



ECOTOX – Brazil

*J. Braz. Soc. Ecotoxicol.*, v. 4, n. 1-3, 2009, 87-94  
doi: 10.5132/jbse.2009.01.012

**JBSE**

Review

## Uso de Misturas de Agrotóxicos na Agricultura e Suas Implicações Toxicológicas na Saúde

V. L. S. S. DE CASTRO\*

Embrapa Meio Ambiente, Laboratório de Ecotoxicologia e Biossegurança,  
Rodovia SP 340, km 127,5, Jaguariúna, SP, CEP 13820-000

(Received May 23, 2008; Accepted July 03, 2009)

### RESUMO

O uso de mistura de agrotóxicos constitui prática relativamente comum na agricultura. A saúde humana pode ser afetada pelos agrotóxicos diretamente ou através do contato com produtos e/ou ambientes por estes contaminados – e, indiretamente, através da contaminação da biota de áreas próximas a plantações. A exposição concomitante a mais de um agrotóxico, como os herbicida sulfentrazone e atrazina ou os fungicida triazóis e estrobilurinas; pode ocasionar toxicidade reprodutiva e/ou no desenvolvimento dos organismos expostos por possuírem potencial de interferirem no sistema endócrino como verificado experimentalmente. A exposição a vários agrotóxicos concomitantemente pode também afetar a saúde de trabalhadores rurais. Desta forma, é importante determinar as concentrações de misturas de agrotóxicos que causam efeitos prejudiciais em espécies não-alvo. Este quadro mostra a necessidade de realizar estudos experimentais relacionados à exposição conjunta de agrotóxicos e aprimorar a sua metodologia. Tais metodologias poderiam prever as condições sob as quais as interações têm probabilidade de ocorrer. A compreensão do conceito de toxicidade de misturas e o desenvolvimento da capacidade para calcular quantitativamente a toxicidade das mesmas podem ser ferramentas úteis para se determinar as vantagens e desvantagens do uso de misturas. Há, portanto, necessidade de construir uma agricultura que considere os aspectos sociais, econômicos e ambientais.

*Palavras-chave:* mistura de agrotóxicos, desenvolvimento, reprodução, exposição, fungicida, herbicida, interferentes endócrinos.

### ABSTRACT

#### **Agricultural pesticides mixtures use and its toxicological implications in health**

The use of pesticides mixtures is relatively a common practice in agriculture. The human health may be affected by pesticides directly, through environmental contamination or rural areas proximity. Exposure to pesticides mixtures, like herbicides as sulfentrazone and atrazine or fungicides as triazole and estrobilurin, may cause reproductive toxicity and/or damage on the animal development of the exposed organisms since they have potential as endocrine disruptors. This exposure may also cause health damage on rural workers. In this way, it is important to establish the pesticides mixtures levels that are able to cause harmful effects on non-target organisms. These facts show the necessity of experimental studies related to concomitant pesticide exposure and ameliorate its methodology. These methodologies may predict the conditions under which the interactions may occur. The comprehension of the mixtures definition and the development of its estimative may be useful tools to determine the pesticide mixture use, advantages and disadvantages. Therefore, there is the necessity of building an agriculture that considers social, economic and environmental aspects.

*Keywords:* pesticide mixtures, development, reproduction, exposure, fungicide, herbicide, endocrine disruptors.

\* Corresponding author: Vera Lúcia Scherholz Salgado de Castro, e-mail: castro@cnpmembrapa.br

## INTRODUÇÃO

O Brasil, por muito tempo, foi considerado um País agrícola. A adoção de um novo padrão tecnológico a partir da Revolução Verde ocasionou no Brasil a implantação de sistemas monoculturais com uso intensivo de fertilizantes e agrotóxicos, mas sem haver alteração simultânea na estrutura fundiária (Romeiro, 1998). Em consequência, em algumas áreas o uso e a ocupação de áreas agriculturáveis vêm ocorrendo de forma desordenada e acelerada, sem a devida preocupação ambiental. O uso de agrotóxicos é elevado em sistemas de produção intensivos, o que pode levar ao aumento das concentrações residuais e da deriva de agrotóxicos ocorridas durante o processo de aplicação dos produtos (Waissmann, 2002). Acrescem-se à questão ambiental os problemas por vezes detectados relativos aos custos sociais do trabalho agrícola (Araújo *et al.*, 2007; Eckerman *et al.*, 2007). Nesse processo, muitas substâncias químicas são utilizadas enquanto insumos uma vez que o Brasil apresenta um dos maiores mercados na área de fitossanidade (Faria *et al.*, 2007; Ferreira *et al.*, 2007).

Destaque-se neste quadro que o mercado de agrotóxicos em 2006 apresentou desempenho diferenciado para diversos cultivos como o caso da cana-de-açúcar, com acréscimo de 36,3% no valor das vendas; do feijão (19,6%) e da fruticultura (4,3%) além do reflorestamento (15,0%). Em contrapartida, vendas em decréscimo foram notadas para algodão, amendoim, banana, fumo, milho, trigo e uva segundo o Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Defesa Agrícola (SINDAG). A cultura da soja é a principal consumidora desses produtos no Brasil, tendo sido responsável, em 2006, por 38,5% do valor total das vendas. Em segundo lugar, aparece a cana-de-açúcar (12,6%), seguida de algodão herbáceo (10,3%), milho (7,5%), café (4,9%) e citros (4,2%). Em 2008, as vendas desses produtos de janeiro a outubro, comparadas ao mesmo período de 2007, apresentaram um crescimento acumulado de 31%, totalizando um mercado de R\$ 10.246 milhões. O crescimento ocorreu nos mercados de soja, milho, algodão, trigo, feijão, batata, tomate e pastagem.

Em relação à soja, por exemplo, o controle químico com pulverizações de fungicidas triazóis e estrobilurinas é, até o momento, o principal método de controle para a ferrugem da soja. A resistência dos patógenos fúngicos aos fungicidas tornou-se um importante problema desde os anos 70 devido ao amplo uso de fungicidas sistêmicos.

Embora a pesquisa e a assistência técnica venham atuando de forma efetiva, a ocorrência cada vez mais precoce da doença na lavoura, atingindo vários estádios vegetativos das plantas têm sido motivo de preocupação, pois pode gerar o aumento no número de pulverizações de fungicida.

As misturas de princípios ativos das classes das estrobilurinas e dos triazóis encontram-se entre os fungicidas mais vendidos atualmente. O uso de misturas de fungicidas pode ser empregue para várias culturas a exemplo do trigo, como os fungicidas triazóis (ciproconazole, epoxiconazole e tebuconazole) e estrobilurinas, que tem diferentes apresentações comerciais (Reis *et al.*, 2007).

Combinações destes fungicidas também são usadas em soja (Barros *et al.*, 2005) e arroz (Dallagnol *et al.*, 2006). O uso em conjunto desses fungicidas melhora o controle e neutraliza os problemas de desenvolvimento de resistência dos fungos.

A contaminação ambiental por agrotóxicos que pode ocorrer nessas situações causa efeitos negativos aos recursos naturais, à saúde humana, além de trazer problemas para a exploração agrícola; fato que leva a preocupação quanto seu impacto na saúde humana e na qualidade ambiental já que muitos grupos populacionais estão expostos a esses produtos (Araújo *et al.*, 2007; Eckerman *et al.*, 2007). Mesmo insumos mais modernos, como os fungicidas triazóis e estrobilurinas, podem apresentar efeitos ambientais prejudiciais aos organismos não-alvo como os mamíferos na dependência de fatores como o emprego ou não das boas práticas agrícolas, a dose e a frequência de exposição, absorção e taxa de eliminação do composto pelo organismo não-alvo (Rockett *et al.*, 2006; Goetz *et al.*, 2007; Turesson *et al.*, 2007).

### *Uso de misturas de agrotóxicos e avaliação da exposição*

O uso de mistura de três a cinco agrotóxicos, por vezes, constitui prática relativamente comum (Mattos *et al.*, 2002). O emprego de misturas é relatado como vantajoso em relação à aplicação de um único composto devido a: (a) aumento da eficiência contra os organismos alvo, (b) aumento da segurança para organismos não-alvo, (c) diminuição das quantidades aplicadas sem redução da eficiência e com quantidades menores de resíduos no meio ambiente, e, (d) custos reduzidos para o material de aplicação.

De acordo com a Aenda (2008), houve um intenso debate em torno da necessidade ou não da definição de testes obrigatórios para o registro para a mistura em tanque, uma vez que o agrônomo não poderia expedir a Receita Agronômica, pois essas misturas em tanque não estavam descritas nos rótulos ou bulas. Contudo, de acordo com a Associação, trata-se de uma prática internacional do agricultor. Nesse sentido, algumas culturas que apresentam grande vigor de crescimento de área foliar como, por exemplo, tomateiros e videiras estão sempre suscetíveis ao ataque de doenças por apresentarem tecidos tenros e jovens. Para controlar as doenças dessas culturas muitos agricultores realizam duas a três aplicações semanais de agrotóxicos. Portanto, a mistura de agrotóxicos não ocorre somente no tanque do pulverizador, mas também no corpo do aplicador e nos resíduos que podem estar presentes nos alimentos.

Este quadro mostra a necessidade de realizar estudos relacionados à administração de agrotóxicos em conjunto, pois sua utilização raramente é realizada individualmente nas lavouras (Mattos *et al.*, 2002). Contudo, as misturas de agrotóxicos podem ser tóxicas para várias espécies não-alvo, como organismos aquáticos e mamíferos (Tallarida, 2001; Castro e Chiorato, 2007). Consequentemente, determinar concentrações de misturas que causam efeitos não desejáveis em espécies não-alvo é um desafio para a pesquisa (Costa *et al.*, 2004; Cory-Slechta, 2005; Needham *et al.*, 2005).

Em relação ao conceito de toxicidade de misturas, esta nem sempre é resultante da soma das atividades tóxicas dos compostos (Jin-Clark *et al.*, 2002; Denton *et al.*, 2003). A literatura conta com trabalhos que demonstram efeitos provocados por interações entre contaminantes sobre comunidades da biota. Assim a aditividade refere-se a dois agentes químicos que atuam independentemente sobre o mesmo sistema biológico de tal maneira que o efeito resultante é aditivo, ou a soma dos efeitos. O sinergismo é definido como uma interação entre os agentes tóxicos que produz um efeito maior que o esperado em relação às ações individuais, ou seja, maior que o efeito aditivo. Contrariamente a isto, agentes antagonistas reduzem o efeito, ou seja, produzem um efeito menor que o aditivo (Lehninger *et al.*, 2007).

Um exemplo são as interações que ocorrem nas enzimas e que acarretam aumento ou diminuição da velocidade de biotransformação de uma ou mais substâncias às quais o organismo está exposto concomitantemente (Lehninger *et al.*, 2007). Os agrotóxicos, após sofrerem oxidação inicial por enzimas da fase I, são submetidos a reações de conjugação catalisadas por enzimas da fase II. As interações toxicocinéticas são decorrentes da alteração de absorção, distribuição ou eliminação de agrotóxicos enquanto que as alterações toxicodinâmicas se dão nos receptores ou em estruturas intimamente associadas a eles. As interações que ocorrem enzimaticamente levam a aumento ou diminuição da velocidade de biotransformação de uma ou mais substâncias às quais o organismo estiver exposto concomitantemente. A atividade destas enzimas pode ser utilizada como bioindicador já que este último compreende toda substância ou seu produto de biotransformação ou qualquer alteração bioquímica precoce cuja determinação possa ser realizada nos fluidos biológicos, tecidos ou ar exalado.

De forma geral, têm sido privilegiados estudos de misturas de compostos com mesmo mecanismo de ação e/ou mesma classe química como os inseticidas organofosforados (Moser *et al.*, 2006) e PCBs (Simon *et al.*, 2007). Entre os recentes estudos a respeito dos efeitos da exposição a misturas de agrotóxicos, em uma avaliação voltada para os possíveis riscos à saúde, podem-se citar a aplicação de métodos estatísticos como os que avaliam a aditividade de componentes da mistura relacionados quimicamente e com mecanismo de ação similar. Esses métodos foram desenvolvidos a fim de acomodar aspectos práticos de misturas binárias e terciárias e refletem as toxicidades associadas a proporções relativas dos componentes da mistura (Cory-Slechta, 2005).

Portanto, os modelos usados atualmente para o estudo do efeito de misturas de agrotóxicos se baseiam na análise da resposta lançando mão de cálculos estatísticos (Andersen e Dennison, 2004; Cory-Slechta, 2005). Porém, tais modelos não avaliam adequadamente possíveis efeitos não aditivos da interação. Apesar de, a princípio, supor-se que o efeito aditivo dos compostos ocorreria devido à exposição daqueles com mecanismo de ação igual ou semelhante, é também preciso levar em consideração em seu estudo o fato de que a metabolização pelo organismo de muitos deles ainda não é completamente conhecida. Possíveis interações entre os compostos podem

ocorrer também na fase cinética (absorção, distribuição, metabolização e excreção) ou na fase dinâmica (efeitos do composto no receptor, alvo celular, etc.) (Groten *et al.*, 2004). O aprimoramento desses modelos é então um importante passo para o futuro.

Os modelos toxicocinéticos e toxicodinâmicos para o estudo dos efeitos decorrentes das misturas tornam-se, então, importantes ferramentas para prever as condições sob as quais as interações têm probabilidade de ocorrer além de modificar o pressuposto da aditividade e permitir o cálculo das doses limites de interação com maior acuro. Os ensaios conduzidos para a avaliação de risco devem ser realizados não somente com compostos que possuem mecanismos de ação similares, mas também que alterem um determinado alvo biológico como a feminilização de organismos em desenvolvimento. Este último exemplo insere desafios para que a avaliação de risco foque mais a cinética dos agrotóxicos do que somente a biologia da resposta (Andersen & Dennison, 2004).

### ***Riscos em períodos críticos reprodutivos e de desenvolvimento de organismos***

Os riscos devido a perturbações ambientais são de difícil predição devido à complexidade, interações e variabilidade dos ecossistemas e seus organismos; pois uma mesma perturbação pode levar a diversas respostas dependendo de várias condições ambientais intercorrentes. Os riscos da contaminação estão intimamente relacionados às formas através das quais estas populações se relacionam com os perigos existentes, processos estes fortemente viesados por determinantes de ordens social, cultural e econômica. O conhecimento destes determinantes é essencial ao entendimento do problema (Peres *et al.*, 2006).

Em geral, a agricultura é um ciclo familiar nas pequenas comunidades agrícolas com intensa participação dos membros no processo de plantio, adubagem até o combate às pragas e colheita. Assim, as mulheres grávidas acabam por também se expor durante o período gestacional (Araújo *et al.*, 2007). Os fatores socioeconômicos podem afetar a exposição aos agrotóxicos como: presença de agrotóxicos estocados na proximidade da moradia; proximidade de algumas residências à área de trabalho; manuseio doméstico da lavagem de roupas utilizadas na aplicação e divisão social do trabalho, que destina às mulheres pequenas tarefas, como a aplicação manual de produtos químicos. A esse respeito, uma vez que o trabalho agrícola feminino e/ou infantil é importante na produção de alimentos principalmente nos países em desenvolvimento; a exposição maternal ambiental e/ou ocupacional pode levar a contaminação de crianças e mesmo de recém-nascidos (Dinham e Sapna Malik, 2003). As consequências da exposição durante a fase de desenvolvimento são fontes de preocupação, porque os organismos jovens são geralmente mais suscetíveis ao efeito desses produtos devido a diferenças na fisiologia durante as diferentes fases da vida (Cohen-Hubal *et al.*, 2000). Nesse sentido, pode-se citar a enzima paroxonase que não é produzida nos mesmos níveis de um adulto até os 2 anos de idade; o que torna as crianças dessa faixa etária especialmente vulneráveis aos inseticidas organofosforados (Chen *et al.*, 2003).

Dados experimentais mostram que durante a prenhez podem ocorrer prejuízos no desenvolvimento embrionário como prejuízos no ganho de peso corporal e na maturação de sistemas fisiológicos como neurotransmissão, deficiências anatômicas, etc. Os indicadores biológicos utilizados para o estudo de produtos com potencial de efeitos a nível endócrino devem avaliar não somente efeitos na reprodução de fêmeas e machos, mas também prever os efeitos nos filhotes e na sobrevivência pós-natal (Dent, 2007).

Há trabalhos na literatura indicando efeitos decorrentes da exposição à mistura de agrotóxicos em organismos aquáticos e em mamíferos, com relatos de estudos reprodutivos e do desenvolvimento animal (McCarty & Borgert, 2006) e de promoção de efeito antiandrogênico (Birkhøj *et al.*, 2004). Além dos dados com animais de laboratório, foi ainda observada uma queda na concentração espermática em homens com alta prevalência de exposição a inseticidas organofosforados e piretróides (Perry *et al.*, 2007). De forma análoga em outros organismos não-alvo, a exposição à mistura de metais presentes na água pode provocar efeitos prejudiciais em parâmetros reprodutivos de ratos machos (Jadhav *et al.*, 2007).

Nesse sentido, sabe-se que a exposição a alguns agrotóxicos atua afetando os processos hormonais e reprodutivos, tornando-se os produtos em interferentes endócrinos. Interferentes endócrinos são agentes e substâncias químicas que promovem alterações no sistema endócrino. Muitas destas substâncias são persistentes no meio ambiente, acumulam-se no solo e no sedimento de rios, são facilmente transportadas a longas distâncias pela atmosfera de suas fontes (Waissmann, 2002).

Em consequência, numerosos agrotóxicos figuram entre as substâncias químicas capazes de alterar o sistema endócrino, já que a diferenciação e desenvolvimento do sistema reprodutivo são dependentes da ação de hormônios. O sistema endócrino seja de vertebrados ou invertebrados é formado por glândulas que secretam hormônios. Apesar do entendimento e conhecimento das ações e efeitos dos interferentes serem incompletos, sabe-se que estes podem manifestar seus efeitos em cada um dos estágios da dinâmica hormonal (produção de hormônios, ligação aos receptores, ação hormonal, biotransformação e excreção); atuando nos sítios receptores e no conjunto de enzimas associado ao ciclo hormonal, interferindo nos mecanismos de retroalimentação e nas interconexões com os sistemas nervoso e imunológico. Assim sendo, contaminantes com potencial de afetar o sistema endócrino podem interferir na produção ou ação de hormônios comprometendo a identidade sexual, fertilidade ou comportamento (Castro *et al.*, 2007a).

Alterações durante períodos sensíveis ou críticos de desenvolvimento (como no desenvolvimento embrionário) podem gerar alterações importantes, as quais podem se manifestar em fases tardias do ciclo de vida ou mesmo serem translocadas às gerações posteriores (Reis Filho *et al.*, 2007). Na literatura, numerosos agrotóxicos figuram entre as substâncias químicas capazes de alterar o sistema endócrino, já que a diferenciação e desenvolvimento do sistema reprodutivo são dependentes da ação de hormônios (Dent, 2007).

A exposição a um ou mais de um agrotóxico concomitantemente durante a lactação pode também afetar o aparecimento

de alguns parâmetros do neurodesenvolvimento animal (Castro e Chiorato, 2007). Existem também evidências de que a excreção do agrotóxico pelo leite pode alterar o desenvolvimento pós-natal, de forma tal que algumas destas alterações possam perdurar até a idade adulta. Porém, além do leite materno, a ingestão de outras fontes pode também ocasionar problemas caso haja a presença de contaminantes.

Desta forma, podem ocorrer prejuízos devido a fatores de risco durante a fase reprodutiva e durante o desenvolvimento do organismo seja por exposição direta seja através da exposição materna a vários produtos simultaneamente. Assim, conclui-se que uma real proteção da saúde humana requer a incorporação metodológica do impacto de misturas de poluentes e de fatores modificadores na avaliação de risco (Cory-Slechta, 2005).

### ***Problemas de saúde decorrentes da exposição em trabalhadores rurais***

A exposição aos agrotóxicos destaca-se entre os vários riscos ocupacionais por se relacionarem as intoxicações agudas, doenças crônicas e problemas reprodutivos. As publicações mais recentes da Organização Internacional do Trabalho/Organização Mundial da Saúde (OIT/OMS) estimam que, entre trabalhadores de países em desenvolvimento, os agrotóxicos causam anualmente 70 mil intoxicações agudas e crônicas que evoluem para óbito. Entre estas, foram verificados pelo menos 7 milhões de doenças agudas e crônicas não-fatais, devido aos agrotóxicos, atentando-se para os elevados custos para a saúde humana e ambiental na agricultura. Por exemplo, foram observados alguns casos de trabalhadores expostos ao piraclostrobin que apresentaram irritação ocular, problemas respiratórios e cutâneos em parte talvez por irritação das mucosas (Gergely *et al.*, 2008). Porém, as lacunas ainda são grandes.

A imensa dificuldade de estudar os efeitos relacionados à exposição ocorre tanto pela dificuldade de caracterizar a exposição propriamente dita, quanto pela dificuldade de obter informações sobre o efeito na saúde ambiental. Embora a pesquisa brasileira a respeito do impacto do uso de agrotóxicos sobre a saúde humana tenha crescido nos últimos anos, ainda é insuficiente para conhecer a extensão da carga química de exposição ocupacional e a dimensão dos danos à saúde, decorrentes do uso intensivo de agrotóxicos. Um dos problemas apontados é a falta de informações sobre o consumo de agrotóxicos e a insuficiência dos dados sobre intoxicações por estes produtos. A relevância do tema é destacada ao se considerar a dimensão e a diversidade dos grupos expostos: os trabalhadores da agropecuária, saúde pública (controle de vetores), empresas desinsetizadoras, indústrias de agrotóxicos e do transporte e comércio de produtos agropecuários (Faria *et al.*, 2007).

A exposição a diversos agrotóxicos concomitantemente pode condicionar severidade a vários problemas relativos à saúde. O uso desses compostos pode então constituir-se em um problema de saúde pública. Em regiões rurais argentinas, foi identificado maior risco à população quanto à ocorrência de câncer hormônio dependente, entre os quais se destacam o de testículo e de ovário, seguido do de próstata e mama. Estas ocorrências podem ser devidas ao uso passado de agrotóxicos

clorados com ação a nível hormonal além de outros fatores como a presença de arsênio e nitritos que poderiam existir em maior quantidade nas áreas avaliadas (Oliva *et al.*, 2008).

A região de Passo Fundo no Planalto Médio do Rio Grande do Sul, por sua vez, caracteriza-se pela produção de grãos (trigo, soja), nas quais grandes quantidades de agrotóxicos (fungicidas, inseticidas e herbicidas) são utilizadas. A avaliação da atividade genotóxica em seres humanos, através da técnica de micronúcleos, revelou números significativamente mais elevados de micronúcleos em expostos do que em não expostos (Pacheco & Hackel, 2002). Já em um estudo transversal realizado em uma comunidade agrícola localizada em Nova Friburgo, RJ, os protocolos empregados (questionário ocupacional, coleta de amostras biológicas para exame toxicológico e avaliação clínica – geral e neurológica) apontam a ocorrência de episódios recorrentes de sobre-exposição múltipla, a elevadas concentrações de diversos produtos químicos, com grave prejuízo para as funções vitais desses trabalhadores. No caso de adolescentes residentes de área rural na região serrana do Rio de Janeiro foram observados efeitos decorrentes da exposição aos agrotóxicos como alterações motoras e de atenção, principalmente na faixa de 10-11 anos (Eckerman *et al.*, 2007). Estes dados demonstram a importância do monitoramento da múltipla exposição a agrotóxicos, uma cadeia de eventos de grande repercussão na saúde pública e no meio ambiente (Araújo *et al.*, 2007). A dificuldade da investigação laboratorial em um contexto de tamanha complexidade química requer a utilização de todos os recursos existentes para investigar quadros de intoxicação (laboratoriais, avaliações médicas, informações dos trabalhadores agrícolas e de técnicos da área), mesmo que resulte apenas em uma aproximação da realidade (Faria *et al.*, 2007).

Por outro lado, é comum alegar que os problemas provocados pelos agrotóxicos sejam decorrentes do uso inadequado desses produtos, pois a rigidez e evolução da legislação e do sistema de registro garantiriam que os produtos colocados à disposição do usuário seriam seguros se fossem bem utilizados. Contudo, é importante que as análises periódicas de caráter geral sobre os agrotóxicos registrados sejam realizadas com frequência por entidades de pesquisa e pelos próprios órgãos de controle; o que forneceria subsídios para o aprimoramento da legislação e para o desenvolvimento de uma política de registro e de controle dessas substâncias que visasse atender aos anseios da sociedade por maior controle dos agentes e das condições que degradam a saúde e o ambiente (Garcia Garcia *et al.*, 2005).

Além dessa questão, quando um composto é submetido a registro, o requerente deve apresentar os resultados dos testes exigidos pela legislação. Por sua vez, a legislação internacional nem sempre cobre aquelas avaliações consideradas como de risco desprezível. Assim, por exemplo, é considerado negligenciável o risco de exposição por resíduos nos equipamentos de proteção do trabalhador e de aspersão do produto. Esta consideração leva por sua vez a menor higienização dos equipamentos pela menor percepção do risco por parte dos trabalhadores, o que pode aumentar o potencial de exposição dérmica e facilitar a subsequente ingestão do produto (Ramwell *et al.*, 2006).

### ***Exemplos de efeitos de agrotóxicos usados concomitantemente em parâmetros reprodutivos e no desenvolvimento animal***

#### **Fungicidas**

A resistência dos patógenos fúngicos aos fungicidas tornou-se um importante problema desde os anos 1970 devido ao amplo uso de fungicidas sistêmicos. O uso de misturas de fungicidas é recomendado para várias culturas a exemplo do trigo, soja e arroz. Entre os fungicidas mais vendidos atualmente, destacam-se as misturas de princípios ativos pertencentes às classes das estrobirulinas que inibem a respiração mitocondrial de fungos e de outros eucariotos (Töfoli *et al.*, 2003) e os fungicidas triazois que provocam a ruptura da parede celular pela inibição do complexo P450; o qual está também presente entre os animais onde desempenha passo crítico na síntese de esteróides (Goetz *et al.*, 2007).

Os fungicidas triazois podem ser definidos como compostos modernos de amplo uso e menor persistência ambiental, com meia-vida e bioacumulação menores que seus antecessores. Entretanto, pouco se sabe a respeito da ecotoxicidade desses compostos e seus possíveis efeitos nos ecossistemas; devido em parte à dificuldade de identificação de seus numerosos produtos de biotransformação. Já em relação à ecotoxicidade das estrobilurinas, quase nada é conhecido.

O modo de ação dos fungicidas triazois envolve a ruptura da parede e membrana celular do fungo pela inibição da lanosterol-14a-demethylase (CYP51). A CYP51 está presente entre as plantas, fungos e animais. Nos animais desempenha passo crítico na síntese do colesterol e na biosíntese de esteróides. As CYPs são enzimas da fase 1 que facilitam a eliminação de tóxicos e são necessárias para a síntese e catabolismo de esteróides, vitamina D e outros compostos. Além dessas ações, os triazois também modulam a expressão gênica e a atividade enzimática do citocromo P450 (CYP) e outras enzimas metabólicas no fígado e outros tecidos de mamíferos. Os efeitos ocasionados por estes fungicidas indicam que um dos principais mecanismos para os efeitos no sistema endócrino envolve a alteração da enzima CYP17 envolvida na síntese de hormônios esteróides (Taxvig *et al.*, 2007). Por exemplo, o propiconazole induz a CYP1A2 no fígado de rato e as isoformas das CYP2B e CYP3A no fígado de camundongos (Goetz *et al.*, 2007).

Os fungicidas triazois têm sido descritos como interferentes endócrinos. Eles inibem a enzima aromatase, que catalisa a conversão de andrógeno em estrógeno (Hinfray *et al.*, 2006). Em vertebrados a aromatase está presente no cérebro e o *imprinting* perinatal é governado por hormônios esteróides no órgão em desenvolvimento. Durante o desenvolvimento, a formação local de estrógeno em determinadas regiões cerebrais atua no mecanismo de ação dos esteróides sexuais em sua ação neuroendócrina central; influenciando a diferenciação cerebral, a regulação do controle gonadotrófico e o comportamento. Consequentemente, ele pode promover alterações neurocomportamentais e reprodutivas (Kinnberg *et al.*, 2007).

Os triazois podem levar a toxicidade reprodutiva em machos (Goetz *et al.*, 2007) e em fêmeas (Rockett *et al.*, 2006).

A toxicidade reprodutiva do propiconazole foi avaliada por diferentes parâmetros experimentais como a medida da distância anogenital, peso corporal e dos órgãos reprodutivos, níveis hormonais, idade de ocorrência da separação do prepúcio, morfologia e motilidade dos espermatozoides além da fertilidade e fecundidade (Goetz *et al.*, 2007). Os efeitos reprodutivos observados em animais devem-se provavelmente a alterações relacionadas à testosterona. O desenvolvimento reprodutivo de fêmeas também é afetado de forma importante pelo propiconazole após exposição a partir do sexto dia da prenhez até a idade adulta (Rockett *et al.*, 2006). O tebuconazole administrado a ratas prenhes em doses de até 60 mg.kg<sup>-1</sup> por via oral do décimo quarto dia da prenhez até o sétimo dia de vida dos filhotes causou decréscimo na viabilidade e no peso dos filhotes com a maior dose. A exposição ao composto produziu ainda prejuízos neurocomportamentais e neuropatológicos nos ratos medidos através de bateria de testes funcionais e avaliações cognitivas (Moser *et al.*, 2001). O epoxiconazole pode produzir masculinização em filhotes fêmeas e efeitos fetotóxicos (Taxvig *et al.*, 2007).

## Herbicidas

A produção de cana-de-açúcar no Brasil ocupa aproximadamente 6 milhões de hectares. No Brasil, a maioria das lavouras de cana-de-açúcar é destinada à produção de açúcar (8.500.000 t/ano) e álcool (14 bilhões de litros/ano) (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2003). Na cultura da cana-de-açúcar podem ser aplicados vários herbicidas. A exposição concomitante a mais de um herbicida como a sulfentrazona e a atrazina pode ocasionar um possível aumento da toxicidade reprodutiva, por possuírem potencial de interferirem no sistema endócrino.

A sulfentrazona (F6285) é um herbicida da família das triazolinonas. A base Agrofite do MAPA classifica este herbicida como altamente persistente (Classe I) no meio ambiente, e altamente tóxico (Classe I) para organismos aquáticos (algas) e invertebrados estuarinos/marinhos. O uso deste composto em áreas onde os solos são permeáveis, particularmente, onde o lenço freático é pouco profundo, pode resultar em contaminação da água subterrânea. Contudo, os efeitos ecotóxicos da sulfentrazona sobre os organismos não-alvo e importantes bioindicadores aquáticos ainda não estão bem estabelecidos. Os dados disponibilizados estão descritos "Pesticide Fact Sheet" da United States Environmental Protection Agency (USEPA, 2003). Entretanto, as metodologias utilizadas para a geração dos resultados, a discussão dos mesmos e as conclusões dos estudos não são apresentadas.

De acordo com a agência americana (USEPA), a dose letal (DL<sub>50</sub>) aguda oral em ratos machos e fêmeas é maior que 2.855 mg.kg<sup>-1</sup>. Apesar do produto não possuir efeito carcinogênico ou genotóxico, sob algumas condições ele pode causar efeito tóxicos no desenvolvimento animal e na reprodução; sendo observados efeitos em doses que não causam toxicidade materna como decréscimo na viabilidade e no peso fetal além do aumento de má-formações esqueléticas. Estudos a respeito do desenvolvimento animal resultaram em um LOEL (*low observed effect level*) materno de 50,0 mg.kg.d<sup>-1</sup>. O NOEL (*no observed effect level*) materno é 25,0 mg.kg.d<sup>-1</sup>. A dose do LOEL é baseada no decréscimo do peso médio fetal e no

retardo no desenvolvimento do esqueleto como evidenciado pela diminuição do número de vértebras caudais e sítios de ossificação do metacarpo após a exposição ao herbicida (USEPA, 2003).

Em ratas expostas durante diferentes fases da prenhez, a sulfentrazona influenciou o desenvolvimento da habilidade motora e da força muscular associadas aos sistemas cognitivo e locomotor. Foi também observado atraso em alguns parâmetros do desenvolvimento dos filhotes, como na descida dos testículos. Os efeitos observados no aparecimento de alguns dos indicadores de desenvolvimento neurocomportamentais e físicos indicam uma possível toxicidade do produto (Castro *et al.*, 2007b).

A atrazina (2-cloro-4-(etilamino)-6-(isopropilamino)-s-triazina), herbicida pré e pós-emergente, é importante representante do grupo das triazinas. Tem sido utilizada no controle anual de plantas daninhas em grande variedade de culturas, incluindo as de milho, cana-de-açúcar, sorgo e pinus. Devido ao uso intenso, baixa reatividade e solubilidade, é comumente detectada no monitoramento de solos e águas subterrâneas. Seus resíduos e metabólitos podem ser encontrados nesses locais após longo tempo de aplicação, pois seu tempo de vida médio varia de 20 até mais de 100 dias; como também são encontrados em frutas e vegetais (Coutinho *et al.*, 2005). A atrazina é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal e após 72 horas, 65% é eliminado na urina e 15% permanece nos tecidos corporais principalmente nos fígados, rins e pulmões. De acordo com a USEPA (2001) o NOEL materno é de 5 mg.kg.dia<sup>-1</sup> e o LOAEL 25 mg.kg.dia<sup>-1</sup> baseado no consumo de alimento e ganho de peso. Já para o desenvolvimento dos filhotes o NOEL é de 25 mg.kg.dia<sup>-1</sup> e o LOEL de 100 mg.kg.dia<sup>-1</sup> com base em incidências de alterações ósseas.

A atrazina tem sido descrita como um interferente disruptor endócrino (Sanderson, 2006) por aumentar a atividade da aromatase e assim afetar a sinalização do estradiol (Roberge *et al.*, 2004) e possui potencial de alterar o sistema reprodutor em vários organismos não-alvo como mamíferos (Betancourt *et al.*, 2006). Além destes efeitos, no caso de exposição de trabalhadores, a atrazina pode ser considerada como toxicante dopaminérgica e potencialmente contribuinte como fator de risco para a doença de Parkinson e outras desordens neurológicas onde a modulação dopaminérgica seja afetada. Este efeito ocorre provavelmente pela inibição vesicular do neurotransmissor e/ou recaptação celular (Filipov *et al.*, 2007).

Em mamíferos, a exposição à atrazina resulta na supressão do GnRH diretamente no hipotálamo e conseqüentemente a supressão do hormônio luteinizante (LH) na ciclagem de ratas fêmeas adultas. A exposição a este herbicida em fêmeas lactantes resulta em alterações no desenvolvimento do neonato (Cooper *et al.*, 2000).

## Perspectivas

O processo de crescimento de uma região ocorre a partir de seu crescimento econômico e de sua capacidade de organização social aliada à preservação do ecossistema regional. Muitas vezes, a falta de informação em especial no que se refere à saúde e educação, resulta em um padrão de exploração do meio ambiente freqüentemente além da capacidade de suporte, causando impactos negativos sobre a biodiversidade e sobre os

recursos naturais. A busca de soluções para os problemas gerados pela interação ser humano – ambiente traz consigo não apenas uma complexidade intrínseca, mas também enfatiza aspectos subjetivos determinados por conjuntos de valores e interesses. O desenvolvimento sustentável tornou-se parte integrante de decisão política de saúde ambiental uma vez que o ambiente é essencial no plano da saúde da coletividade.

Em muitos casos, a combinação do respeito ao ambiente com os interesses sócio-econômicos auxiliariam na busca de soluções para o desenvolvimento auto-sustentável com a adoção de tecnologias apropriadas e técnicas alternativas além da participação ativa de cada comunidade. A identificação das misturas de agrotóxicos mais comumente utilizadas e sua triagem quanto a sua importância de ocorrência poderão direcionar as pesquisas para as misturas de produtos com maiores chances de ocasionar danos a saúde ambiental. A possibilidade de implementação de melhorias nas alternativas de testes de toxicidade favorece a previsão de possíveis interações de agrotóxicos além de adicionar um importante componente aos aspectos de caracterização de perigo desta exposição.

A partir de tais estudos pode-se tentar inferir as doses necessárias dos componentes da mistura para que ocorra a interação de efeitos promovidos pela mistura, uma vez que a sua toxicidade depende da toxicidade dos componentes e de como estes interagem uns com os outros de uma forma dose-dependente. Em consequência, a compreensão do conceito de toxicidade de misturas e o desenvolvimento da capacidade para calcular quantitativamente a toxicidade das mesmas podem ser ferramentas úteis para se determinar as vantagens e desvantagens do uso de misturas. Nesse sentido, a identificação da toxicidade de misturas binárias, terciárias ou mais complexas, que atuem em parâmetros do desenvolvimento do organismo e na reprodução; é importante para garantirmos a saúde de gerações futuras.

Nesse contexto, faz-se necessário que a preocupação ambiental realmente converta-se em um instrumento de mudança. Assim, ela deve estabelecer a integração dos processos e impactos nas dimensões socioeconômica, de saúde pública e ambiental; uma vez que os agroecossistemas incluem o homem produtor e consumidor.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AENDA, Associação Nacional dos Defensivos Genéricos, [http://www.aenda.org.br/new\\_apresentacao.htm](http://www.aenda.org.br/new_apresentacao.htm), acessado em 14/05/08.
- ANDERSEN, M.E. & DENNISON, J.E., 2004, Mechanistic approaches for mixture risk assessments—present capabilities with simple mixtures and future directions. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 16: 1–11.
- ARAÚJO, A., LIMA, J., MOREIRA, J., JACOB, S., SOARES, M., MONTEIRO, M., AMARAL, A., KUBOTA, A., MEYER, A., COSENZA, A., NEVES, C. & MARKOWITZ, S., 2007, Exposição múltipla a agrotóxicos e efeitos à saúde: estudo transversal em amostra de 102 trabalhadores rurais, Nova Friburgo, RJ. *Ciência & Saúde Coletiva*, 12: 115-130.
- BARROS, H., SEDIYAMA, T., REIS, M. & CECON, P., 2005, Efeito da aplicação de fungicidas e da época de colheita na qualidade sanitária de sementes de soja, *Acta Sci. Agron*, 27: 639-645.
- BETANCOURT, M., RESENDIZ, A., CASAS, E. & FIERRO R., 2006, Effect of two insecticides and two herbicides on the porcine sperm motility patterns using computer-assisted semen analysis (CASA) in vitro. *Reproductive Toxicology*, 22: 508–512.
- BIRKHØJ, M., NELLEMAN, C., JARFELT, K., JACOBSEN, H., ANDERSEN, H., DALGAARD, M. & VINGGAARD, A.M., 2004, The combined antiandrogenic effects of five commonly used pesticides, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 201: 10–20.
- CASTRO, V. & CHIORATO, S., 2007, Evaluation of pesticides mixtures effects on the development of suckling rats. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 210: 169-176.
- CASTRO, V., MELLO, M.A., DINIZ, C., MORITA, L., ZUCCHI, T. & POLI, P., 2007a, Neurodevelopmental effects of perinatal fenarimol exposure on rats. *Reproductive Toxicology*, 23: 98-105.
- CASTRO, V., DESTEFANI, C., DINIZ, C. & POLI, P., 2007b, Evaluation of neurodevelopmental effects on rats exposed prenatally to sulfentrazone, *NeuroToxicology*, 28: 1249-1259.
- CHEN, J., KUMAR, M., CHAN, W., BERKOWITZ, G. & WETMUR, J.G., 2003, Increased influence of genetic variation on PON1 activity in neonates. *Environ Health Perspect.*, 111: 1403-1409.
- COHEN HUBAL, E.A., SHELDON, L.S., BURKE, J.M., MCCURDY, T.R., BERRY, M.R. & RIGAS, M.L., 2000, Children's exposure assessment: a review of factors influencing children's exposure, and the data available to characterize and assess that exposure. *Environ Health Perspect.*, 108: 475–86.
- COOPER, R., STOKER, T., TYREY, L., GOLDMAN, J. & MCELROY, W., 2000, Atrazine disrupts hypothalamic control of pituitary-ovarian function. *Toxicological Sciences*, 53: 297-307.
- CORY-SLECHTA, D., 2005, Studying toxicants as single chemicals: does this strategy adequately identify neurotoxic risk? *Neurotoxicology*, 26: 491-510.
- COSTA, L., ASCHNER, M., VITALONE, A., SYVERSEN, T. & SOLDIN, O., 2004, Developmental neuropathology of environmental agents. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 44: 87-110.
- COUTINHO, C., TANIMOTO, S., GALLI, A., GARBELLINI, G., TAKAYAMA, M., AMARAL, R., MAZO, L., AVACA, L. & MACHADO, S., 2005, Agrotóxicos: mecanismo de ação, degradação e toxidez. *Pesticidas: Revista de Ecotoxicologia e Meio Ambiente*, 15: 65-72.
- DALLAGNOL, L., NAVARINI, L., BALARDIN, R., GOSENHEIMER, A. & MAFFINI, A., 2006, Dano das doenças foliares na cultura do arroz irrigado e eficiência de controle dos fungicidas R. *Bras. Agrociência*, 12: 313-318.
- DENT, M.P., 2007, Strengths and limitations of using repeat-dose toxicity studies to predict effects on fertility. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 48: 241-258.
- DENTON, D.L.; WHELOCK, C.E.; MURRAY, S.A.; HAMMOCK, B.D. & HINTON, D.E., 2003, Joint acute toxicity of esfenvalerate and diazinon to larval fathead minnows (*Pimephales promelas*). *Environ. Toxicol. Chem.* 22: 336-341.
- DINHAM, B. & SAPNA MALIK, L., 2003, Pesticides and Human Rights. *Int. J. Occup. Environ. Health*, 9: 40-52.
- ECKERMAN, D., GIMENES, L., SOUZA, R., GALVÃO, P., SARCINELLI, P. & CHRISMAN, J., 2007, Age related effects of pesticide exposure on neurobehavioral performance of adolescent farm workers in Brazil. *Neurotoxicology and Teratology*, 29: 164-175.
- FARIA, N., FASSA, A. & FACCHINI, L., 2007, Intoxicação por agrotóxicos no Brasil: os sistemas oficiais de informação e desafios para realização de estudos epidemiológicos. *Ciência & Saúde Coletiva*, 12: 25-38.
- FERREIRA, C., VEGRO, C. & CAMARGO, M. 2007, Defensivos Agrícolas: expectativa de aumento da demanda em 2007. *Análises e Indicadores do Agronegócio*, 2.

- FILIPOV, N., STEWART, M., CARR, R. & SISTRUNK, S., 2007, Dopaminergic toxicity of the herbicide atrazine in rat striatal slices. *Toxicology*, 232: 68-78.
- GARCIA GARCIA, E., BUSSACOS, M.A. & FISCHER, F., 2005, Impacto da legislação no registro de agrotóxicos de maior toxicidade no Brasil. *Revista de Saúde Pública*, 39: 832-839.
- GERGELY, R.M., HOKEL, B.W., CALVERT, G.M. & LUCKHAUPT, S.E., 2008, Acute pesticide poisoning associated with pyraclostrobin fungicide - Iowa, 2007, *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 56, 1343-1345.
- GOETZ, A., REN, H., SCHMID, J., BLYSTONE, C., THILLAINADARAJAH, I., BEST, D., NICHOLS, H., STRADER, L., WOLF, D., NAROTSKY, M., ROCKETT, J. & DIX, D., 2007, Disruption of testosterone homeostasis as a mode of action for the reproductive toxicity of triazole fungicides in the male rat. *Toxicological Sciences*, 95, 227-239.
- GROTEN, J.P., HEIJNE, W.H.M., STIERUM, R.H., FREIDIG, A.P. & FERON, V.J., 2004, Toxicology of chemical mixtures: a challenging quest along empirical sciences. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 18: 185-192.
- HINFRAY, N., PORCHER, J. & BRION, F., 2006, Inhibition of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) P450 aromatase activities in brain and ovarian microsomes by various environmental substances. *Comparative Biochemistry and Physiology, Part C*, 144: 252-262.
- JADHAV, S., SARKAR, S., KATARIA, M. & TRIPATHI, H., 2007, Subchronic exposure to a mixture of groundwater-contaminating metals through drinking water induces oxidative stress in male rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 23: 205-211.
- JIN-CLARK, Y., LYDY, M.J. & ZHU, K.Y., 2002, Effects of atrazine and cyanazine on chlorpyrifos toxicity in *Chironomus tentans* (Diptera: Chironomidae). *Environ. Toxicol. Chem.* 21: 598-603.
- KINNBERG, K., HOLBECH, H., PETERSEN, G. & BJERREGAARD, P., 2007, Effects of the fungicide prochloraz on the sexual development of zebrafish (*Danio rerio*). *Comparative Biochemistry and Physiology, Part C*, 145: 165-170.
- LEHNINGER, A.L., NELSON, D.L. & COX, M.M. 2007, Princípios de bioquímica. 4 ed. São Paulo: Savier, 1232 p.
- MATTOS, M., OLIVEIRA, J., HAJI, F., LIMA, M. & COSTA, N., 2002, Avaliação de estratégias com agroquímicos no controle de *Bemisia argentifolii* Bellows & Perring (Hemiptera: Aleyrodidae) em tomate. *Pesticidas: R.Ecotoxicol. e Meio Ambiente*, 12: 131-144.
- MCCARTY, L.S. & BORGERT, C.J., 2006, Review of the toxicity of chemical mixtures: theory, policy, and regulatory practice. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 45: 119-143.
- MOSER, V.C., BARONE JR., S., SMIALOWICZ, R.J., HARRIS, M.W., DAVIS, B.J., OVERSTREET, D., MAUNEY, M. & CHAPIN, R.E., 2001, The effects of perinatal tebuconazole exposure on adult neurological, immunological, and reproductive function in rats. *Toxicological Sciences*, 62: 339-352.
- MOSER, V.C., SIMMONS, J.E. & GENNINGS, C., 2006, Neurotoxicological Interactions of a Five-Pesticide Mixture in Prewanling Rats. *Toxicological Sciences*, 92: 235-245.
- NEDHAM, L.L., BARR, D.B., CAUDILL, S.P., PIRKLE, J.L., TURNER, W.E., OSTERLOH, J., JONES, R.L. & SAMPSON, E.J., 2005, Concentrations of environmental chemicals associated with neurodevelopmental effects in US population. *Neurotoxicology*, 26: 531-545.
- OLIVA, A., BIASATTI, R., CLOQUELL, S., GONZÁLEZ, C., OLEGO, S. & GELIN, A., 2008, Existen relaciones entre los factores ambientales rurales y la salud reproductiva en la Pampa Húmeda Argentina? *Cad. Saúde Pública*, 24: 785-792.
- PACHECO, A & HACKEL, C., 2002, Chromosome instability induced by agrochemicals among farm workers in Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, 18: 1675-1683.
- PERES, F., OLIVEIRA-SILVA, J., DELLA-ROSA, H. & LUCCA, S., 2006, Desafios ao estudo da contaminação humana e ambiental por agrotóxicos. *Ciência e Saúde Coletiva*, 10: 27-37.
- PERRY, M., VENNERS, S., BARR, D. & XU, X., 2007, Environmental pyrethroid and organophosphorus insecticide exposures and sperm concentration. *Reproductive Toxicology*, 23: 113-118.
- RAMWELL, C., JOHNSON, P. & CORNS, H., 2006, Transferability of six pesticides from agricultural sprayer surfaces, *Ann. Occup. Hyg.*, 50: 323-329.
- REIS FILHO, R.W., LUVIZOTTO-SANTOS, R. & VIEIRA, E.M. 2007, Poluentes emergentes como desreguladores endócrinos. *J. Braz. Soc. Ecotoxicol.*, 2: 283-288.
- ROBERGE, M., HAKK, H. & LARSEN, G., 2004, Atrazine is a competitive inhibitor of phosphodiesterase but does not affect the estrogen receptor. *Toxicology Letters*, 154: 61-68.
- ROCKETT, J., NAROTSKY, M., THOMPSON, T., THILLAINADARAJAH, I., BLYSTONE, C., GOETZ, A., REN, H., BEST, D., MURRELL, R., NICHOLS, H., SCHMID, J., WOLF, D. & DIX, D., 2006, Effect of conazole fungicides on reproductive development in the female rat. *Reproductive Toxicology*, 22: 647-658.
- ROMEIRO, A.R. 1998, Meio ambiente e dinâmica de inovações na agricultura. São Paulo: 1 ed. Annablume/Fapesp, 277p.
- SANDERSON, J., 2006, The Steroid Hormone Biosynthesis Pathway as a Target for Endocrine-Disrupting Chemicals. *Toxicological Sciences*, 94: 3-21.
- SIMON, T., BRITT, J.K. & JAMES, R.C., 2007, Development of a neurotoxic equivalence scheme of relative potency for assessing the risk of PCB mixtures. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 48: 148-170.
- TALLARIDA, R.J., 2001, Drug synergism: its detection and applications. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 298: 865-872.
- TAXVIG, C., HASS, U., AXELSTAD, M., DALGAARD, M., BOBERG, J., ANDEASEN, H. & VINGGAARD, A., 2007, Endocrine-disrupting activities *in vivo* of the fungicides tebuconazole and epoxiconazole. *Toxicol. Sci.*, 100: 464-473.
- TÖFOLI, J.G., DOMINGUES, R.J. & KUROSZAWA, C., 2003, Ação "in vitro" de fungicidas no crescimento micelial e germinação de conídios de *alternaria solani*, agente causal da pinta preta do tomateiro. *Arq. Inst. Biol.*, 70: 337-345.
- TURESSON, E., STIERNSTRÖM, S., MINTEN, J., ADOLFSSON-ERICI, M., BENGTSSON, B. & BREITHOLTZ, M., 2007, Development and reproduction of the freshwater harpacticoid copepod *Attheyella crassa* for assessing sediment-associated toxicity, *Aquatic Toxicology*, 83: 180-189.
- USEPA, 2001, Atrazine: Toxicology Chapter of the Reregistration Eligibility Decision. Revised, disponível em: [http://www.epa.gov/oppsrrd1/reregistration/atrazine/tox\\_chapter.pdf](http://www.epa.gov/oppsrrd1/reregistration/atrazine/tox_chapter.pdf)
- USEPA, 2003, Federal Register, Sulfentrazone, Pesticide Tolerances, September 24, Rules and Regulations, 40 CFR Part 180, [OPP-2003-0270, FRL-7324-5], v. 68 (185).
- WAISSMANN, W., 2002, Health surveillance and endocrine disruptors. *Cadernos de Saúde Pública*, 18: 511-517.