alvo" e podem atingir todos os cinco reinos dos seres vivos (*Monera*, *Protista*, *Fungi*, *Plantae* e *Animalia*).

Essa prática de uso tem impactos incalculáveis sobre a biodiversidade, atingindo formas de vida nos ambientes contaminados, incluindo espécies que são fundamentais para a própria prática agrícola, como bactérias fixadoras de nitrogênio, animais polinizadores e adubadores. O uso de agrotóxicos também termina por induzir a resistência das pragas, mesmo para as quais são indicados. Todos esses fatores, somados à contaminação de produtos destinados à exportação, podem ainda ter repercussões econômicas, embora esse último fator seja, em geral, contornado através do monitoramento de resíduos de agrotóxicos dos gêneros alimentícios destinados ao comércio internacional realizado.

Por outro lado, o monitoramento de resíduos de agrotóxicos em alimentos para consumo interno no Brasil ainda está muito aquém do necessário para determinar o perfil de exposição aos agrotóxicos através da dieta. A Anvisa coordena o Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos (PARA), que anualmente analisa cerca de 18 gêneros de alimentos *in natura* coletados em todos os estados brasileiros. Em geral, os resultados apresentados apontam problemas de extrema gravidade, como contrabando de produtos agrotóxicos, uso intenso e/ou não permitido para diversas culturas. No entanto, o programa apresenta desafios e limitações, como a rastreabilidade das amostras coletadas, que dificultam ações mitigatórias, e a disponibilidade de laboratórios públicos acreditados com capacidade para a inclusão de culturas e ingredientes ativos. Um dos agrotóxicos que não é analisado nesse programa é o herbicida glifosato, que é amplamente utilizado no País para as culturas de algodão, ameixa, arroz, aveia preta, avevém, banana, cacau, café, cana-de-açúcar, citros, coco, eucalipto, feijão, fumo, maçã, mamão, milho, nectarina, pastagens, pera, pêssego, pinus, seringueira, soja, trigo e uva; mas que também tem seu uso permitido na jardinagem amadora e na aplicação em margens de rodovias e ferrovias, áreas sob a rede de transmissão elétrica, pátios industriais, oleodutos e aceiros<sup>68</sup>. Ainda, o ingrediente ativo glifosato, já associado a, dentre outros, efeitos sobre o sistema endócrino<sup>69,70</sup>, apresenta como contaminantes as nitrosaminas<sup>68</sup>, que podem potencializar a toxicidade inerente ao glifosato e também estão associadas a efeitos como o câncer.

É digno de nota que a análise de agrotóxicos na água destinada ao consumo ainda é pouco realizada pelos municípios

brasileiros<sup>71</sup> e carece de uma rede de laboratórios habilitados, incluindo a disponibilidade de equipamentos, metodologias validadas e recursos humanos capacitados. A mesma limitação reflete-se na ausência de uma rede laboratorial para análise de leite, carne e produtos processados.

Os potenciais efeitos sobre a saúde humana têm sido demonstrados em estudos *in silico*, *in vitro*, *in vivo* e mesmo em estudos epidemiológicos. A apresentação das evidências requereria outro espaço de discussão. No entanto, as fortes evidências apresentadas apontam a gravidade da exposição de muitos dos agrotóxicos utilizados no País e que já fundamentariam ações governamentais para o controle dos agravos impostos. Por outro lado, os estudos científicos publicados apresentam fatos e evidências, pois comprovam que, mais do que medidas *precaucionárias*, o uso de agrotóxicos no Brasil atingiu o ponto de exigir medidas *preventivas*, de modo a impedir a efetivação do dano.

Deve-se ter em vista que, quando existem incertezas sobre a segurança do uso e consumo do produto, o ônus da prova recai sobre o autor de risco e o benefício da dúvida para o ambiente (*in dubio pro ambiente*)<sup>72</sup>. Desse modo, deveria recair sobre o registrante a demonstração da inocuidade e ainda da ausência de risco do agrotóxico, sempre que evidências científicas forem apresentadas questionando a segurança de exposição a essas substâncias.

Por outro lado, deve-se ressaltar que nem todo desenvolvimento metodológico, seja da toxicologia descritiva, seja da mecanística, ou mesmo da ciência como um todo, permitiria o conhecimento pormenorizado e em sua plenitude de todas as possíveis ações e impactos dos agrotóxicos sobre as estruturas moleculares e funções do organismo, principalmente se agregarmos à discussão as reações físicas, químicas e biológicas no ambiente onde são dispersados que podem determinar como são absorvidos pelos seres humanos e pelas espécies selvagens.

A desregulação endócrina causada por agrotóxicos em espécies de animais selvagens pode levar à diminuição da população de animais<sup>73,74</sup> que pode ser causada, dentre outras razões, por efeitos sobre o sistema reprodutivo e aumento da suscetibilidade a infecção por patógenos após a exposição de contaminantes ambientais, como os agrotóxicos<sup>16</sup>. Estudos apontam a existência de conservação filogenética de estruturas de hormônios e de funções do sistema neuroimunoendócrino, mesmo em espécies taxonomicamente distantes<sup>75</sup>. Embora os efeitos sobre essas populações sejam estudados pelos órgãos responsáveis pela avaliação ambiental de agrotóxicos, esses efeitos representam um alerta para efeitos nos seres humanos, podendo ser utilizados como indicadores de risco para a saúde<sup>11</sup>.

### Conclusões

O cenário apresentado ressalta a importância de ações urgentes pelo poder público, como a introdução na lei da revisão periódica do registro de agrotóxicos, de modo a incorporar obrigatoriamente estudos realizados por grupos



de pesquisa independentes e sem conflitos de interesse e cujos resultados tenham sido obtidos através de metodologias cientificamente validadas, e não somente pelas prescritas nas diretrizes internacionais. Além disso, os estudos toxicológicos aportados no momento do registro devem incluir avaliações mais aprofundadas sobre os efeitos sobre o sistema imunológico e endócrino. Esse aprofundamento justifica-se pela importância desses sistemas na formação do câncer, na realização das funções fisiológicas fundamentais à manutenção da vida e, ainda, à capacidade de determinar as relações dos indivíduos com o ambiente e a sociedade que o cerca. No entanto, outros efeitos (e.g., neurotoxicidade, hepatotoxicidade, carcinogenicidade) são de igual importância e ainda se inter-relacionam, agravando os efeitos dos agrotóxicos sobre a vida humana.

Esses impactos diversos, e muitas vezes irreversíveis, sobre a vida humana causados pelo uso dos agrotóxicos representam um desafio para o Estado. Nesse sentido, torna-se urgente a estruturação ativa e eficaz de um sistema de vigilância pós-mercado ativo e eficaz com a participação e responsabilização devida do setor regulado, do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e das demais áreas da Vigilância em Saúde para a adoção de medidas que objetivem diagnosticar e tratar as populações expostas. Essa vigilância pós-mercado acrescentaria novas evidências sobre a manifestação dos efeitos nas reais condições de exposição humana, incorporando, na concepção do risco, a interação de outros fatores, como a radiação ultravioleta, contaminantes como metais e micotoxinas, o uso de mais de um ingrediente ativo nas lavouras e ainda como desinfestantes para o controle de vetores.

Pelo exposto torna-se evidente que o *uso seguro de agrotóxicos* é uma afirmação falaciosa, considerando achados científicos que demonstram o aparecimento de efeitos incompatíveis com condições mínimas para o bem-estar e a manutenção da vida. Em contrapartida, mesmo que as condições de uso e os limites estabelecidos sejam obedecidos, centenas de estudos comprovam o aparecimento de efeitos em doses muito abaixo dos níveis considerados seguros, para efeitos modulados por mecanismos genômicos e não genômicos, como a imunotoxicidade, a desregulação endócrina e o desenvolvimento de tumores.

Existem propostas para a diminuição da contaminação dos espaços rurais e urbanos por agrotóxicos, mas que necessitam de investimento nos níveis locais e nacionais. Como primeiros passos, propõe-se o fortalecimento da agricultura orgânica, a diminuição do uso de venenos, de modo a estabelecer a transição gradativa para um modelo de produção de base agroecológica, e a valorização dos saberes locais.

No País existem diversos exemplos bem-sucedidos de produção de alimentos com princípios agroecológicos, economicamente viáveis, eficazes na produção de alimentos, protetores dos bens naturais, da biodiversidade, mas também das riquezas culturais dos territórios. Contudo, tais modelos são constantemente ameaçados pelo encurralamento dos pequenos produtores e de suas famílias em territórios cercados por grandes produtores usuários de venenos, pelas práticas de

violência no campo e pelo poder político da indústria química. Em suma, torna-se urgente a mobilização do Estado e da sociedade contra os interesses dos grandes conglomerados transnacionais em prol da soberania nacional para a produção de alimentos saudáveis.

## Referências

1. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Resources. Pesticides (trade) [Internet]. 2012. [acesso em 2012 nov 11]. Disponível em: <http://faostat.fao.org/site/423/DesktopDefault.aspx?PageID=423#ancor>.
2. Soares WL. Uso dos agrotóxicos e seus impactos à saúde e ao ambiente: uma avaliação integrada entre a economia, a saúde pública, a ecologia e a agricultura [tese]. Rio de Janeiro: ENSP, FIOCRUZ; 2010.
3. Pelaez V. Mercado e regulação [apresentação em powerpoint]. Brasília; 2012. [acesso em 11 nov. 2012]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/b064b7804c1890a395ccd5dc39d59d3e/Semin%C3%A1rio+ANVISA+Mercado+e+Regula%C3%A7%C3%A3o+de+Agrot%C3%B3xicos+2012+%5BSomente+leitura%5D.pdf?MOD=AJPERES>.
4. Ecobichon D J. Toxic effects of pesticides. In: Klassen, C.D. Casarett & Doull's toxicology: the basic science of poisons. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 763-810.
5. World Health Organization. Pesticides [Internet]. 2012. [acesso em 10 nov. 2012]. Disponível em: <http://www.who.int/topics/pesticides/en/>.
6. Brasil. Lei nº 7.802 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] República Federativa do Brasil. 12 jul. 1989; Seção 1. p. 11459.
7. Brasil. Decreto nº 4.074, de 04 de janeiro de 2002. 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] República Federativa do Brasil. 08 jan. 1989; Seção 1. p. 1.
8. Brasil. Lei nº 10.831 de 23 de dezembro de 2003. Dispõe sobre a agricultura orgânica e dá outras providências. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. 24 dez. 2003; Seção 1. p. 8.



9. Brasil, Decreto nº 6.913, de 23 de julho de 2009. Acresce dispositivos ao Decreto nº 4.074, de 4 de janeiro de 2002, que regulamenta a Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989, que dispõe 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. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. 2009 jul. 24.
10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Monografias Autorizadas [Internet]. Brasília; 2012. [acesso em 10 nov. 2012]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/%20Inicio/Agrotoxicos+e+Toxicologia/Assuntos+de+Interesse/Monografias+de+Agrotoxicos/Monografias>.
11. McKinlay R, Plant JA, Bell JNB, Voulvoulis N. Endocrine disrupting pesticides: implications for risk assessment. *Environ. Int.* 2008; 34(2):168-183.
12. Lee DH, Lee IK, Jin SH, Steffes M, Jacobs DR Jr. Association between serum concentrations of persistent organic pollutants and insulin resistance among nondiabetic adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care.* 2007; 30(3):622-628.
13. Lee DH, Steffes MW, Jacobs DR Jr. Can persistent organic pollutants explain the association between serum gamma-glutamyltransferase and type 2 diabetes? *Diabetologia.* 2008; 51(3):402-407.
14. Newbold, RR. Impact of environmental endocrine disrupting chemicals on the development of obesity. *Hormones.* 2010; 9(3):206-217.
15. Jacobsen PR, Axelstad M, Boberg J, Isling LK, Christiansen S, Mandrup KR, Berthelsen LO, Vinggaard AM, Hass U. Persistent developmental toxicity in rat offspring after low dose exposure to a mixture of endocrine disrupting pesticides. *Reprod. Toxicol.* 2012; 34(2):237-50.
16. World Health Organization. Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors [Internet]. 2002. [acesso em 10 nov. 2012]. Disponível em: [http://www.who.int/ipcs/publications/new\\_issues/endocrine\\_disruptors/en/](http://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/).
17. Kavlock RJ, Daston GP, DeRosa C, Fenner-Crisp P, Gray LE, Kaattari S, Lucier G, Luster M, Mac MJ, Maczka C, Miller R, Moore J, Rolland R, Scott G, Sheehan DM, Sinks T, Tilson HA. Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the U.S. EPA-sponsored workshop. *Environ Health Perspect.* 1996; 104 Suppl. 4:715-40.
18. Garry VV. Pesticides and children. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004; 198(2):152-63.
19. Mathur V, Bhatnagar P, Sharma RG, Acharya V, Sexana R. Breast cancer incidence and exposure to pesticides among women originating from Jaipur. *Environ Int.* 2002; 28(5):331-6.
20. Mills PK, Yang R. Breast cancer risk in Hispanic agricultural workers in California. *Int J Occup Environ Health.* 2005; 11(2):123-31.
21. Bradlow HL, Davis DL, Lin G, Sepkovic D, Tiwari R. Effects of pesticides on the ratio of 16 alpha/2-hydroxyestrone: a biologic marker of breast cancer risk. *Environ Health Perspect.* 1995; 103 Suppl. 7:147-150.
22. Fucic, A, Gamulin M, Ferencic Z, Katic J, Von Krauss MK, Bartonova A, Merlo DF. Environmental exposure to xenoestrogens and oestrogen related cancers: reproductive system, breast, lung, kidney, pancreas, and brain. *Environmental Health.* 2012; 11 Suppl. 1:S8.
23. Duntas LH. Environmental factors and thyroid autoimmunity. *Ann. Endocrinol.* 2011; 72(2):108-13.
24. Fukuyama T, Kosaka T, Tajima Y, Ueda H, Hayashi K, Shutoh Y, Harada T. Prior exposure to organophosphorus and organochlorine pesticides increases the allergic potential of environmental chemical allergens in a local lymph node assay. *Toxicol. Lett.* 2010; 199(3):347-56.
25. Burek CL, Talor MV. Environmental triggers of autoimmune thyroiditis. *J. Autoimmun.* 2009; 33(3-4):183-9.
26. Hermanowicz, A; Kossman, S. Neutrophil function and infectious disease in workers occupationally exposed to phosphoorganic pesticides: role of mononuclear-derived chemotactic factor for neutrophils. *Clin Immunol Pathol.* 1984; 33(1):13-22.
27. Cabello G, Valenzuela M, Vilaza A, Duran V, Rudolph I, Hrepic N, Calaf G. A rat mammary tumor model induced by the organophosphorous pesticides paratión and malatión, possibly through acetylcholinesterase inhibition. *Environ. Health. Persp.* 2001; 109(5):471-479.
28. Barnett JB, Gandy J. Effect of acute propanil exposure on the immune response of C57Bl/6 mice. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1989; 12(4):757-764.
29. Barnett JB, Gandy J, Wilbourn D, Theus SA. Comparison of the immunotoxicity of propanil and its metabolite, 3,4-dichloroaniline, in C57Bl/6 mice. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1992; 18(4):628-631.
30. Blakley BR. Effect of roundup and tordon 202C herbicides on antibody production in mice. *Vet. Hum. Toxicol.* 1997; 39(4):204-206.
31. 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. *Toxicol. Sci.* 2005; 87(1):123-33.
32. Selgrade, M.K. Use of immunotoxicity data in health risk assessments: uncertainties and research to improve the process. *Toxicology.* 1999; 133(1):59-72.
33. Schaalán MF, Abdelraouf SM, Mohamed WA, Hassanein FS. Correlation between maternal milk and infant serum levels of chlorinated pesticides (CP) and the impact of elevated CP on bleeding tendency and immune status in some infants in Egypt. *J. Immunotoxicol.* 2012; 9(1):15-24.



34. Casale GP et al. Inhibition of Interleukin 2 Driven Proliferation of Mouse CTLL2 Cells, By Selected Carbamate and Organophosphate Insecticides and Conengers of Carbaryl. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*. 1993; 15(2-3):199-215.
35. Rehman H, Mohan A, Tabassum H, Ahmad F, Rahman S, Parvez S, Raisuddin S. Deltamethrin Increases candida albicans infection susceptibility in mice. *Scand. J. Immunol*. 2011; 73(5):459-64.
36. Fukuyama T, Tajima Y, Hayashi K, Ueda H, Kosaka T. Prior or coinstantaneous oral exposure to environmental immunosuppressive agents aggravates mite allergen-induced atopic dermatitis-like immunoreaction in NC/Nga mice. *Toxicology*. 2011; 289(2-3):132-40.
37. Crittenden PL, Carr R, Pruettt SB. Immunotoxicological assessment of methyl parathion in female B6C3F1 mice. *Toxicol. Environ. Health A*. 1998; 54(1):1-20.
38. Kannan, K. et al. Evidence for the induction of apoptosis by endossulfam in a human T-cell leukemic line. *Mol. Cell. Biochem*. 2000;205(1-2):53-66.
39. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, section 4: health effects. [acesso em 24 de novembro de 2012]. Disponível em: [http://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-4-health-effects\\_20745788](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-4-health-effects_20745788).
40. U.S.Environmental Protection Agency. OCSPH harmonized test guidelines: series 870 - health effects test guidelines [Internet]. [2012]. [acesso em 10 nov. 2012]. Disponível em: [http://www.epa.gov/ocspp/pubs/frs/publications/Test\\_Guidelines/series870.htm](http://www.epa.gov/ocspp/pubs/frs/publications/Test_Guidelines/series870.htm)
41. United States Environmental Protection Agency. EPA 712-C-98-351: health effects test guidelines. OPPTS 870.7800 Immunotoxicity. Washington, 1998.
42. Ilsi'S Organizational Structure. Washington: ILSI; 2009. [acesso em 02 dez. 2012]. Disponível em: [http://www.ilsi.org/Documents/Organizational%20Structure%20\(2008\).pdf](http://www.ilsi.org/Documents/Organizational%20Structure%20(2008).pdf).
43. OECD. Brazil: joins OECD agreement on mutual acceptance of chemical safety data. 2012b. [acesso em 10 nov. 2012]. Disponível em: <http://www.oecd.org/newsroom/braziljoinsocedagreementonmutualacceptanceofchemicalsafetydata.htm>.
44. Mitchell KA, Lawrence BP. T cell receptor transgenic mice provide novel insights into understanding cellular targets of TCDD: suppression of antibody production, but not the response of CD8(+) T cells, during infection with influenza virus. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2003; 192(3):275-86.
45. Vorderstrasse BA, Cundiff JA, Lawrence BP. A dose-response study of the effects of prenatal and lactational exposure to TCDD on the immune response to influenza a virus. *J. Toxicol. Environ. Health A*. 2006; 69(6):445-63.
46. Kioussis D, Pachnis V. Immune and nervous systems: more than just a superficial similarity? *Immunity*. 2009; 31(5):705-10.
47. Blalock, JE; Smith, EM. A complete loop between the immune and neuroendocrine system. *Fed. Proc*. 1985; 44:108-111.
48. Blalock JE. A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems. *Physiol. Rev*. 1989; 69(1):1-32.
49. Gordon J. Neuro-immuno-endocrine considerations for cancer development and therapeutics. *Seminars in Cancer Biology*. 2008; 18(3):149.
50. Cuff CF, Zhao W, Nukui T, Schafer R, Barnett JB. 3,4-Dichloropropionilide-induced atrophy of the thymus: Mechanisms of toxicity and recovery. *Fundam. Appl. Toxicol*. 1996; 33(1):83-90.
51. De La Rosa P, Barnett JB, Schafer R. Characterization of thymic atrophy and the mechanism of thymocyte depletion after in vivo exposure to a mixture of herbicides. *J. Toxicol. Environ. Health A*. 2005; 68(2):81-98.
52. International Programme on Chemical Safety. Guidance for immunotoxicity risk assessment for chemicals. Geneva: WHO, 2012.
53. Luster MI, Johnson VJ, Yucesoy B, Simeonova PP. Biomarkers to assess potential developmental immunotoxicity in children. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2005; 206(2):229-36.
54. VAN LOVEREN H, VAN AMSTERDAM JGC, VANDEBRIEL RJ, KIMMAN TG, RUMKE HC, STEERENBERG PS, VOS JG. Vaccine-induced antibody responses as parameters of the influence of endogenous and environmental factors. *Environmental Health Perspectives*. 2001;109(8):757-764.
55. Jerschow E, Mcginn AP, De Vos G, Vernon N, Jariwala S, Hudes G, Rosenstreich D. Dichlorophenol-containing pesticides and allergies: results from the US National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2012; 109(6):420-5.
56. Fenaux JB, Gogal RM Jr, Ahmed SA. Ahmed SA. Diethylstilbestrol exposure during fetal development affects thymus: studies in fourteen-month-old mice. *J Reprod Immunol*. 2004; 64(1-2):75-90.
57. Yager EJ, Ahmed M, Lanzer K, Randall TD, Woodland DL, Blackman MA. Age-associated decline in T cell repertoire diversity leads to holes in the repertoire and impaired immunity to influenza virus. *J Exp Med*. 2008; 205(3):711-23.
58. Dietert RR. Commentary on hormetic dose-response relationships in immunology: occurrence, quantitative features of the dose response, mechanistic foundations, and clinical implications. *Crit Rev Toxicol*. 2005; 35(2-3):305-6.
59. International Dose-Response Society. Hormesis [Internet]. Amherst; 2007. [acessado em 02 dez. 2012]. Disponível em: <http://www.dose-response.org/low-dose/hormesis.htm>.
60. Gore AC. Developmental programming and endocrine disruptor effects on reproductive neuroendocrine systems. *Front Neuroendocrinol*. 2008; 29(3):358-74.
61. Viñas R, Jeng Y; Watson CS. Non-Genomic Effects of Xenoestrogen Mixtures. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2012; 9(8):2694-2714.



62. Kote P, Ravindra V, Chauhan RS, Kote P, Girish V. Use of avian lymphocytes to detect toxicity: effects of a commonly utilized deltamethrin preparation. *J. Immunotoxicol.* 2006;3(2):101-9.
63. Ladics GS, Loveless SE. Commentary on hormetic dose-response relationships in immunology: occurrence, quantitative features of the dose response, mechanistic foundations, and clinical implications. *Crit Rev Toxicol.* 2005;35(2-3):303-304.
64. Guidance Document for Health Assessments. Berlin: BfR, 2002.
65. Paumgartten FJR. The Brazilian hazard-based cut-off criteria for pesticide registration: a critical appraisal. *VISA em Debate.* 2013; 1(1):3-11.
66. EFSA. Opinion of the Scientific Panel on Plant Protection products and their Residues to evaluate the suitability of existing methodologies and, if appropriate, the identification of new approaches to assess cumulative and synergistic risks from pesticides to human health with a view to set MRLs for those pesticides in the frame of Regulation (EC) 396/2005. *EFSA Journal.* 2008; 704:1-84.
67. Richard S, Moslemi S, Sipahutar H, Benachour N, Seralini GE. Differential effects of glyphosate and roundup on human placental cells and aromatase. *Environ Health Perspect.* 2005; 113(6):716-20.
68. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Índice Monográfico. G 01 Glifosato [Internet]. Brasília; 2010. [acesso em 10 nov 2012]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/6e400500474594899c26dc3fbc4c6735/G01.pdf?MOD=AJPERES>.
69. Clair E, Mesnage R, Travert C, Seralini GE. A glyphosate-based herbicide induces necrosis and apoptosis in mature rat testicular cells in vitro, and testosterone decrease at lower levels. *Toxicol In Vitro.* 2012; 26(2):269-79.
70. Gasnier C, Dumont C, Benachour N, Clair E, Chagnon MC, Seralini GE. Glyphosate-based herbicides are toxic and endocrine disruptors in human cell lines. *Toxicology.* 2009; 262(3):184-91.
71. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador. Coordenação Geral de Vigilância em Saúde Ambiental. Reunião anual do Vigiagua: plano de monitoramento de agrotóxicos na água para consumo humano. Brasília; 2012. [acesso em 07 jun. 2012]. Disponível em: <http://189.28.128.179:8080/pisast/saude-ambiental/vigiagua/programa-vigiagua/Reuniao%20anual%20-%20Plano%20de%20Monitoramento%20Agrotoxicos.pdf>.
72. Machado PAL. Direito ambiental brasileiro. 21. ed. São Paulo: Malheiros; 2013.
73. Lavado R, Thibaut R, Raldúa D, Martín R, Porte C. First evidence of endocrine disruption in feral carp from the Ebro River. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004; 196(2):247-57.
74. Reeder AL, Ruiz MO, Pessier A, Brown LE, Levengood JM, Phillips CA, Wheeler MB, Warner RE, Beasley VR. Intersexuality and the cricket frog decline: historic and geographic trends. *Environ Health Perspect.* 2005; 113(3):261-5.
75. Ottaviani E, Malagoli D, Franceschi C. Common evolutionary origin of the immune and neuroendocrine systems: from morphological and functional evidence to in silico approaches. *Trends Immunol.* 2007; 28(11):497-502.

Data de recebimento: 10/12/2012

Data de aceite: 6/5/2012