

Victor Nogueira da Gama Kohls
Íuri Drumond Louro
Débora Dummer Meira
(Organizadores)

CYPS & AGROTÓXICOS:

O que você precisa saber?



Victor Nogueira da Gama Kohls
Íuri Drumond Louro
Débora Dummer Meira
(Organizadores)

CYPS & AGROTÓXICOS:

O que você precisa saber?



Atena
Editora
Ano 2023

Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira

Assistente editorial

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Camila Alves de Cremo

Ellen Andressa Kubisty

Luiza Alves Batista

Nataly Evilin Gayde

Thamires Camili Gayde

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Luiza Alves Batista

2023 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2023 Os autores

Copyright da edição © 2023 Atena

Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena

Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano

Profª Drª Amanda Vasconcelos Guimarães – Universidade Federal de Lavras

Prof. Dr. Arinaldo Pereira da Silva – Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará

Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás

Profª Drª Carla Cristina Bauermann Brasil – Universidade Federal de Santa Maria

Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados
 Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
 Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa
 Prof. Dr. Edevaldo de Castro Monteiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
 Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
 Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará
 Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
 Prof. Dr. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná
 Prof. Dr. Jael Soares Batista – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
 Prof. Dr. Jayme Augusto Peres – Universidade Estadual do Centro-Oeste
 Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
 Profª Drª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
 Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
 Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
 Prof. Dr. Renato Jaqueto Goes – Universidade Federal de Goiás
 Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
 Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
 Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
 Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

CYPS & agrotóxicos: o que você precisa saber?

Diagramação: Nataly Evilin Gayde
Correção: Maiara Ferreira
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: Os autores
Organizadores: Victor Nogueira da Gama Kohls
 Iúri Drumond Louro
 Débora Dummer Meira

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)	
C996	CYPS & agrotóxicos: o que você precisa saber? / Organizadores Victor Nogueira da Gama Kohls, Iúri Drumond Louro, Débora Dummer Meira. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2023. Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-65-258-1820-7 DOI: https://doi.org/10.22533/at.ed.207230310 1. Proteínas. 2. Agrotóxicos. I. Kohls, Victor Nogueira da Gama (Organizador). II. Louro, Iúri Drumond (Organizador). III. Meira, Débora Dummer (Organizadora). IV. Título. CDD 572.6
Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166	

Atena Editora
 Ponta Grossa – Paraná – Brasil
 Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, *desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

Caro leitor, este livro é um esforço e uma obra coletiva nascida de uma dissertação de mestrado e diversas pesquisas, e, no conteúdo que se seguirá nas próximas páginas trará um vislumbre da triste realidade que se esconde por trás da mesa de jantar e da colorida cesta de frutas e legumes em seu lar. “CYPS & AGROTÓXICOS: O QUE VOCÊ PRECISA SABER?” traz uma abordagem não somente científica e biológica como também importantes questões sociais e econômicas.

Como descrito mais a frente, o Brasil é o líder mundial em aplicações de diferentes agrotóxicos. Esta informação se torna ainda mais relevante quando abordamos questões sociais e de saúde pública. A falta de conhecimento sobre a relevância do produto que o lavrador aplica no campo pode levar a graves consequências para ele e sua família, assim como para os consumidores finais, como eu e você, leitor. Sendo assim, esta obra discutirá a importância da grande família de metabolizadores de xenobióticos do corpo humano (Citocromo P450), e suas diferentes variações genotípicas quanto a sua capacidade de metabolizar os principais agrotóxicos aplicados de forma exagerada nos campos do Brasil.

Desses tópicos, o agrotóxico glifosato e a enzima CYP2C9 possuem, em particular, uma especial importância nesta obra. O glifosato é o herbicida mais utilizado, não somente no Brasil, mas no mundo, e a sua correlação com o surgimento de doenças vem se mostrando cada vez mais aparente desde a sua aprovação e comercialização. Estudos mostram que este herbicida em particular prejudica a ação desta enzima CYP2C9 (importante enzima metabolizadora da grande família de enzimas CYP450) e de diversas outras da mesma família, tanto em nível enzimático como em nível genético.

Em contrapartida a esta triste realidade, tentaremos trazer a superfície do conhecimento da população, diferentes abordagens socioecológicas para a diminuição e a eventual abolição dos agrotóxicos nas plantações, e conscientizar a população (em especial, os trabalhadores do campo), da importância do uso de EPIs e das diferentes formas de se ter uma boa produção de colheita com metodologias modernas e que respeitem a saúde de todos nós, assim como a natureza.

O Brasil é o líder do ranking mundial em consumo de agrotóxicos. O uso indiscriminado de agrotóxicos associado à falta de informação técnica sobre o uso do mesmo e dos equipamentos de proteção individual (EPI), podem colocar em risco a saúde tanto do agricultor como das pessoas que não estão em contato direto com a lavoura, como familiares e até mesmo consumidor final do produto agrícola. A superfamília Citocromo P450 (CYP) tem sido o foco da maioria das pesquisas farmacogenéticas recentes e, nesse contexto, o gene *CYP2C9* se destaca por codificar a enzima CYP2C9, extremamente importante para a metabolização de diversas substâncias endógenas e xenobióticos específicos. Dentre os principais xenobióticos sob investigação na atualidade estão os agrotóxicos (e potenciais causadores de doenças em humanos). Seu uso excessivo nas lavouras associado à falta de informação técnica acerca das medidas de segurança pode colocar em risco a saúde do agricultor. Com base nesta hipótese, delimitou-se como objetivo geral deste livro verificar o risco do uso dos agrotóxicos para o desenvolvimento de doenças e sua correlação com importantes membros de enzimas da família Citocromo P450. Em paralelo, a bioeconomia segue um viés da sustentabilidade, sob um interesse global no uso de novos métodos de proteção contra pragas agrícolas, de armazenamento e urbanas, particularmente no uso de substâncias botânicas, reduzindo, assim, o uso dos agrotóxicos, objetivando segurança e melhor eficácia sobre o tratamento agrícola sustentável.

PALAVRAS-CHAVE: *CYP2C9*. Agricultores. Agrotóxicos. Glifosato. Câncer. Bioeconomia.

Brazil is the leader in the world ranking in pesticide consumption. The indiscriminate use of pesticides, associated with the lack of technical information about their use and personal protective equipment (PPE), can put the health of both the farmer and people who are not in direct contact with the crop, such as family members at risk and even the final consumer of the agricultural product. The Cytochrome P450 (CYP) superfamily has been the focus of most recent pharmacogenetic research and, in this context, the *CYP2C9* gene stands out for encoding the CYP2C9 enzyme, extremely important for the metabolization of several specific endogenous and xenobiotic substances. Among the main xenobiotics currently under investigation are pesticides (and potential cause of disease in humans). Its excessive use in crops associated with the lack of technical information about security measures can put the farmer's health at risk. Based on this hypothesis, the general objective of this book was to verify the risk of using pesticides for the development of diseases and its correlation with important members of enzymes of the Cytochrome P450 family. In parallel, the bioeconomy follows a sustainability bias, under a global interest in the use of new methods of protection against agricultural, storage and urban pests, particularly in the use of botanical substances, detaching from the use of pesticides, aiming at safety and better efficacy on sustainable agricultural treatment, in addition to reducing unwanted impacts on natural enemies, which could be playing a key role in the suppression and control of pest outbreaks.

KEYWORDS: *CYP2C9*. Farmers. Pesticides. Glyphosate. Cancer. Bioeconomy.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho com imenso respeito:

Aos lavradores da região do Caparaó-ES
que, ao permitirem que mensurássemos suas dores,
nos impulsionaram no sentido de amenizá-las e um dia, extinguí-las.

CAPÍTULO 1	1
INTRODUÇÃO	
CAPÍTULO 2	3
SISTEMA CITOCROMO P450	
CAPÍTULO 3	6
PRINCIPAIS CYPS DO CORPO HUMANO	
CYP1A.....	6
CYP1B1.....	6
CYP2A	6
CYP2B	7
CYP2C9	7
CYP2D	7
CYP2E1	8
OUTRAS ENZIMAS CYP450.....	8
CAPÍTULO 4	10
FARMACOGENÉTICA E AS CYPS	
CAPÍTULO 5	14
GENE CYP2C9	
CAPÍTULO 6	18
GLIFOSATO E CYP2C9	
CAPÍTULO 7	20
USO DE AGROTÓXICOS	
CAPÍTULO 8	23
DOENÇAS CAUSADAS POR AGROTÓXICOS	
CAPÍTULO 9	28
GLIFOSATO E O SURGIMENTO DE DOENÇAS	
9.1 - GLIFOSATO E DOENÇAS CARDÍACAS	29

9.2 - GLIFOSATO E DOENÇAS RENAIAS.....	30
9.3 - GLIFOSATO E NEUROPATIAS.....	31
9.4 - GLIFOSATO E O CÂNCER.....	33
9.5 - GLIFOSATO E DOENÇAS REPRODUTIVAS.....	35
CAPÍTULO 10.....	36
BIOECONOMIA VERSUS AGROTÓXICOS	
CAPÍTULO 11	39
CONSIDERAÇÕES FINAIS: CONSCIENTIZAÇÃO E O USO DE AGROTÓXICOS	
REFERÊNCIAS	41
ANEXO I	52
SOBRE OS AUTORES	55
SOBRE OS ORGANIZADORES	56

INTRODUÇÃO

O Brasil é o líder do ranking mundial em consumo de agrotóxicos. Este uso excessivo está diretamente relacionado à atual política agrícola do país que visa alavancar a produtividade no meio rural, no mercado internacional, de forma a aumentar a disputa com outros grandes produtores (JOBIM *et al.*, 2010). Desta forma, a venda de agrotóxicos vem crescendo em grande escala nos últimos anos, passando de US\$ 2 bilhões em 2001 e alcançando valores de US\$ 9,56 bilhões em 2016. Segundo o Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Defesa Vegetal, no ano de 2016 mais de 460.000 toneladas de venenos foram jogadas nas lavouras (IBAMA 2018; BRASIL, 2021). Indiferente aos grandes movimentos de conscientização sobre a toxicidade dos pesticidas, o Brasil segue como o maior consumidor de produtos agrotóxicos no mundo, alcançando níveis alarmantes quanto ao prejuízo ambiental em decorrência da contaminação dos solos e da água (BRASIL, 2021).

Segundo estudo de Bombardi (2017), foi notificado ao Ministério da Saúde 25.106 mil casos de intoxicações por agrotóxicos de uso agrícola. Entre 2007 e 2014, uma média de 3.125 casos por ano e de 8 intoxicações por dia. Foi observado ainda, 1.186 mortes no país entre 2007 e 2014 decorrentes do uso de agrotóxicos, o que gera uma média de 148 mortes por ano. Considerando os casos de tentativa de suicídios usando agrotóxicos, tem-se um valor de 9.584 casos no país, entre 2007 e 2014.

O uso indiscriminado de agrotóxicos associado à falta de informação técnica sobre o uso do mesmo e dos equipamentos de proteção individual (EPI), podem colocar em risco a saúde tanto do agricultor como das pessoas que não estão em contato direto com a lavoura, como familiares e até mesmo consumidor final do produto agrícola (PIGNATI *et al.*, 2017). Estudo realizado pelo Plano Territorial de Desenvolvimento Rural Sustentável (PTDRS) em 2009 apontou que o principal problema do trabalhador rural é a saúde, pelo fato do uso indiscriminado e inadequado de agrotóxicos nas monoculturas, pela insalubridade do local de trabalho, gerando assim uma elevada contaminação dos alimentos e da água de consumo, colocando em risco a saúde desse trabalhador (PTDRS, 2017).

Em relação aos agricultores, estes são expostos de diversas formas aos agrotóxicos, tanto pela manipulação direta (preparo das “caldas”, aplicação dos produtos) quanto através de armazenamento inadequado, do reaproveitamento das embalagens, da contaminação da água e do contato com roupas contaminadas (BRASIL, 2010). Nesse sentido, estudos indicam que os trabalhadores rurais possuem um risco significativamente maior de desenvolver doenças. (MIRANDA-FILHO, 2012). A exposição aos agrotóxicos pode ocorrer pelas vias digestiva, respiratória, dérmica ou por contato ocular (THUNDIYIL *et al.*, 2008), podendo determinar quadros de intoxicação aguda, subaguda e crônica, fato que potencializa a continuidade da prática como um problema de saúde.

Os mecanismos pelos quais o agrotóxico desencadeia suas reações são

diversificados e dependentes da classe química em questão. Recentemente uma das alterações descritas na literatura como relacionada à exposição aos agrotóxicos é a epigenética, importante na modulação da expressão dos genes e com potencial transmissão para as futuras gerações. Trata-se principalmente da metilação diferencial nas ilhas CPGs presentes nas regiões promotoras dos genes e alterações do empacotamento do DNA pela acetilação das histonas e metilação das caudas de lisina das histonas (PLAAT *et al.*, 2018; ROTHSTEIN *et al.*, 2017).

O primeiro relato da associação de agrotóxicos com o surgimento de câncer foi apresentado há cerca de 50 anos com relação à maior prevalência de câncer de pulmão e pele nos agricultores que usam inseticidas em campos de uva (JUNGSMANN, 1966; ROTH, 1958; THIERS *et al.*, 1967). Desde então, diversos estudos são realizados com o intuito de melhor compreender a relação dos agrotóxicos com a incidência de diferentes tipos de tumores (BRASIL, 2021).

Muitos dos agrotóxicos utilizados na agricultura como organofosforados, carbamatos, malationa, diazinona e mais recentemente o glifosato, já foram classificados como prováveis carcinogênicos para humanos pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (GUYTON, 2015). Entre eles se destacam a malationa, diazinona e principalmente o glifosato, que são autorizados e amplamente usados no Brasil até como inseticidas em campanhas de saúde pública para o controle de vetores, além do uso na agricultura (VAN MAELE-FABRY *et al.*, 2011; INCA, 2018).

Estudos epidemiológicos e de saúde dos trabalhadores da zona rural vem mostrando que a alta exposição aos agrotóxicos está relacionada a diferentes tipos de neoplasia, como câncer de mama, câncer de próstata, câncer de pulmão, câncer cerebral, câncer colorretal, câncer testicular, câncer de pâncreas, câncer esofágico, câncer de estômago, câncer de pele e linfoma não-Hodgkin (ALAVANJA AND BONNER, 2012; WEICHENTHAL *et al.*, 2010).

Diante deste contexto, este livro pretende verificar principalmente qual é o papel dos agrotóxicos no desenvolvimento de doenças e sua correlação com importantes membros de enzimas da família Citocromo P450.

SISTEMA CITOCROMO P450

Citocromo P450 pertence a um grupo de enzimas conhecidas como monooxigenases, às quais incorporam um átomo de oxigênio em substratos orgânicos (MARTINUS *et al.*, 2000). As enzimas do citocromo P450 (CYPs), integram uma superfamília de enzimas do tipo heme. Elas são encontradas nos cinco reinos biológicos, possivelmente, indicando que as P450s podem ter evoluído a partir de um ancestral comum (ITO *et al.*, 2008).

A superfamília das CYPs tem sido o foco da maioria das pesquisas farmacogenéticas da atualidade. Isso é devido ao fato delas representarem as mais importantes enzimas de fase 1 e por serem responsáveis pelo metabolismo de substâncias endógenas e xenobióticos, incluindo mais de 60% de todas as medicações geralmente utilizadas (ZHOU *et al.*, 2008).

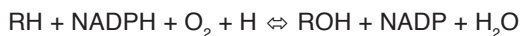
As CYPs estão encaixadas na bicamada lipídica do retículo endoplasmático (RE) e a maioria das enzimas está localizada na superfície citoplasmática do RE. Uma segunda enzima, a NADPH-citocromo P450 oxirredutase transfere elétrons para a CYP que oxida substratos xenobióticos, na presença do oxigênio, muitos dos quais são hidrofóbicos e solubilizados no RE. Uma única espécie de NADPHCYP oxirredutase transfere elétrons para todas as isoformas CYPs no RE.

Essas enzimas diferem umas das outras na sua sequência de aminoácidos, na regulação por inibidores e agentes indutores e na especificidade das reações que catalisam. As enzimas P450 possuem propriedades espectrais singulares e, quando reduzidas e ligadas ao monóxido de carbono apresentam um composto rosado (daí o “P” de *pink*, rosa), com absorção de luz máxima no comprimento de onda 450 nanômetros (RANG *et al.*, 2003).

A nomenclatura para as isoenzimas do CYP450 é baseada no agrupamento das enzimas e genes em famílias e subfamílias com o prefixo CYP designando citocromo P450 (*mammalian cytochrome* P450). As famílias são identificadas por um número arábico (exemplo: CYP2) e as subfamílias são indicadas por uma letra (CYP2D). A enzima individual é caracterizada por um algarismo arábico, como em CYP2D6 (POOLSUP *et al.*, 2000). Membros únicos das subfamílias representam um gene em particular (*CYP2D6*, por exemplo). Um asterisco seguido de um número designa o alelo (*1 e *2, dois alelos). O alelo *1 é conhecido como o tipo-selvagem e denota atividade enzimática normal (ROGERS *et al.*, 2002).

Existem pelo menos 57 genes CYP em humanos e aproximadamente o mesmo número de pseudogenes, os quais estão agrupados em 18 famílias e 44 subfamílias de acordo a similaridade das suas sequências (ZANGER *et al.*, 2008). O fígado contém a maior quantidade das CYPs, sendo que elas também são expressas no trato gastrointestinal e em pequenas proporções nos pulmões, rins e sistema nervoso central (NEVE; INGELMAN-SUNDBERG, 2008).

O mecanismo da oxidação das substâncias pelo sistema do citocromo P450 envolve um complexo ciclo, porém o efeito final global da reação é simples. Em geral, reação catalisada pelas enzimas do citocromo P450 apresentam a seguinte estequiometria (POOLSUP *et al.*, 2000):



Esta reação exige a presença do substrato com um radical-hidrogênio (“RH”) da enzima P450, de oxigênio molecular (O_2), NADPH e uma flavoproteína (NADPH-P450 redutase). O ferro heme se liga ao oxigênio no sítio ativo da CYP, onde a oxidação dos substratos ocorre. Elétrons são cedidos pela enzima NADPH-P450 redutase e seu cofator, NADPH. O metabolismo de um substrato pela CYP consome uma molécula de O_2 e produz um substrato oxidado e uma molécula de água (Figura 2) (MARTINUS *et al.*, 2000; RANG *et al.*, 2003).

O P450, que contém ferro na forma férrica (Fe^{3+}), combina-se com uma molécula de medicamento (RH), recebe um elétron da NADPH-P450 redutase, que reduz o ferro a Fe^{2+} , combina-se com o oxigênio molecular, um próton e um segundo elétron (da NADPH-P450 redutase ou do citocromo b5) para formar um complexo $\text{Fe}^{2+}\text{OOH-RH}$. Esse complexo combina-se com outro próton, produzindo água e um complexo oxeno férrico ($\text{FeO}^{3+}\text{-RH}$). O (FeO^{3+}) extrai um átomo de hidrogênio do RH, com formação de um par de radicais livres de vida curta, liberação do xenobiótico oxidado (ROH) do complexo e regeneração da enzima P450.

Entre as diversas reações feitas pelas CYPs em mamíferos, estão a N-desalquilação, O-desalquilação, hidroxilação aromática, N-oxidação, S-oxidação, desaminação e desalogenação (BRUNTON; PARKER, 2008). As CYPs estão envolvidas no metabolismo de xenobióticos, componentes alimentares, além da síntese de substâncias endógenas derivadas do colesterol (hormônios esteroidais e ácidos biliares). As CYPs que metabolizam xenobióticos possuem a capacidade de metabolizar um grande número de moléculas estruturalmente diferentes. Isto é devido às múltiplas formas de CYPs e à capacidade de uma única CYP metabolizar substratos estruturalmente diferentes. Um único composto pode ser metabolizado por várias CYPs e CYPs podem metabolizar um único composto em várias posições (RANG *et al.*, 2003).

Esta versatilidade das CYPs é devida ao seu grande e fluido sítio de ligação ao substrato, ocorrendo a um custo de relativa diminuição nas taxas de catalisação. A grande especificidade de substratos das CYPs é uma das razões para a alta frequência de interações medicamentosas. Quando dois medicamentos que são metabolizados pela mesma CYP são administrados em conjunto, eles competem pelo sítio ativo da enzima. Isto pode resultar na inibição do metabolismo de um ou ambos os medicamentos, levando ao aumento dos níveis plasmáticos. Para medicamentos com um pequeno índice

terapêutico, uma elevada concentração plasmática pode causar toxicidade e interações medicamentosas são as principais causas de reações adversas aos medicamentos (ADRs, *adverse drug reaction*) (BRUNTON; PARKER, 2008).

De acordo com Lynch *et al.* (2007), o conhecimento do fenótipo de resposta ao medicamento deve ser aplicado para evitar as interações medicamentosas que podem resultar em alterações no metabolismo das enzimas CYP450. Em indivíduos considerados metabolizadores lentos (PMs, *poor metabolizer*), as ADRs podem ser agravados com a adição de um inibidor das enzimas do citocromo na sua terapia. Medicamentos que causam interações metabólicas com o P450 são referidos como inibidores ou indutores.

Os polimorfismos das enzimas do citocromo P450 têm um grande efeito nas variações das respostas a medicamentos utilizados no tratamento de muitas doenças tais como: depressão, psicoses, câncer, doenças cardiovasculares e gastrointestinais, dor, epilepsia, entre outras, sendo que estas enzimas são responsáveis por cerca de 80% de todo o metabolismo de fase 1 (INGELMAN-SUNDBERG *et al.*, 2007). Conforme pode ser observado na figura 3, as enzimas CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6 são responsáveis pelo metabolismo de mais de 40% dos 200 medicamentos mais prescritos nos Estados Unidos (ZANGER *et al.*, 2008).

Os metabólitos dependentes do citocromo P450 (CYP) do ácido araquidônico (AA), como os ácidos epoxieicosatrienóicos e o ácido 20-hidroieicosatetraenóico, servem como segundos mensageiros de vários hormônios e fatores de crescimento e desempenham papéis fundamentais na regulação da função vascular, renal e cardíaca (KONKEL, 2011). Praticamente todas as principais isoformas CYP metabolizantes de AA aceitam uma variedade de outros ácidos graxos poliinsaturados (PUFA), incluindo os ácidos linoléico eicosapentaenóico (EPA) e docosahexaenóico (DHA), como substratos alternativos eficientes.

Os metabólitos desses PUFAs alternativos também provocam profundos efeitos biológicos. As enzimas CYP respondem a alterações no comprimento da cadeia e na estrutura de ligação dupla de seus substratos, com mudanças notáveis na região e estereosseletividade da formação do produto (KONKEL, 2011). A ligação dupla ômega-3 que distingue EPA e DHA de suas contrapartes ômega-6 fornece um local de epoxidação preferido para os membros das subfamílias CYP1A, CYP2C, CYP2J e CYP2E.

As enzimas CYP4A (que funcionam predominantemente como AA-hidroxilases) mostram atividades amplamente aumentadas (ω -1)-hidroxilase em relação ao EPA e DHA. Tomados em conjunto, esses achados indicam que as vias de sinalização dependentes do CYP são altamente suscetíveis a alterações na biodisponibilidade relativa dos diferentes PUFAs e podem fornecer novas informações sobre os complexos mecanismos que relacionam os ácidos graxos alimentares essenciais ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares (KONKEL, 2011).

PRINCIPAIS CYPs DO CORPO HUMANO

As reações de fase I são catalisadas principalmente por um grupo de enzimas do citocromo P450 (CYPs). CYPs são encontrados em alta concentração no fígado, mas estão presentes em uma variedade de outros tecidos. A superfamília CYP foi dividida com base na homologia estrutural em famílias, que são posteriormente classificadas em subfamílias. Atualmente, existem 18 famílias e 44 subfamílias conhecidas em humanos, abrangendo 57 genes CYP funcionais. CYPs humanos têm ampla especificidade de substrato e enzimas nas famílias 1-3 funcionam principalmente no metabolismo de uma ampla variedade de xenobióticos, como drogas e agentes ambientais (ABASS; TURPEINEN; PELKONEN, 2009).

CYP1A

Esta subfamília P450 consiste em CYP1A1 e CYP1A2. O nível de expressão do CYP1A1 é muito baixo no fígado, enquanto o CYP1A2 é expresso principalmente no fígado em humanos (MARTIGNONI; GROOTHUIS; DE KANTER, 2006). O CYP1A1 está essencialmente presente no intestino, pulmão e rim. Devido às suas funções no metabolismo de carcinógenos ambientais como hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPAs) e aminas heterocíclicas, que são produzidos principalmente durante o processo de combustão (exaustão de veículos motorizados, atividade vulcânica, incêndio florestal, resíduos de petróleo e condensado de fumaça de tabaco), ambas as duas enzimas têm sido estudadas extensivamente (HE; FENG, 2015).

CYP1B1

O CYP1B1 é expresso constitutivamente em tecidos normais, mas seu nível de proteína é muito maior nas células tumorais (MARTIGNONI; GROOTHUIS; DE KANTER, 2006). Exceto para CYP1A1, CYP1B1 também desempenha um papel importante na ativação de HPAs, e o substrato pró-carcinogênico das duas enzimas é considerado muito semelhante, por exemplo, CYP1B1 também pode ajudar na bioativação de HPAs carcinogênicos, como o Benzo[a]pyrene (B[a]P) em espécies humanas e roedores. Além disso, descobriu-se que B[a]P está envolvido na indução de CYP1B1 por meio do receptor de hidrocarboneto de aril (HE; FENG, 2015).

CYP2A

Em humanos, a família CYP2A consiste em CYP2A6, CYP2A7 e CYP2A13. O CYP2A6 é predominantemente expresso no fígado, enquanto o CYP2A13 é expresso principalmente no trato respiratório. CYP2As são enzimas importantes de nitrosaminas rocarcinogênicas específicas da hidroxilação do tabaco (HE, FENG, 2015; MARTIGNONI;

GROOTHUIS; DE KANTER, 2006). CYP2A6 e CYP2A13 desempenham um papel importante na ativação metabólica de nitrosaminas pró-carcinogênicas específicas de tabaco, como 4-(metil-nitrosamino)-1-(3-piridil)-1-buta-nona (NNK), 4-metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanol (NNAL), N-nitrososornicotina (NNN), N-nitrosopirrolidina (NPYR) e N-nitrosopiperidina (NPIP), em carcinógenos pulmonares ativos. As nitrosaminas ativadas são as primeiras a serem utilizadas para hidroxilação, e então esses metabólitos instáveis são rearranjados para dar íons diazônio que reagem com o DNA, finalmente exercendo sua genotoxicidade (HE; FENG, 2015). Além disso, Kushida *et al.* (2000), constataram que assim como CYP2A6, CYP2E1 também está envolvido na ativação de NPYR e NNK, exceto NNN. Seus resultados sugeriram que o CYP2E1 medeia predominantemente a ativação metabólica de cadeias alquil relativamente curtas (N-nitrosaminas), enquanto o CYP2A6 é principalmente responsável pela ativação metabólica de cadeias alquil relativamente volumosas (N-alquilnitrosaminas). CYP2A6 e CYP2A13 estão ainda envolvidos na ativação da aflatoxina B1.

CYP2B

Em humanos, a família CYP2B consiste em CYP2B6 e CYP2B7. O CYP2B6 foi encontrado com expressão no fígado e em alguns tecidos extra-hepáticos, enquanto pesquisas recentes revelaram que o CYP2B7 tem apenas expressão de mRNA no tecido pulmonar (CZERWINSKI *et al.*, 1994). Embora a CYP2B6 não seja uma enzima principal no metabolismo de drogas, ela está envolvida na ativação de agentes pró-carcinogênicos, como a aflatoxina B1 e o dibenzantraceno. No entanto, comparando a eficiência relativa do CYP2B6 com outros P450s na ativação mutagênica, os resultados indicaram que o CYP2B6 tem menos contribuição na ativação da aflatoxina B1 (HE; FENG, 2015).

CYP2C9

O gene *CYP2C9* (Citocromo P450, família 2, subfamília C, polipeptídeo 9) é expresso principalmente no fígado, em níveis que são os mais elevados entre as enzimas CYP2C, e representa cerca de 20% de todas as CYPs hepáticas (INGELMAN-SUNDBERG *et al.*, 2007). A enzima CYP2C9 é uma proteína de 490 aminoácidos, codificada pelo gene *CYP2C9* que possui 8 éxons e está localizado no cromossomo 10 (10q23.33). Este gene possui 50.346 pares de bases. Até o momento, cerca de 41 variações alélicas foram identificadas para *CYP2C9* (NCBI, 2020). Os substratos da CYP2C9 geralmente são ácidos fracos com um hidrogênio aceptor (ZANGER *et al.*, 2008).

CYP2D

A família CYP2D consiste em CYP2D6, CYP2D7 e CYP2D8. CYP2D6 é uma enzima

funcional, enquanto *CYP2D7* e *CYP2D8* são genes não funcionais. O *CYP2D6* é expresso em vários tecidos, como fígado, mama, intestino, pulmão e rim e é responsável por 30% da biotransformação de fármacos no mercado. No entanto, relatórios limitados mostraram que o *CYP2D6* está envolvido na ativação de agentes pró-carcinogênicos (HE; FENG, 2015). Crespi *et al.* (1991) descobriram que a exposição de NNK a células 2D6/Hol pode produzir uma diminuição na sobrevivência relativa e aumento na taxa de mutantes, este resultado sugere que *CYP2D6* poderia mediar a ativação metabólica de NNK.

CYP2E1

Em humanos, o *CYP2E1* é responsável por 2% do metabolismo dos medicamentos no mercado. Embora o *CYP2E1* desempenhe um papel menor no metabolismo de drogas, medeia a maioria das ativações suspeitas de câncer de baixo peso molecular, como CCl_4 , CHCl_3 , CH_2Cl_2 , CH_3Cl , CH_3CCl_3 , benzeno, estireno, 1,2-dicloropropano, dicloreto de etileno, dibrometo de etileno, vinil brometo, cloreto de vinila, carbamato de vinila, carbamato de etila, acrilonitrila e tricloroetileno. Um exemplo clássico é a ativação do benzeno: primeiro o benzeno é oxidado em óxido de benzeno, que não é estável e pode ser espontaneamente transformado em fenol com oxidação subsequente em hidroquinona e catecol, e, posteriormente, transformado em 1,4-benzoquinona, 1,2-benzoquinona, 1,2,4-trihidroxibenzeno (NOGUEIRA *et al.*, 2016). Sugere-se que a toxicidade do benzeno seja devida à formação de metabólitos ativos óxido de benzeno, semiquinonas e quinonas reativas, que podem se ligar covalentemente a proteínas e DNA. Além disso, o *CYP2E1* pode gerar espécies reativas de oxigênio (ROS) durante a ativação de xenobióticos de baixo peso molecular, como o álcool (HE; FENG, 2015; WU; CEDERBAUM, 2003).

Além da ativação de suspeitos de câncer de baixo peso molecular, *CYP2E1* também envolve a ativação de N-nitrosaminas com cadeias alquílicas relativamente curtas, como N-nitrosodietilamina (NDEA), N-nitrososimetilamina (NDMA), N-nitrosodibutilamina (NDBA), N-nitrosodipropilamina (NDPA) e NNK (HE; FENG, 2015).

OUTRAS ENZIMAS CYP450

Yamazaki *et al.* (2004) desenvolveram células TA1538 que expressam P450 (expressando *CYP2C8*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP3A4* ou *CYP3A5*) para investigar sua ativação metabólica de Aflatoxina B1, 2-AAF, PhIP (*Pleckstrin Homology Domain Interacting Protein*) e B[a]P. Os resultados mostraram que o *CYP3A4* medeia efetivamente a ativação da aflatoxina B1, enquanto o *CYP2C8* contribui fracamente em sua ativação. Nem *CYP2C8*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP3A4* nem *CYP3A5* estavam envolvidos na ativação de PhIP e 2-AAF. B[a]P foi ativado fracamente por *CYP3A4*, *CYP2C19* e *CYP2C9*, embora não fosse ativado por *CYP2C8* e *CYP3A5*.

Outro estudo comparou a eficácia dos pró-carcinogênicos ativadores do CYP3A4 e 3A5 em sistemas de monooxigenase reconstituídos e verificou-se que, em comparação com o CYP3A5, o CYP3A4 tinha atividades semelhantes ou superiores a 24 agentes pró-carcinogênicos testados. Tomados em conjunto, o CYP3A4, a mais importante das enzimas metabolizadoras de drogas, pode ativar parcialmente os agentes pró-carcinogênicos, como a aflatoxina B1, a aflatoxina G1 e a esterigmatocistina. Enquanto para outros CYP450s humanos, incluindo CYP2C8, 2C19, 2C9 e 3A5, podem desempenhar pequenos papéis na ativação metabólica de agentes pró-carcinogênicos (HE; FENG, 2015).

FARMACOGENÉTICA E AS CYPs

Há muito tempo se sabe que pacientes tratados com os mais diversos fármacos apresentam variabilidade de resposta e de susceptibilidade à toxicidade de medicamentos. De fato, uma proporção considerável de pacientes tomando uma dose padronizada de determinado medicamento não responde, responde apenas parcialmente ou experimentam reações adversas aos medicamentos. Sabe-se que nos Estados Unidos, mais de dois milhões de hospitalizações e 100.000 mortes por ano são decorrentes de reações adversas a medicamentos (LAZAROU, 1998). Ainda, aproximadamente 4% de todos os novos medicamentos lançados são retirados do mercado devido às reações adversas (JEFFERYS, 1998), configurando uma situação desastrosa para a indústria farmacêutica, que gasta milhões de dólares para desenvolver um novo produto. Dessa forma, se faz importante estudar os aspectos que podem influenciar as respostas aos medicamentos e os fatores que podem levar às reações adversas. As variações na resposta ao tratamento podem ser decorrentes de vários fatores tais como doenças, diferenças na farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos, fatores ambientais e fatores genéticos (METZGER, 2006). Considerando que os fatores genéticos podem contribuir para a eficácia e a segurança dos medicamentos, a Farmacogenética e a Farmacogenômica vêm recebendo muito destaque recentemente. A Farmacogenética/Farmacogenômica estudam as influências genéticas sobre as respostas a medicamentos, estando a Farmacogenética focada em efeitos de genes isolados, enquanto a Farmacogenômica estuda simultaneamente vários genes e suas interações (CHOWBAY, 2005).

Logo, embora existam testes farmacogenéticos que estão se tornando quase rotineiros em certas circunstâncias farmacodinâmicas, há uma falta de consenso para com o uso e aplicação desses testes. E dentre um dos destaques para tal disparidade consensual, há uma desproporção de informações sobre os pró-fármacos entre os fármacos afetados pelo metabolismo que foram propostos como tendo relevância farmacogenética, pelo fato de que os pró-fármacos não podem ser eficazes se não houver enzima disponível para convertê-los em seus metabólitos ativos (BEGG; HELSBY; JENSEN, 2012). Para além da exposição referente à Farmacogenética, vale salientar uma elucidação diante do que seriam os pró-fármacos e sua diferença para com a droga ativa, que, em uma visão geral, pode-se conceituar a pró-droga como um fármaco administrado em forma inativa que será ativado após um processo metabólico, e, em paralelo, a droga ativa é o fármaco submetido em sua forma ativa, porém tem grande chance de ser inativado por meio do metabolismo. Assim, por definição, os pró-fármacos possuem uma baixa ou total ausência de atividade biológica, a qual proporciona uma versão química modificada dos agentes farmacológicos ativos, significando uma mudança sobre a liberação do fármaco ativo. Frente a isso, esses fármacos possibilitam uma melhoria sobre as propriedades físico-químicas, biofarmacêuticas e/ou farmacocinéticas de compostos com diferentes

potências farmacológicas. Ou seja, este pró-fármaco resolve propriedades indesejáveis do fármaco, como baixa solubilidade em água ou membranas lipídicas, baixa seletividade do alvo, instabilidade química, sabor indesejável, irritação ou dor após administração local, metabolismo pré-sistêmico e toxicidade (ZAWILSKA; WOJCIESZAK; OLEJNICZAK, 2013).

Dessa maneira, podem-se detalhar três objetivos básicos e sobrepostos na pesquisa de pró-drogas: 1) Farmacêutico: visando melhorias sobre a solubilidade, estabilidade química e propriedades organolépticas, diminuição da irritação e/ou dor após administração local e redução de problemas relacionados com a tecnologia farmacêutica do agente ativo; 2) Farmacocinética: aprimorar a absorção (oral e por vias não-orais), diminuir o metabolismo pré-sistêmico, melhorar o perfil temporal e aumentar a seletividade do agente ativo frente a um órgão/tecido; e 3) Farmacodinâmica: diminuir toxicidade, melhorar o índice terapêutico e projetar entidades químicas únicas combinando dois fármacos diferentes (ZAWILSKA; WOJCIESZAK; OLEJNICZAK, 2013).

Dessa forma, diante de uma elucidação sucinta sobre a Farmacogenética e os pró-fármacos em um direcionamento aplicado ao setor clínico, pode-se direcionar os destaques sobre um grupo de enzimas cruciais aos seres humanos, sendo os citocromos P450. Tais enzimas são uma superfamília de enzimas ativadoras de oxigênio que realizam uma enorme gama de reações metabólicas em substratos endógenos e exógenos em processos benéficos e deletérios para o organismo. Drogas administradas terapeuticamente, bem como carcinógenos e poluentes ambientais, são apenas alguns alvos importantes para esses catalisadores versáteis (RETTIE; JONES, 2005).

Dentre as diversas enzimas, vale destacar a CYP2C9, que junto com CYP2C19 metabolizam, aproximadamente, 18% dos medicamentos usados atualmente, evidenciando a sua importância nos estudos farmacogenéticos (ROSEMARY; ADITHAN, 2007). Por definição, a CYP2C9 é uma enzima codificada no retículo endoplasmático e que está envolvida no processamento e transporte de proteínas (DIDARI *et al.*, 2021). Diante da aplicação e da sua caracterização, é de crucial relevância detalhar alguns destaques funcionais da CYP2C9, tais como: 1) Maior contribuinte para o conteúdo de P450 microssomal hepático total humano; 2) Metaboliza uma série de fármacos clinicamente importantes; 3) Sujeito a polimorfismos genéticos significativos; e 4) Seleciona principalmente substratos e inibidores que são lipofílicos e fracamente ácidos (RETTIE; JONES, 2005).

Desse modo, em consonância com o as inovações proporcionadas pela Farmacogenética, as interlocuções entre pró-fármacos e Farmacogenética e o impacto da CYP2C9, torna-se importante destacar as conversas cruzadas (“*crosstalks*”) entre a CYP2C9 e a Farmacogenética. Para tanto, direcionar-se sobre a aplicação clínica mais comum do uso da informação do genótipo de CYP2C9 fornece uma base para as discussões a seguir. Isto porque, no momento atual, a aplicação mais clássica é a atuação de CYP2C9 junto com VKORC1 e possivelmente CYP4F2, para orientar a dosagem de varfarina (SANGKUHL *et al.*, 2021). No entanto, um grande obstáculo para obter um resultado

favorável referente à CYP2C9, assim como em diversos medicamentos, são as interações medicamentosas que representam problemas de gerenciamento terapêutico para vários substratos do CYP2C9 (RETTIE; JONES, 2005), sustentando-se no fato de que a presença de resposta heterogênea ao medicamento, demonstra-se como uma grande barreira para o sucesso do tratamento de doenças, devido às variações genéticas nos genes dessa enzima metabolizadora de medicamentos (NIZAMUDDIN *et al.*, 2021).

Segundo o *International Warfarin Pharmacogenetics Consortium*, uma combinação de genotipagem CYP2C9 e VKORC1 são os testes farmacogenômicos recomendados como adjuvantes às dosagens ajustadas individualmente para terapia com varfarina, todavia essa recomendação ainda é bastante vaga, sendo de difícil aplicação na prática clínica (BEGG; HELSBY; JENSEN, 2012). Porém, mesmo com tal atraso, ter o conhecimento da distribuição da frequência alélica de enzimas que metabolizam o fármaco nas populações pode ser útil para identificar grupos de risco para reações adversas ao fármaco e otimizar as dosagens dos mesmos (NIZAMUDDIN *et al.*, 2021). Pois alterações em CYP2C9, assim como nenhum alelo funcional, leva, de forma semelhante, a um aumento da exposição a outros substratos de CYP2C9, aumentando efeitos colaterais graves, incluindo neurotoxicidade com fenitoína, sangramento gastrointestinal e efeitos cardiovasculares adversos (PRATT *et al.*, 2021). Portanto, atribuir função aos alelos CYP2C9 requer uma avaliação cuidadosa de medicamentos individuais metabolizados por esta enzima (KARNES *et al.*, 2021).

Estas áreas da Farmacologia Clínica objetivam otimizar o tratamento através da personalização terapêutica, conforme as diferenças nas características genéticas dos indivíduos (METZGER, 2006). Particularmente, buscam identificar genes que: (A) predisponham às doenças; (B) modulem respostas aos medicamentos; (C) afetem a farmacocinética e farmacodinâmica de medicamentos; e (D) estejam associados a reações adversas a medicamentos (MUKHERJEE, 2003).

As interações CYP-xenobióticos envolvem a indução ou a inibição de enzimas metabolizadoras. A inibição pode ocorrer de várias maneiras, incluindo a destruição de enzimas preexistentes, inibição da síntese enzimática ou por complexação e, portanto, inativação da enzima metabolizadora. A elucidação das interações inibitórias é uma das abordagens utilizadas para determinar se os P450s estão envolvidos no metabolismo hepático e extra-hepático dos xenobióticos (ABASS; TURPEINEN; PELKONEN, 2009).

Além disso, é um dos aspectos importantes que contribuem para a caracterização de fatores metabólicos, por exemplo, estabilidade metabólica, metabolização de enzimas, variabilidade interindividual e diferenças interespecies, fatores que fornecem dados quantitativos importantes para avaliação de risco químico. Ainda, a determinação do potencial de uma nova entidade química para inibir as enzimas que metabolizam o fármaco e causar interações fármaco-fármaco ou xenobiótico-fármaco é muito importante durante o desenvolvimento de uma nova entidade química. Ao comparar os efeitos de uma nova substância nas atividades específicas do CYP com os respectivos efeitos dos inibidores

de diagnóstico, pode ser feita uma previsão provisória da situação *in vivo* (ABASS; TURPEINEN; PELKONEN, 2009).

Os estudos de interação de CYPs são geralmente realizados em animais ou amostras de tecido de animais tratados com o químico. No entanto, a variabilidade das espécies e o composto específico em questão devem ser considerados em relação às interações composto-CYP. As diferenças entre as espécies são significativas em termos de atividades e seletividades de CYPs específicos. Além disso, os dados das interações humanas são necessários para a avaliação do risco humano. Devemos confiar em um sistema de CYPs humanos *in vitro* para estudar as interações, uma vez que os humanos não podem ser usados como sujeitos do estudo, exceto em circunstâncias ocasionais. Existem vários compostos frequentemente utilizados como sondas inibidoras para isoformas humanas específicas (ABASS; TURPEINEN; PELKONEN, 2009).

GENE *CYP2C9*

O gene *CYP2C9* é responsável pela tradução da enzima *CYP2C9* que está envolvida no metabolismo de aproximadamente 10% dos medicamentos, incluindo alguns com pequeno índice terapêutico. Seus substratos incluem os hipoglicemiantes orais, anti-inflamatórios não esteroidais, diuréticos, anticonvulsivantes, inibidores de angiotensina II, antidepressivos, anticoagulantes orais (como a warfarina) entre outros (DALY *et al.*, 2017). Além disso, esta enzima está envolvida no metabolismo de substratos endógenos como o ácido araquidônico e o linolênico (INGELMAN-SUNDBERG *et al.*, 2007; ZHOU *et al.*, 2008).

A respeito das variações genéticas, é bem conhecido o fato dos polimorfismos de *CYP2C9* apresentarem consequências funcionais na farmacocinética *in vitro* e *in vivo*, na resposta terapêutica e ADRs. Dentre as variantes descritas para este gene, parece que apenas os alelos *2 e *3 tem uma relação significativa ao seu comportamento polimórfico (INGELMAN-SUNDBERG *et al.*, 2007). As variações alélicas *4 e *5 são pouco frequentes e a relevância clínica das mesmas ainda é pouco conhecida (KIM *et al.*, 2009).

A primeira variação alélica identificada foi o *CYP2C9**2, a qual apresenta um polimorfismo de base única (*SNP*, *Single Nucleotide Polymorphisms*) na posição 430C>T (éxon 3), que causa uma troca de aminoácido (Arg144Cys), acarretando em uma diminuição de aproximadamente 20 a 30% da atividade enzimática de *CYP2C9*. Já o alelo *CYP2C9**3 apresenta um *SNP* no éxon 7 (1075A>C), o que também leva a troca de um aminoácido (Ile359Leu), porém, com a redução de 70% da função dessa enzima (ZHOU *et al.*, 2008).

As frequências dos alelos *CYP2C9**2 e *CYP2C9**3 variam entre diferentes populações e Kirchheiner e Brockmoller (2005) relataram que os alelos *2 e *3 estão presentes principalmente em caucasianos (11% e 7%, respectivamente), enquanto em africanos a frequência é menor (4% e 2%, respectivamente). Em asiáticos, a frequência do alelo *3 é de 3% e o alelo *2 não foi encontrada.

A manifestação dos alelos *2 e *3 afetam a capacidade de metabolização e eliminação de diferentes medicamentos tais como: S-acenocumarol, S-warfarina, glimepirida, tolbutamida, losartana, celecoxibe, diclofenaco, ibuprofeno, tenoxicam, fluvastatina e fenitoína (KIRCHHEINER; BROCKMOLLER, 2005). O alelo *3 parece ter um maior efeito na farmacocinética do que o alelo *2. Para a maioria dos substratos, indivíduos heterozigotos com um alelo *3 têm aproximadamente 50% do poder de metabolização do alelo normal e homozigotos *3 tem uma redução de 5 a 10 vezes dele. Para o alelo *2, foi detectado um efeito significativo ao metabolizar medicamentos como S-warfarina, acenocumarol, tolbutamida e celecoxibe. Isto sugere que existe uma diferença na especificidade de substrato para as enzimas codificadas pelos alelos *1 (selvagem), *2 e *3. Desse modo, os polimorfismos de *CYP2C9* são clinicamente significantes e substrato dependentes (INGELMAN-SUNDBERG *et al.*, 2007).

Os indivíduos que apresentam a manifestação de algum *SNP*, como o *2 e *3, em

alguns casos, são fenotípicos metabolizadores intermediários ou lentos a xenobióticos (QUIGNOT *et al.*,2020). Esses grupos são assim nomeados, pois ocorre a redução de atividade proteica, o qual é promovida pela troca de aminoácidos em um dos alelos (intermediário) ou nos dois alelos (lento), capazes de afetar no processo metabólico de medicamentos e torná-los grupos sensíveis às dosagens farmacêuticas. Essa função ineficaz da enzima, devido a manifestação do SNP, é uma passível colaboradora na dificuldade terapêutica de pacientes, já que esses fenótipos estão sujeitos ao maior tempo de interação entre a droga e o organismo, aumentando as chances de ADRs ou outros tipos de complicações ao tratamento (SOUZA, 2013). Segundo a pesquisa de Al- Eitan *et al.* (2019), existe uma maior sensibilidade de pacientes, quando manifestado o alelo mutante *3, ao tratamento do anticoagulante warfarina, de modo que seja ideal a aplicação da dose em baixas concentrações para este grupo, em comparação com grupos com o alelo selvagem.

Além de grupos metabolizadores lentos, há também fenótipos do tipo metabolizadores ultrarrápidos. Estes são expressos por outras mutações genéticas, diferentes das SNPs, como a duplicação, relacionadas com a maior tradução de enzimas metabolizadoras, corroborando na ausência do efeito esperado do fármaco prescrito ao paciente, exigindo maiores concentrações do medicamento para o tratamento (SOUZA, 2013).

Isso demonstra a importância no desenvolvimento de pesquisas na área da Farmacogenética, de maneira que otimize o tempo de eficácia terapêutica, maximize as dosagens prescritas e evite futuras reações adversas ao medicamento, voltadas às pré-condições genéticas que os pacientes possam apresentar.

De acordo com Zanger *et al.* (2008), estudos têm demonstrado a significância clínica dos alelos *2 e *3 para a maioria dos substratos já mencionados. Os autores exemplificam que indivíduos que possuem alelos *2 e *3 tiveram maiores incidências de reações adversas aos medicamentos como hipoglicemia (devido ao uso de hipoglicemiantes), sangramentos gastrointestinais (decorrentes da utilização de anti-inflamatórios não esteroidais) e severa hemorragia (relacionada ao tratamento com warfarina), onde a resposta anticoagulante também depende de variantes no gene da vitamina K epóxido redutase.

O antagonista de vitamina K, warfarina, é o anticoagulante oral mais prescrito para o tratamento de tromboembolismo venoso e das trombozes arteriais. Este anticoagulante é caracterizado por um pequeno índice terapêutico que varia muito entre os pacientes. A warfarina inibe a enzima vitamina K epóxido-redutase codificada pelo gene *VKORC1* (SINGH *et al.*, 2007).

No metabolismo da warfarina os alelos *2 e *3 codificam enzimas que apresentam aproximadamente 12% e 5%, respectivamente, da capacidade enzimática normal. Desse modo, ambos os alelos têm um efeito substancial ao metabolizar este medicamento. Indivíduos homozigotos para o alelo *3 mostraram uma redução de 90% na eliminação da S-warfarina em comparação com homozigotos para o alelo selvagem. Recentemente, foi

descrito que a Citocromo P450 (CYP) 2C9, enzima que é o produto do gene polimórfico *CYP2C9*, é responsável pelo catabolismo de diversos fármacos e xenobióticos, influenciando fortemente o surgimento do câncer (DALY *et al.*, 2017). A proteína CYP2C9 está intimamente ligada à metabolização de substâncias específicas (anti-inflamatórios, anticoagulantes, entre outros), e a sua inibição pode levar a quadros importantes de doenças causadas pelo acúmulo de toxinas. Conforme já descrito, o gene codificante *CYP2C9* é altamente polimórfico e mais de 27 polimorfismos já foram descritos em suas regiões reguladoras e codificantes (KING *et al.*, 2004; VIANNA-JORGE *et al.*, 2004; PERINI *et al.*, 2005, PERINI *et al.*, 2008; DALY *et al.*, 2017). Duas dessas variantes, *CYP2C9**2 (C430T) e *CYP2C9**3 (A1075C) têm sido extensamente investigadas nos últimos anos (KING *et al.*, 2004; VIANNA-JORGE *et al.*, 2004; PERINI *et al.*, 2005, PERINI *et al.*, 2008; DALY *et al.*, 2017).

A influência do ambiente no aparecimento de doenças, em especial no câncer, é frequentemente estudada através da avaliação da metilação global do DNA (COLLOTTA *et al.*, 2013). Relatos da literatura afirmam que níveis globais de metilação do DNA estão inversamente associados aos níveis sanguíneos de poluentes orgânicos persistentes (POPs) e xenobióticos ambientais que se acumulam principalmente no tecido adiposo (COLLOTTA *et al.*, 2013; KIM *et al.*, 2010).

Recentemente, um grande número de polimorfismos genéticos em genes responsáveis por codificar enzimas da família das Citocromo P450 têm sido descritos e caracterizados. Novos estudos têm demonstrado que indivíduos afetados podem perder a atividade das enzimas P450 ou possuir maior ou menor atividade enzimática de acordo com a presença de certas variantes alélicas. Esses indivíduos podem ter um risco aumentado em desenvolver efeitos adversos a alguns medicamentos ou doenças associadas à exposição aos xenobióticos, principalmente câncer (SAMSEL; SENEFF, 2013a; SAMSEL; SENEFF, 2013b; SAMSEL; SENEFF, 2015). Diversos artigos correlacionam a exposição aos agrotóxicos e sua associação ao risco aumentado de câncer de próstata, pele, pulmão, mama, cabeça e pescoço, leucemia linfoblástica aguda, mieloma múltiplo e sua importante modulação por polimorfismos genéticos das enzimas Citocromo P450 (KRAJINOVIC *et al.*, 1999; MCDUFFIE *et al.*, 2001; DE ROOS *et al.*, 2005; ERIKSSON *et al.*, 2008; TIMOFEEVA *et al.*, 2009; ALAVANJA, 2012; KUMAR *et al.*, 2014; HE; FENG, 2015; VAZQUEZ *et al.*, 2017; BAI *et al.*, 2017).

Ademais, ao exercer uma análise mais detalhada sobre a ação da enzima CYP2C9 na metabolização das variedades de medicamentos, tem-se diversos processos interligados e fatores que influenciam no desempenho da finalidade do fármaco e, em sequência, sua excreção. Alguns desses determinantes podem estar relacionados, por exemplo, com a variação na frequência dos alelos no genótipo da *CYP2C9* (THEKEN *et al.*, 2020).

No caso do anticoagulante warfarina, o estereoisômero S-warfarina é metabolizado pelo sistema enzimático CYP2C9 e tem-se como metabólitos predominantes a 7 e

6-hidroxila, conforme demonstrado no Quadro 1. O efeito anticoagulante é causado pela inibição da molécula VKORC1, que por sua vez fará com que haja uma limitação na presença de vitamina K no organismo. Isso tem como consequência a redução na taxa de produção de fatores ativos de coagulação sanguínea (JOHNSON et al., 2017).

Quadro 1. Medicamentos e seus metabólitos principais.

Medicamento	Metabólitos*
Warfina	7 e 6-hidroxila
Fenitoína	Hidroxifenitoína inativa, o 5-(4'-hidroxifenil)-5-fenil-hidantoína ou o p-HPPH
Celecoxibe	Ácido carboxílico e glicuronídeo

Já na metabolização do antiepilético fenitoína, a enzima atua de forma a sintetizar produtos finais como a hidroxifenitoína inativa, o 5-(4'-hidroxifenil)-5-fenil-hidantoína ou o p-HPPH, e, por fim, tem-se a glucuronidação e a excreção pela urina. Ademais, como esse medicamento é catalisado pela CYP2C9, a porcentagem de formação do isômero (S)-p-HPPH é maior do que o do (R)-p-HPPH. Logo, tais proporções relativas podem ser usadas para fenótipo de variantes genômicas de CYPs (KARNES et al., 2020; THORN et al., 2012).

Outrossim, a CYP2C9 contribui para o metabolismo de medicamentos determinados como anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Considerando o analgésico celecoxibe, os metabólitos produzidos a partir dele, em humanos, são o ácido carboxílico e o glicuronídeo. Além disso, a CYP3A4 também participa do metabolismo desse analgésico (THEKEN et al., 2020; LI et al., 2012).

Logo, deve haver atenção ao receitar medicamentos para pacientes que já fazem o uso de celecoxibe, uma vez que alguns fármacos podem inibir a CYP2C9. De modo semelhante, o CYP2D6 é inibido pelo celecoxibe, e medicamentos como o Metoprolol sofrem alteração na sua eficiência (THEKEN et al., 2020; LI et al., 2012).

Por último, no processo de metabolização de estatinas, a enzima CYP2C9 tem a função de oxidar o medicamento (COOPER-DEHOFF et al., 2022).

GLIFOSATO E CYP2C9

Destaca-se entre os agrotóxicos utilizados pelos agricultores o glifosato. Segundo Gress (2015) e Stur *et al.* (2019), o glifosato inibe o crescimento das plantas por interferência na produção de aminoácidos aromáticos essenciais por inibição da enzima 5-enolpiruvilshikimato-3-fosfato sintase (EPSPS). Essa enzima catalisa a formação de 5-enolpiruvilshikimato-3-fosfato a partir de fosfoenolpiruvato (PEP) e shikimato-3-fosfato, responsáveis pela biossíntese do corismato, intermediário na biossíntese de fenilalanina, tirosina e triptofano, ausência esta, que em mamíferos pode explicar a toxicidade sistêmica relativamente baixa para o glifosato [dose letal mediana oral (LD50) para ratos 4.320 mg / kg, coelhos 3.800 mg / kg]. No ambiente terrestre, quando metabolizado por bactérias encontradas no solo, o glifosato é principalmente biodegradado em ácido aminometilfosfônico (AMPA) e pode causar vários problemas toxicológicos quando absorvido. O AMPA é muito mais persistente no solo do que a substância original. O mesmo pode ser lixiviado para as águas subterrâneas e transformar-se em formaldeído, que é carcinogênico e neurotóxico (BOHRER, 2000; STUR *et al.*, 2019). De acordo com o estudo com animais em ratos Sprague – Dawley, aproximadamente 35 a 40% da dose administrada foi absorvida pelo trato gastrointestinal, e a urina e as fezes foram rotas igualmente importantes de eliminação após uma dose oral (10 mg / kg). Estudos em animais indicaram que praticamente nenhum metabolito tóxico de glifosato foi produzido quando administrado por via oral e que havia pouca evidência de atividade metabólica com essencialmente 100% da carga corporal de glifosato relacionada ao composto original.

Outro problema dos herbicidas à base de glifosato é a presença de Nnitrosoglifosato (NNG) como contaminante (0,1 ppm), que é uma substância altamente cancerígena (BOHRER, 2000). A substância NNG pode ser formada também no solo, na água ou no organismo humano quando o glifosato se combina com nitratos e nitritos. Os adubos químicos nitrogenados são importantes fontes de nitratos e os alimentos convencionais produzidos com esses adubos possuem maiores teores dessas substâncias (BOHRER, 2000).

A família P450 de enzimas CYP tem um *design* de assinatura caracterizado como FGxGRHxCxG (também conhecido como CXG), com dois e, frequentemente, três resíduos de glicina altamente conservados (SYED, MASHELE, *apud* GUNATILAKE, SENEFF, ORLANDO, 2019). Este *design* está localizado no centro de ligação de ferro ao heme, e a síntese do heme também é interrompida pelo glifosato através da sua inibição competitiva da glicina como substrato à reação catalisada pela ácido δ-aminolevulínico sintase. O glifosato também interfere a síntese do heme, porque foi demonstrado que ele bloqueia o primeiro passo da via que utiliza a glicina como substrato para sintetizar o anel pirrol, um componente básico do heme, sendo que a deficiência do heme pode levar à supressão das CYPs em geral (KITCHEN, WITT, RIECK, *apud* GUNATILAKE, SENEFF, ORLANDO,

2019). A quelatação de ferro pelo glifosato também pode prejudicar a biodisponibilidade do ferro. Recentemente, foi descrito que o glifosato destrói enzimas CYP450 através do ataque ao seu centro heme assim como interferência direta através da nitrosilação de seu centro ativo (p450) (SAMSEL; SENEFF, 2015). Outrossim, foi demonstrado que o agrotóxico glifosato inibe a atividade da enzima CYP2C9 de microsossomos de fígado humano (ABASS; TURPEINEN; PELKONEN, 2009; ELMADANI *et al.*, 2011.).

As enzimas CYP também dependem do cofator NADPH, que desempenha um papel essencial na divisão do dímero de oxigênio para adicionar um único átomo de oxigênio ao substrato. Um resíduo de glicina altamente conservado, forma uma ligação de hidrogênio da cadeia principal com fosfato no local de ligação ao FMN (mononucleotídeo de flavina) da proteína acessória, citocromo P450 redutase, necessária para a atividade catalítica de todas as enzimas CYP (ZHAO *et al.* 2003, *apud* GUNATILAKE; SENEFF; ORLANDO, 2019). Tanto as enzimas CYP quanto a CYP redutase possuem locais de ligação ao NADP (H), uma molécula fosforilada. O NADP (H) é sintetizado no fígado a partir do triptofano, um produto direto da via do shiquimato que o glifosato interrompe (FUKUWATARI; SHIBATA; BIEFER; VASUDEVAN; ELKHAL, 2017 *apud* GUNATILAKE; SENEFF; ORLANDO, 2019).

Portanto, não surpreende que tenha sido demonstrado que o glifosato suprime de forma elevada a atividade da enzima CYP no fígado de ratos (HIETANEN; LINNAINMAA; VAINIO, 1983 *apud* GUNATILAKE; SENEFF; ORLANDO; 2019).

Além disso, foi descrito que o agrotóxico glifosato interfere na função enzimática das CYPs impedindo a detoxificação de múltiplos outros agentes carcinogênicos, aumentando seu potencial carcinogênico (SAMSEL; SENEFF, 2015), sendo que as evidências da carcinogenicidade do glifosato são convincentes e multifatoriais (ABASS; TURPEINEN; PELKONEN, 2009; SWANSON *et al.*, 2014; MESNAGE *et al.*, 2015; SAMSEL; SENEFF, 2015). Samsel e Seneff (2015) observaram que o glifosato também pode estar relacionado à morte da flora intestinal em mamíferos, além da capacidade de quelagem de metais essenciais em vias metabólicas importantes no organismo como o Manganês (Mn), além da sua possível ligação com o surgimento do linfoma não-hodgkin (GUYTON, 2015).

USO DE AGROTÓXICOS

O uso de agrotóxico na agricultura familiar começou a se difundir principalmente nos últimos trinta anos, e o Brasil, está entre os maiores consumidores de agrotóxicos no mundo. Em 2008, o Brasil ultrapassou os Estados Unidos e assumiu o posto de maior mercado mundial de agrotóxicos (ABRASCO, 2012; CASAL *et al.*, 2014).

A população analisada de agricultores alegou fazer uso de diversos praguicidas nas lavouras. Além do glifosato (praguicida mais utilizado), destacamos, dentre as várias substâncias, as que tiveram maiores relatos de uso, foram elas: flutriafol, ciproconazol e tiametoxam.

Flutriafol: (RS)-2,4'-difluoro-a-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl) benzhydryl alcohol, é um praguicida pertencente a classe dos fungicidas com a classificação toxicológica III. Possui aplicação foliar nas culturas de aveia, banana, melão, soja e trigo; aplicação no solo na cultura do café; e aplicação em sementes de trigo (ANVISA, 2019).

Ciproconazol: (2RS,3RS;2RS,3SR)-2-(4-chlorophenyl)-3-cyclopropyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol, assim como o flutriafol, pertence à classe dos fungicidas com a classificação toxicológica específica para cada produto, conforme art. 38 da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 294, de 29 de julho de 2019. A sua aplicação na agricultura é foliar nas culturas de algodão, alho, arroz, aveia, café, cevada, crisântemo, eucalipto, figo, girassol, goiaba, maçã, melancia, melão, milho, pêssego, soja, sorgo, trigo e uva; aplicação no solo na cultura de café; aplicação através de tratamento industrial de propágulos vegetativos (mudas) antes do plantio na cultura de cana-de-açúcar; e aplicação no sulco de plantio na cultura de cana-de-açúcar (ANVISA, 2019).

Tiametoxam: (2-chloro-1,3-thiazol-5-ylmethyl)-5-methyl-1,3,5-oxadiazinan-4-ylidene(nitro)amine, é um praguicida pertencente a classe dos Inseticidas, com a classificação toxicológica III. A sua aplicação na agricultura é no solo nas culturas de abacaxi, abobrinha, alface, amendoim, arroz, batata, berinjela, café, cana-de-açúcar, citros, feijão-vagem, fumo, maçã, mamão, melancia, melão, morango, pepino, pêssego, pimentão, repolho, tomate e uva; aplicação em sementes de alface, algodão, amendoim, arroz, aveia, batata, cebola, cevada, feijão, girassol, melão, milho, pastagem, soja, sorgo, tomate e trigo; aplicação foliar nas culturas de alface, algodão, alho, alho-poró, agrião, amendoim, arroz, aveia, batata, berinjela, cana-de-açúcar, cebola, cebolinha, cevada, citros, coentro, crisântemo, ervilha, feijão, figo, fumo, girassol, maçã, mamão, mandioca, manga, melancia, melão, milho, morango, palma forrageira, pastagem, pepino, pimentão, repolho, rosa, soja, sorgo, tomate, trigo e uva; aplicação no tronco de citros; aplicação por imersão de pedúnculos de abacaxi e de mudas de eucalipto; aplicação em tratamento de

mudas na bandeja antes do plantio nas culturas do fumo e melão; aplicação no solo, em sulco de plantio e através de tratamento industrial de propágulos vegetativos (mudas) antes do plantio na cultura de cana-de-açúcar; e aplicação em sulco de plantio na cultura de milho (ANVISA, 2019).

Para a Associação Brasileira de Saúde Coletiva, o processo produtivo agrícola brasileiro está cada vez mais dependente dos agrotóxicos. Os resíduos tóxicos estão presentes em muitos produtos alimentícios, principalmente nos alimentos processados que têm como ingredientes os derivados de trigo, milho e soja, provocando o aumento da insegurança alimentar para o mercado consumidor (ABRASCO, 2012).

Entre os mais contaminados, estão os alimentos *in natura*, registrando-se que os vegetais e frutas disponíveis no mercado apresentam um aspecto agradável, embora contenha em sua película externa grande quantidade de agrotóxicos utilizados para sua produção (PARA, 2021). O uso de defensivos agrícolas em grande escala afeta a saúde da população e o meio ambiente, gerando contaminação do solo, do ar, da água, das nascentes e dos aquíferos (GOMES, 2014). Grande parte dos agrotóxicos aplicados na agricultura tende a escoar principalmente nas águas superficiais e subterrâneas, além de ficarem dispersos na atmosfera. São vários os fatores de degradação ambiental que ocorre com a dispersão de agrotóxicos no ambiente, um dos principais problemas apresentados é a mineralização completa da molécula ou geradores de metabólitos e produtos de degradação (GOMES, 2014).

A agricultura familiar é responsável pela produção de diferentes gêneros alimentícios, que atendem às necessidades dos consumidores e da própria família. As práticas para o autoconsumo e a comercialização se mantêm, principalmente, no âmbito da agricultura familiar e vêm representando estratégias importantes de geração de renda e de segurança alimentar e nutricional para os agricultores e para os consumidores (BADALOTTI; RENK; FILIPPIN, 2007).

É nessa perspectiva da segurança alimentar e de minimização dos efeitos dos agrotóxicos sobre a saúde que os agricultores respeitam o período de carência referente à aplicação de agrotóxicos, compreendido como o número de dias entre a última aplicação e a colheita. Este período é estabelecido de acordo com as informações do fabricante disponíveis nos rótulos das embalagens de cada produto, recomendado e certificado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ALENCAR, 2010).

Tal como foi relatado pelos agricultores familiares, o período de carência, quando do uso de agrotóxicos, tem sido observado na produção de alimentos, pois reconhecem como essencial o cumprimento deste tempo para que o alimento não contenha quantidade elevada de resíduos, tornando-se prejudicial à saúde. A comercialização dos produtos agrícolas, cujo índice de agrotóxicos está acima do permitido, caracteriza comercialização de alimentos de forma ilegal e, por isso, é necessário levar em consideração o período de carência para a comercialização e o consumo (ABRASCO, 2012).

Em relação aos riscos de trabalhar com agrotóxicos, todos os produtores rurais entendem que há periculosidade. A prática do uso de equipamento de proteção individual é seguida parcialmente pelos trabalhadores, relatando que a indevida utilização dos equipamentos de proteção individual se dá pelo desconforto térmico e dificuldade de locomoção. Por essas razões, apesar do perigo que representa, é comum deparar-se com trabalhadores rurais sem o uso de equipamentos durante a aplicação e manuseio desses produtos (MORIN *et al.*, 2018).

A aplicação de agrotóxicos requer equipamentos que propiciem a segurança do trabalhador, no entanto, ainda são frequentes as aplicações com pulverizador costal. Essa técnica expõe de forma direta o agricultor pelo contato do equipamento com o corpo e pelo tempo durante o qual o produtor fica exposto ao agrotóxico, especialmente considerando a frequência de aplicação que pode chegar a oito vezes por mês. A aplicação realizada com tratores diminui parcialmente os riscos de intoxicação, pois os trabalhadores ficam em uma posição mais afastada dos agrotóxicos se comparada à situação de uso de pulverizadores costais (ABRASCO, 2012; LONDRES, 2021).

Quanto à segurança, constatou-se que os agricultores nem sempre utilizam equipamento de proteção individual. Percebe-se que há uma preocupação e cuidado com a saúde no momento da aplicação desses produtos, porém, não são todos os agricultores que usam proteção como preconiza a Embrapa (2003), ao recomendar o uso de máscaras protetoras, óculos, chapéu de abas largas, macacão com mangas compridas e avental impermeável. Um estudo semelhante realizado por Bohner, Araújo e Nishijima (2013), no município de Chapecó-Santa Catarina, também indicou que nem todos os agricultores usam equipamento de proteção individual quando realizam aplicação de agrotóxicos.

O Censo Agropecuário de 2017 (BRASIL, 2017) mostrou um aumento significativo na quantidade de estabelecimentos que começaram a usar agrotóxicos, traduzidos no aumento de 20,4% no número de lugares. Além disso, ficou evidente no estudo um aumento similar em agricultores analfabetos que passaram a aplicar produtos agrotóxicos no campo.

Os produtores que usavam agrotóxicos e eram alfabetizados somam-se em 69,6 %, com ensino fundamental, no máximo. Dentre esses, 30,6% afirmaram ter recebido orientação técnica sobre a aplicação do produto. Já dentre os analfabetos cerca de 89% deles declararam nunca ter ouvido as orientações técnicas (IBGE, 2017). De certa forma, essa falta de instrução acaba resvalando na preocupação, para além do próprio produto em si, sobre a manipulação dos agrotóxicos.

DOENÇAS CAUSADAS POR AGROTÓXICOS

A Agência Internacional para Pesquisa do Câncer (*International Agency for Research on Cancer*, IARC) publicou um estudo em março de 2015 (GUYTON, 2015) classificando o glifosato como um “provável agente cancerígeno”.

Em dezembro de 2017, Robert Tarone, matemático estatístico da Agência de Proteção Ambiental Americana, publicou um artigo que refutava o estudo da IARC, que, segundo ele, havia falsificações nos dados. O artigo do cientista (TARONE, 2021) via a classificação da IARC sobre o glifosato como incompleta e defeituosa, em que o autor salientava que os esforços para a prevenção do câncer deveriam ser cientificamente fundamentados em relação ao potencial cancerígeno dos produtos suspeitos. Enquanto o relatório da IARC afirmava que o glifosato poderia ser um grande perigo, o artigo de Tarone contrapunha à probabilidade de desenvolvimento de câncer após a exposição ao referido agrotóxico. O painel da IARC, descreveu Tarone, deu destaque a resultados positivos no que diz respeito à provável carcinogenicidade do glifosato em estudos com roedores, em detrimento dos resultados negativos.

Recentemente, Kabat (2017) publicou um artigo no site da Forbes comentando o caso. Para ele, as revelações de Tarone (2017) sobre a publicação da IARC foram um alívio, pois cientistas e agências deveriam ser transparentes e imparciais. Além disso, apontou para as questões de alto risco envolvidas, como recompensas financeiras e outros conflitos de interesses obscuros.

Apesar do conflito de interesses descrito acima, a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) classificou o glifosato como “provável agente cancerígeno” e o estado da Califórnia seguiu o exemplo, listando-o como um “provável agente cancerígeno” que requer rotulagem.

Em um período de menos de um ano, de agosto de 2018 a junho de 2019, três processos bem-sucedidos na Califórnia envolvendo um nexo de causalidade entre a utilização de glifosato e o surgimento de linfoma não-Hodgkin resultaram em indenizações de mais de dois bilhões de dólares americanos. Isso causou uma queda drástica no valor das ações de uma das maiores empresas de fármacos do mundo, uma vez que a mesma adquiriu outra grande empresa de produtos agrícolas pouco antes de esses processos serem litigiosos. Em julho de 2019, a Áustria se tornou o primeiro país europeu a proibir o glifosato para todos os usos (AVRAMOVA *apud* GUNATILAKE; SENEFF; ORLANDO, 2021).

A literatura mostra associação das neoplasias do sistema nervoso central (SNC) com a ocupação, acometendo trabalhadores da indústria petroquímica, lavradores e embalsamadores com maior incidência que outras profissões sem exposição química (ALAVANJA, 2005; CLAPP, 2006; LEE *et al.*, 2005; NICHOLS; SORAHAN, 2005). Em relação aos tumores cerebrais, os trabalhos de Remontet *et al.* (2003) e Baldi *et al.*

(2011), observaram uma incidência maior de meningioma e mais recentemente ao glioma em indivíduos expostos a aditivos agrícolas. Somado a estes, trabalhos mais recentes também sugerem o risco de tumor cerebral em associação à exposição a pesticidas em populações com proximidade de culturas agrícolas (CHEN *et al.*, 1998), no entanto, as vias moleculares que estabelecem esta associação ainda não foram definidas. Em uma perspectiva brasileira, o estudo epidemiológico de Miranda-Filho *et al.* (2012), realizado na região agrícola do estado do Rio de Janeiro, também observou uma maior tendência na mortalidade por câncer ao longo do tempo entre indivíduos expostos aos agrotóxicos.

Os agrotóxicos usados na agricultura (inseticidas, herbicidas, fungicidas) e no ambiente doméstico (raticidas, moluscocidas, fumigantes) estão associados a efeitos graves à saúde, causando intoxicações agudas e crônicas (ABRASCO, 2012).

Os sintomas relacionados às intoxicações agudas ocorrem de forma rápida, logo após a exposição, ocasionando dores de cabeça, sangramento nasal, fraqueza, tontura, espasmos musculares, náuseas e vômitos. Já os sintomas crônicos surgem após meses, anos ou décadas de exposição e podem estar relacionados com o desenvolvimento de várias doenças, incluindo efeitos neurotóxicos, lesões hepáticas e renais, dentre outras (LONDRES, 2021; ABRASCO, 2012).

Os impactos nos processos produtivos da agricultura familiar de maior relevância para a saúde humana e ambiental são as poluições, contaminações ambientais e as intoxicações agudas e crônicas relacionadas à aplicação de agrotóxicos, visto que nem sempre as práticas produtivas são coerentes com as preocupações do impacto ambiental ou expressam visão de sustentabilidade (ABRASCO, 2012).

A agricultura familiar tem se apresentado, historicamente, como uma forma de organização dos meios de produção e um modo de vida fundamental para a reprodução social dos agricultores (BADALOTTI, RENK, FILIPPIN, 2007).

Este cenário evidencia a relevância que assumem as questões relativas ao uso e manuseio de agrotóxicos nesta região, reforçando-se que inadequações neste campo podem, a médio e longo prazo, gerar níveis de contaminação do ambiente de difícil reversão, com consequente implicação na saúde humana (EPAGRI, 2014).

A exposição aos agrotóxicos aliada ao uso indiscriminado dos mesmos são explicitados na literatura como responsáveis por diversos sintomas, doenças físicas e emocionais. Os sintomas frequentes causados por intoxicações agudas são identificados por náuseas, cefaléia, irritabilidade, desorientação, dores no peito, vertigem, taquicardia, fadiga, tontura, irritação na pele, olhos, mucosas e dificuldade respiratória (MENEGAT; FONTANA, 2010; MASCARENHA; PESSOA, 2013).

Em relação à intoxicação crônica, os efeitos emergem da exposição continuada, em longo prazo. Os sintomas iniciam tardiamente e são expressos por comprometimentos irreversíveis, na maioria dos casos. Neste contexto, destaca-se o surgimento de câncer em agricultores, com origem nos sistemas digestório, reprodutor masculino, imunológico,

endócrino, tegumentar, respiratório e urinário (ANDREOTTI *et al.*, 2009; MIRANDA, 2015).

A literatura enfatiza outros agravos à saúde, relacionada à exposição e intoxicação crônica aos agrotóxicos, revelados em doenças cardiovasculares, morbidade respiratória, doença de Parkinson, transtornos da visão, ansiedade, depressão, confusão mental, hipertensão arterial e efeitos neurológicos diversos, dentre eles, suicídio (BENACHOUR; SÉRALINI, 2008; FAREED *et al.*, 2013; ALBUQUERQUE *et al.*, 2015; FURLONG *et al.*, 2015; SEKHOTHA; MONYEKI; SIBUYI, 2016; CONTI *et al.*, 2018). Os estudos que correlacionam o surgimento de doenças e o uso de agrotóxicos ainda são inconsistentes, observando-se que ainda existem controvérsias quanto à incidência em relação a população de análise (BARRY *et al.*, 2012). Sendo assim, acredita-se que o padrão epidemiológico do surgimento de doenças associado ao uso de agrotóxico depende da soma de várias variáveis, entre elas: a população de estudo, presença de alterações genéticas de síndromes hereditárias e base química dos agrotóxicos em exposição (BARRY *et al.*, 2012).

Uma pesquisa da Universidade do Texas se empenhou em evidenciar outro efeito do glifosato: estudar como o mesmo afetava as abelhas. O artigo descreve uma experiência que expôs abelhas a concentrações de glifosato utilizadas comumente em plantações e jardins. Após três dias, eles observaram que o herbicida reduziu significativamente a microbiota intestinal saudável dos insetos. Assim como os seres humanos, as abelhas precisam de um ecossistema de bactérias existindo no seu trato digestivo e o que glifosato faz é matar algumas dessas bactérias, levando a um desequilíbrio que reduz a capacidade do inseto de se defender de infecções e, conseqüentemente, morrendo (MOTTA; RAYMANN; MORAN, 2021). Oito espécies dominantes de bactérias saudáveis nas abelhas foram expostas e, delas, quatro foram descritas como menos abundantes. *Snodgrassella alvi*, a espécie mais atingida, é muito importante para processar os alimentos das abelhas e as defenderem contra patógenos (MOTTA; RAYMANN; MORAN, 2021). Cerca de metade das abelhas com um microbioma saudável continuavam vivas depois de oito dias de exposição, ao passo que um décimo das que tiveram microbiomas alterados conseguiram se manter vivas. A descoberta do artigo leva à discussão de proposições já admitidas como absolutas e serve de apoio para diversas críticas que estão diante do agrotóxico mais popular do mundo, há quatro décadas no mercado.

Um artigo publicado na revista *PLOS Medicine*, da Universidade da Califórnia em Davis (EUA), pediu uma intervenção governamental imediata com o banimento dos organofosforados, inseticidas amplamente utilizados, assim como o glifosato. Em uma exposição pré-natal, segundo os autores do artigo, leva a uma desordem no desenvolvimento neurológico. A exposição de mulheres grávidas a níveis baixos de pesticidas organofosforados está ligada a um desempenho baixo na aprendizagem dos nascidos, além de um déficit de memória e atenção (HERTZ-PICCIOTTO *et al.*, 2021). Esses produtos são usados originalmente no controle de insetos em shoppings, escolas, campos de golfe e fazendas, matando as pragas.

As pessoas acabam entrando em contato com esses produtos químicos na comida, na água e no ar. A pesquisa ainda afirma que os pesticidas organofosforados são detectados na maioria das pessoas. O produto foi projetado para afetar o sistema central, o que leva a crer que atacar o sistema neurológico dos humanos não deveria ser surpresa, mas apenas o passo seguinte (HERTZ-PICCIOTTO *et al.*, 2021). Depois dos limites que foram determinados para o uso dos organofosforados, sua exposição de fato reduziu, mas os autores alertam que isso não é suficiente. Depois de mais de 30 estudos epidemiológicos e ensaios experimentais em animais e culturas de células, o artigo é determinante: a exposição aos organofosforados antes do nascimento, ainda que nos níveis admitidos como seguros pelos órgãos regulamentadores, está diretamente associada a uma deficiência no desenvolvimento cognitivo, comportamental e social (HERTZ-PICCIOTTO *et al.*, 2021).

Outro indício dos efeitos nocivos de agrotóxicos é que os mesmos acometem os adolescentes: um estudo recente analisou a relação entre a exposição a pesticidas e o desenvolvimento de depressão em adolescentes. O estudo observou 529 jovens de 11 a 17 anos da região do Andes, Equador, incluindo jovens trabalhadores em lavouras da região. A equipe da pesquisa mediu níveis da enzima acetilcolinesterase (AChE) no sangue, inibida pela toxicidade de alguns agrotóxicos. De acordo com a pesquisa, a enzima é presente em estruturas neurais e influencia as sinapses no cérebro. Foi constatado que os adolescentes tinham menor atividade de AChE e apresentavam mais sintomas ligados à depressão, com efeito acentuado em meninas e adolescentes menores de 14 anos (SUAREZ-LOPEZ *et al.*, 2021).

Comprovando os efeitos nocivos do glifosato, uma pesquisa da Universidade Estadual de Washington provou os impactos do herbicida nas gerações posteriores àquelas expostas ao agrotóxico. A pesquisa de uma equipe liderada por Michael K. Kinner, professor da universidade estadunidense, reuniu filhotes de animais expostos ao agrotóxico. No experimento, as fêmeas prenhes ficaram expostas entre o oitavo e décimo quarto dia de gestação. A dose escolhida foi metade da que, acreditava-se, não causar efeito nocivo à saúde. Isso de fato foi visto, pois não foram registrados efeitos nocivos aparentes sobre os pais ou a primeira geração de filhotes (KINNER *et al.*, 2021). O quadro mudou quando se observou a segunda e terceira gerações. No caso da segunda, houve aumentos significativos em doenças de testículos, ovários, glândulas mamárias, além de obesidade. Já sobre os animais machos da terceira geração, o estudo observou um aumento de 30% nas doenças na próstata, que representa o triplo da população de controle. A respeito das fêmeas do mesmo grupo, o aumento de 40% acometeu por meio de doenças renais, isto é, quatro vezes a população de controle (KINNER *et al.*, 2021). Esse fenômeno, nomeado pela pesquisa por “*generational toxicology*” (KINNER *et al.*, 2021), tem aumentado com os anos de uso de fungicidas, pesticidas, entre outras substâncias. O artigo vê como preocupante a capacidade do glifosato (e outros agentes tóxicos ambientais) em impactar as futuras gerações, igualmente importante à toxicologia da exposição direta (KINNER *et al.*, 2021).

Recentemente, uma importante pesquisa (CONTI *et al.*, 2018) descreveu o aparecimento de sintomas depressivos relacionados à utilização de agrotóxicos (especialmente glifosato em combinação com outros pesticidas) em trabalhadores rurais do sul do estado do Espírito Santo. Esse mesmo grupo de pesquisadores publicou outro importante estudo (ARCHANJO *et al.*, 2017) em que descreveram a correlação do uso de agrotóxicos e o aparecimento de sintomas como ardor na pele, presença de catarro, diarreia, dispnéia e salivação. Além disso, foi demonstrado que o número de sintomas relatados pelas mulheres foi maior que nos homens e que o uso de tabaco, agrotóxico, ser mulher, pior saúde auto-relatada e presença de doença crônica são fatores de risco para sintomas depressivos (ARCHANJO *et al.*, 2017).

GLIFOSATO E O SURGIMENTO DE DOENÇAS

O glifosato é uma molécula de glicina com um grupo metil-fosfonil ligado ao átomo de nitrogênio. Como análogo da glicina, pode-se esperar que a glicina seja deslocada em pontos aleatórios no processo de síntese de proteínas, com consequências desconhecidas. Vários aminoácidos produzidos sinteticamente, análogos estruturais próximos de aminoácidos naturais, podem ser incorporados erroneamente nos peptídeos (RUBENSTEIN; RODGERS *et al.*, apud SAMSEL; SENEFF; 2016).

Existem 20 aminoacil-tRNA sintetases únicas no sistema ribossômico, cada uma das quais reconhece especificamente um aminoácido, de acordo com o código do DNA. Curiosamente, não parece haver nenhum mecanismo de leitura de correção para o sistema ribossômico. Uma vez que um análogo de aminoácido burla o processo de reconhecimento, não há mecanismo para abortar a tradução e descartar uma sequência peptídica produzida erroneamente (RODGERS; SHIOZAWA, apud SAMSEL; SENEFF, 2016).

Uma citação direta de Rodgers (2002) deixa isso bem claro: “Certos análogos estruturais dos aminoácidos proteicos podem escapar à detecção pela maquinaria celular para síntese proteica e tornar-se mal incorporados na crescente cadeia polipeptídica de proteínas para gerar proteínas não nativas”. O glifosato, na verdade, é uma glicina N-substituída; isto é, uma unidade peptídica. Se o glifosato for incorporado incorretamente em um peptídeo em construção, ele poderá interferir na desmontagem do peptídeo defeituoso, levando ao acúmulo de cadeias peptídicas curtas não degradadas, com consequências desconhecidas no sangue ou nas células que abrigam essas proteínas defeituosas (SAMSEL; SENEFF, 2016).

Se o glifosato substituir a glicina nas sequências peptídicas em construção, é provável que os resultados sejam catastróficos em vários níveis. A evidência de que o glifosato interfere com os papéis da glicina como substrato, e também suprime a síntese de glicina, implica que o glifosato possa ser absorvido no lugar da glicina e posteriormente incorporado em um peptídeo durante a síntese proteica (SAMSEL; SENEFF, 2016).

Trabalhos anteriores de Samsel e Seneff (2016) apresentaram uma revisão da literatura sobre diversas proteínas biologicamente importantes que contêm regiões ricas em glicina ou resíduos conservados/invariantes de glicina. A evidência suporta a probabilidade de que várias doenças e condições atualmente em ascensão possam ser causadas pela interrupção dos resíduos conservados de glicina, geralmente de maneira que seriam previstas com base nas propriedades físicas do glifosato.

As correlações entre o uso de glifosato e o recente aumento alarmante de várias doenças modernas são impressionantes, como apresentado em por Swanson (2014). Estes incluem obesidade, diabetes, doença renal terminal, insuficiência renal, autismo, doença de Alzheimer, demência, doença de Parkinson, esclerose múltipla, infecção intestinal, doença inflamatória intestinal, acidente vascular cerebral, leucemia, câncer de tireoide, câncer de

fígado, câncer de bexiga, câncer de pâncreas e câncer de rins. Outro estudo, analisando dados de humanos e animais, revelou um crescimento no número de distúrbios em recém-nascidos que estão relacionados ao aumento da utilização de glifosato nas lavouras (HOY; SWANSON; SENEFF, 2015).

Estes incluem doenças cardíacas congênitas, distúrbios da pele, distúrbios genitourinários, distúrbios do sangue, distúrbios metabólicos e pulmonares. Os trabalhos anteriores de Samsel e Seneff (2016) foram capazes de explicar algumas das patologias ligadas ao glifosato, predominantemente por seus poderosos efeitos quelantes, seus efeitos adversos nas bactérias intestinais benéficas, sua interferência no fornecimento de nutrientes cruciais (em muitos casos derivados da via do shiquimato) e a supressão das enzimas do citocromo P450 no fígado.

9.1 - GLIFOSATO E DOENÇAS CARDÍACAS

De acordo com Samsel e Seneff (2016), pode-se prever que a síntese de sulfato pela óxido nítrico sintetase endotelial (eNOS) e a remoção de sulfato de moléculas sulfatadas bioativas sejam prejudicadas pelo glifosato para a substituição da glicina em locais críticos na eNOS e nas arilsulfatases. A eNOS também depende de glicina conservada para a síntese de óxido nítrico e a síntese prejudicada de óxido nítrico leva à hipertensão, assim, torna-se aparente que, se o glicina for substituída pelo glifosato, a eNOS funcionará mal em ambos os seus papéis de produzir sulfato ou óxido nítrico. Isso terá efeitos patológicos generalizados relacionados à hemólise excessiva (anemia), suprimento insuficiente de sulfato de colesterol aos tecidos e produção insuficiente de óxido nítrico (NO), levando a constrição vascular e hipertensão (SAMSEL; SENEFF, 2016) (Figura 1).

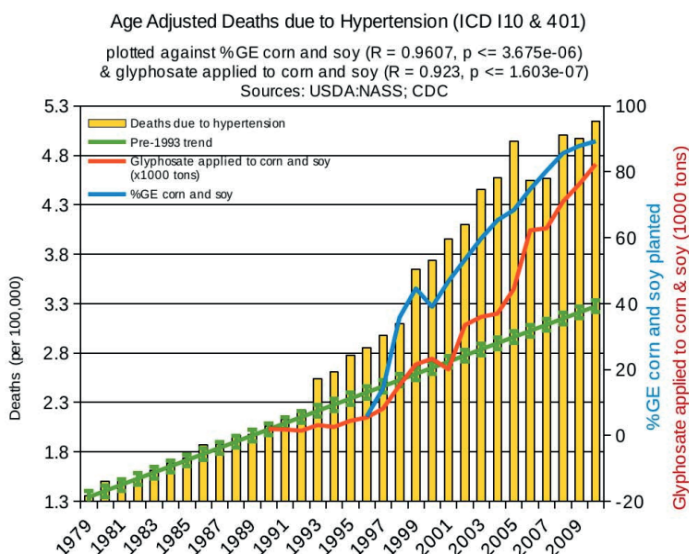


Figura 1 - Correlação entre mortes por hipertensão ajustadas por idade e aplicações de glifosato e porcentagem das safras de milho e soja dos EUA que são transgênicas (SWANSON *et al.*, 2014).

Foi demonstrado que o glifosato aumentou a permeabilidade da membrana mitocondrial a prótons e Ca^{++} , sugerindo desde cedo um mecanismo para o efeito tóxico dos HBGs por uma ação quelante catiônica (OLORUNSOGO, 1990). No trabalho de Gress (2015), foi abordado especificamente essas hipóteses para investigar o mecanismo potencial pelo qual o glifosato pode ser arritmogênico nos tecidos cardíacos de mamíferos. Nos tecidos ventriculares de ratos e coelhos, Gress (2015) observou os efeitos do glifosato na eletrofisiologia in vitro. Além disso, foi realizado um estudo complementar em tecidos ventriculares de ratos, usando agentes farmacológicos para aumentar a corrente de Ca^{++} -voltagem dependente do tipo L por BAY K 8644 (BEICHEM; HOFFMANN, 1993) ou o conteúdo intracelular de Ca^{++} por ouabaína, um inibidor de $\text{Na}^{+} / \text{K}^{+}$ -ATPase (PASDOIS *et al.*, 2007), antes da infusão do glifosato. Os resultados encontrados por Gress (2015) se ajustam à hipótese de diminuição da captação de Ca^{++} como a possível consequência de uma ação quelante catiônica (CAVALLI *et al.*, 2013; OLORUNSOGO, 1990) para explicar os efeitos cardiotoxicos do glifosato. Em outro estudo in vivo utilizando camundongos realizado pela Fiocruz em parceria com a Anvisa (2019), foram observados (durante o sacrifício) um aumento na incidência de cardiomiopatia nas fêmeas expostas à 100, 500 e 1.000 ppm de glifosato. Também foi observado um aumento significativo no número de mortes embrionárias, na incidência de fetos com malformação cardíaca (defeito no septo interventricular e outras anomalias do coração). O traçado eletrocardiográfico demonstrou alterações em 20% dos casos, com taquicardia sinusal, alterações inespecíficas do seguimento ST e da onda T, com bradicardia e arritmias ventriculares (ANVISA, 2019).

9.2 - GLIFOSATO E DOENÇAS RENAIS

Os estudos de Seneff (2019), em que foi descrito que o glifosato, mesmo sem os formuladores adicionados, possui um mecanismo insidioso de toxicidade único que envolve a substituição errônea do aminoácido codificador glicina durante a síntese protéica. Isso leva à ruptura de proteínas que são críticas para a desintoxicação e remoção de outros produtos químicos ambientais, fazendo com que sejam muito mais nefrotóxicos do que seriam normalmente. A nefropatia causada pelo glifosato e a desidratação apresenta um caminho de exploração para futuras pesquisas sobre essa crise global de saúde entre trabalhadores agrícolas.

As análises estatísticas das tendências das doenças mostraram que várias doenças crônicas estão aumentando em incidência nos Estados Unidos nas últimas duas décadas, acompanhando o aumento dramático no uso de glifosato nas culturas principais. Destaca-se o trabalho de Swanson *et al.* (2014) que demonstra correlações entre o aumento no uso de glifosato e doença renal em estágio terminal (Figura 2 e Figura 3).

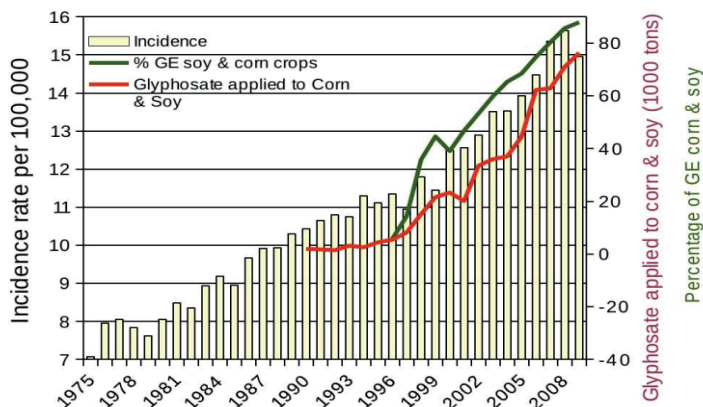


Figura 2 - Correlação entre a incidência de câncer renal ajustada à idade e as aplicações de glifosato e a porcentagem das safras de milho e soja dos EUA que são transgênicas (SWANSON *et al.*, 2014).

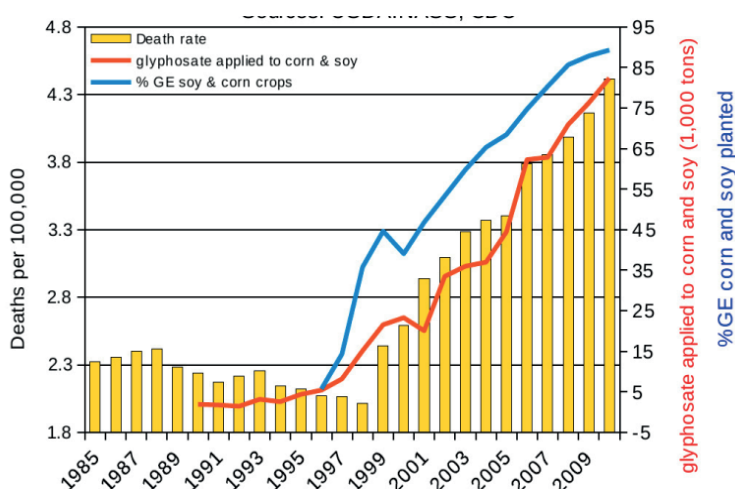


Figura 3 - Correlação entre mortes por doenças renais em estágio final ajustadas por idade e aplicações de glifosato e porcentagem das safras de milho e soja dos EUA que são transgênicas (SWANSON *et al.*, 2014).

9.3 - GLIFOSATO E NEUROPATIAS

Observa-se que diversos pesquisadores têm encontrado correlações entre a utilização de agrotóxicos e surgimento de doenças como autismo e Alzheimer. Um dos mecanismos envolvidos no surgimento dessas doenças é a capacidade do glifosato quelar metais. Um estudo recente sobre gado leiteiro dinamarquês investigou a composição mineral no soro de bovinos alimentados com ração Roundup® Ready (herbicida a base de glifosato) (KRÜGER *et al.*, 2013) em que foi identificado uma deficiência acentuada em dois minerais: cobalto sérico e manganês (Mn) sérico. Todos os bovinos de oito fazendas diferentes apresentavam grave deficiência de Mn, além de quantidades mensuráveis de

glifosato na urina. Na Austrália, após duas temporadas de altos níveis de natimortos em bovinos, verificou-se que todos os bezerros mortos eram deficientes em Mn (MCLAREN *et al.*, 2007). De acordo com Samsel e Seneff (2015), Mn é um dos 14 oligoelementos essenciais no organismo humano. O Mn desempenha papéis essenciais na proteção antioxidante, síntese de glutamina, desenvolvimento ósseo e motilidade espermática, entre outros. Notavelmente, a deficiência de Mn pode explicar muitas das patologias associadas ao uso do glifosato, destacando-se o autismo e a doença de Alzheimer (Figura 4 e Figura 5).

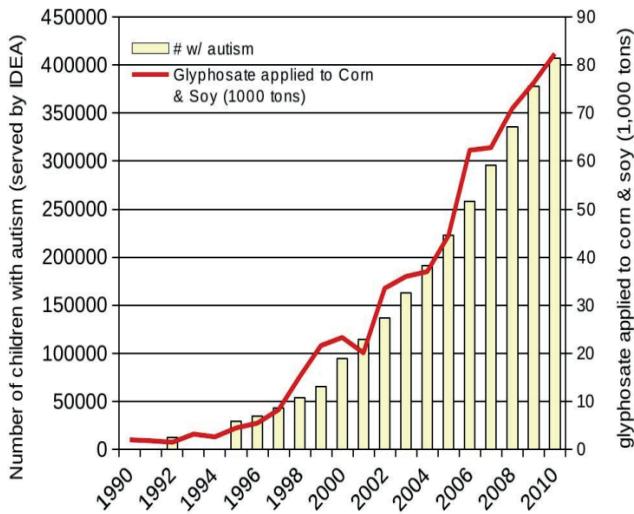


Figura 4 - Correlação entre crianças com autismo e aplicações de glifosato (SWANSON *et al.*, 2014).

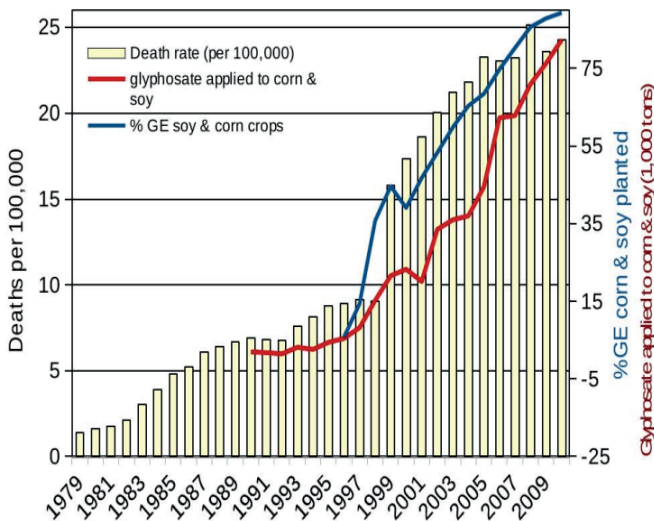


Figura 5 - Correlação entre as mortes por doença de Alzheimer ajustadas à idade e as aplicações de glifosato e a porcentagem das safras de milho e soja dos EUA que são transgênicas (SWANSON *et al.*, 2014).

A incidência de autismo e a doença de Alzheimer têm aumentado a uma taxa alarmante nas últimas duas décadas, acompanhando o aumento do uso de glifosato nas culturas de milho e soja nos Estados Unidos. Embora a correlação não signifique necessariamente a causa, de 1995 a 2010 (SWANSON *et al.*, 2014), as taxas de autismo na primeira série na escola pública se correlacionam quase perfeitamente ($P = 0,997$) com a aplicação total de glifosato nas culturas de milho e soja e essa correlação notável requer uma investigação experimental adicional. Esses distúrbios neurológicos também estão associados ao comprometimento mitocondrial (NAPOLI; WONG; GIULIVI, 2013; ROSSIGNOL; FRYE, 2012; SWERDLOW; BURNS; KHAN, 2010; YAO *et al.*, 2009) e ao excesso de glutamato e amônia no cérebro, (ADAMS *et al.*, 2011; GHANIZADEH, 2013; SHIMMURA *et al.*, 2011) levando a uma encefalopatia crônica de baixo grau (SENEFF *et al.*, 2013).

Além da deficiência de Mn, que está criticamente associada a essas patologias, como comentado anteriormente, o ácido aminometilfosfônico (AMPA) pode ser lixiviado para as águas subterrâneas e transformado em formaldeído, que é neurotóxico (BOHRER, 2000).

9.4 - GLIFOSATO E O CÂNCER

Um trabalho publicado por Samsel e Seneff (2015) faz uma revisão de diversas pesquisas correlacionando o glifosato ao surgimento de diversos tipos de câncer. Segundo Samsel e Seneff (2015), o glifosato provoca o surgimento de tumores, suprimindo enzimas cruciais na cadeia de transporte de elétrons, como, por exemplo, a succinato desidrogenase e a fumarato hidratase. Além disso, o glifosato quela o manganês, reduzindo sua biodisponibilidade, sendo que o manganês é um importante catalisador do Mn-SOD (superóxido dismutase), que protege as mitocôndrias dos danos oxidativos, que podem, consequentemente, causar mutações no DNA. O glifosato também prejudica o metabolismo da frutose, devido ao acúmulo de PEP (fosfoenolpiruvato) após o bloqueio da via do shiquimato. Isso leva à síntese de vários açúcares de cadeia curta que são conhecidos por serem agentes glicantes altamente potentes, como metilglioxal e glioxalato.

Também segundo Samsel e Seneff (2015), o glifosato é prontamente nitrosilado e o nitosil glifosato é conhecido por ser extremamente tóxico e carcinogênico. As vias microbianas convertem o glifosato em sarcosina, um marcador conhecido para câncer de próstata, provavelmente devido à sua forma nitrosilada. Um aspecto muitas vezes esquecido da toxicidade do glifosato é sua interferência com enzimas que têm glicina como substrato, devido à semelhança estrutural de ambos. Os compostos fenólicos são desintoxicados pelas bactérias intestinais através da conjugação de glicina para produzir produtos como o hipurato (SAMSEL; SENEFF, 2015).

As bifidobactérias são importantes para o papel que desempenham na proteção

desses xenobióticos através dessa conjugação (SAMSEL; SENEFF, 2015). O hipurato reduzido está ligado às doenças de Crohn e à doença inflamatória intestinal, que mostram tendências epidemiológicas que correspondem ao aumento do uso de glifosato nas culturas principais e que estão ligadas ao risco aumentado de diversos tipos de câncer, principalmente o linfoma não Hodgkin (SAMSEL; SENEFF, 2015).

O linfoma também tem sido associado ao glifosato através de estudos de exposição ambiental em ambientes agrícolas. Vários estudos, in vitro e in vivo, mostraram que o glifosato danifica o DNA, um passo direto para a tumorigenicidade (SAMSEL; SENEFF, 2015). Estes estudos foram realizados em ouriços do mar, peixes, camundongos e vários tipos de células humanas in vitro. Além disso, crianças na Malásia que vivem perto de arrozais têm evidências de danos em seu DNA devido ao agrotóxico glifosato (SAMSEL; SENEFF, 2015).

Diversos estudos epidemiológicos apoiam fortemente as correlações entre o glifosato e surgimento de cânceres múltiplos (Figura 6 e Figura 7), com tendências ascendentes extremamente bem combinadas em várias formas de câncer, acompanhadas do aumento do uso de glifosato nas culturas de milho e soja. Embora essas fortes correlações não possam provar causalidade, as evidências biológicas são fortes o bastante para apoiar mecanismos que provavelmente estão envolvidos na carcinogênese, o que pode explicar as correlações observadas através de argumentos científicos plausíveis (SAMSEL; SENEFF, 2015).

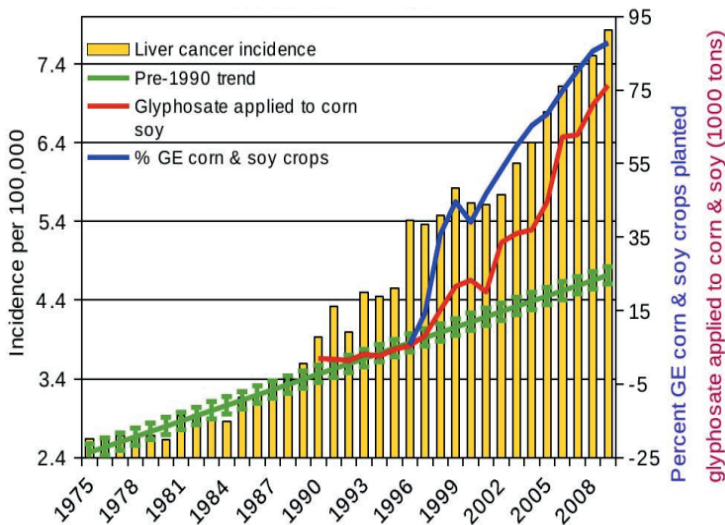


Figura 6 - Correlação entre a incidência de câncer de fígado ajustada por idade e aplicações de glifosato e porcentagem de safras de milho e soja dos EUA que são transgênicas (SWANSON *et al.*, 2014).

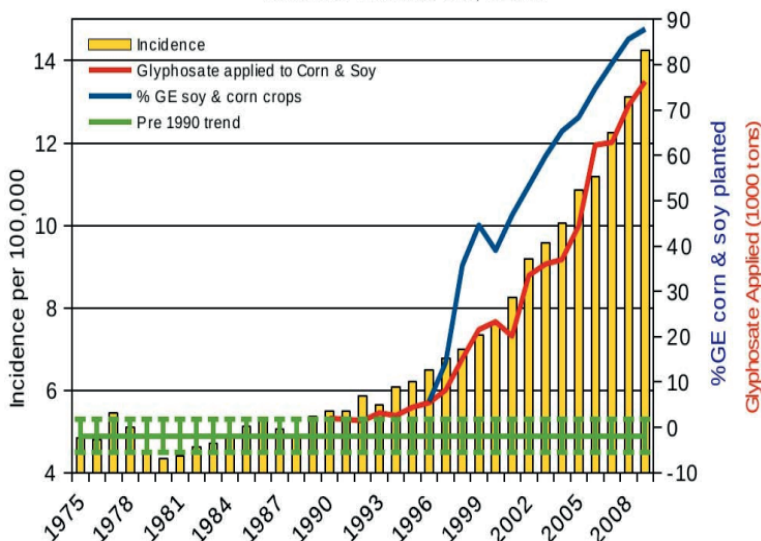


Figura 7 - Correlação entre a incidência de câncer de tireoide ajustada por idade e as aplicações de glifosato e a porcentagem das safras de milho e soja dos EUA que são transgênicas (SWANSON *et al.*, 2014).

9.5 - GLIFOSATO E DOENÇAS REPRODUTIVAS

Segundo Swanson *et al.* (2014), as propriedades desreguladoras endócrinas do glifosato podem levar a problemas reprodutivos, tais como infertilidade, aborto espontâneo, defeitos congênitos e alterações no desenvolvimento sexual. Fetos, lactentes e crianças são especialmente suscetíveis porque estão continuamente em crescimento e passando por alterações hormonais. Sabe-se que para um crescimento e desenvolvimento ideais, é crucial que seu sistema hormonal esteja funcionando corretamente e há relatos crescentes de glifosato (e formulações à base de glifosato) causam disfunção sexual, baixo peso ao nascer, menos nascimentos e esterilidade em animais de laboratório, animais de fazenda e humanos (SWANSON, 2014).

BIOECONOMIA VERSUS AGROTÓXICOS

A bioeconomia é um paradigma emergente que envolve a criação, desenvolvimento e revitalização de sistemas econômicos, fazendo o uso sustentável de recursos biológicos renováveis de forma equilibrada, e com isso, vem se espalhando rapidamente em todo o mundo (AGUILAR; TWARDOWSKI; WOHLGEMUTH, 2019). E embora a bioeconomia seja amplamente associada com essa substituição de recursos fósseis por recursos de base biológica, três visões de bioeconomia principais (concorrentes ou complementares) estão surgindo na literatura científica, sendo elas referentes à: recursos, biotecnologia e agroecologia (D'AMATO; BARTKOWSKI; DROSTE, 2020). Diante disto, a bioeconomia vem formalizando grandes e importantes pontes para com a biotecnologia e a economia, bem como entre a ciência, a indústria e a sociedade.

Para além, quando se observa a implementação de uma ou mais das visões, explicitadas anteriormente, em estratégias, isto implica em mudanças no uso da terra e, portanto, na prestação de serviços ecossistêmicos, com compensações notáveis. Ou seja, o conceito de serviços ecossistêmicos tem servido como uma estrutura de referência central para conceituar e operacionalizar transformações de sustentabilidade, sendo que sua prerrogativa principal é destacar a relevância do capital natural e a contribuição dos processos ecológicos para o bem-estar humano, possibilitando, a identificação e análise de sinergias e compensações entre vários objetivos sociais e dimensões de impacto em diversas áreas de pesquisa. Além do que, o serviço ecossistêmico tem sido cada vez mais adotado em políticas e tomadas de decisão (D'AMATO; BARTKOWSKI; DROSTE, 2020).

Logo, a direção futura para pesquisadores e outros profissionais que trabalham na interface dos dois conceitos precisa incluir a avaliação das sinergias e compensações, ou em outras palavras, os impactos da bioeconomia em vários serviços ecossistêmicos (D'AMATO; BARTKOWSKI; DROSTE, 2020). Isto visto que ainda existem desafios e perspectivas a serem ultrapassados e alcançadas, respectivamente, desde a fabricação eficiente de recursos em larga escala de produtos como produtos químicos, materiais, alimentos, farmacêuticos, polímeros, sabores e fragrâncias até a produção de novos biomateriais e bioenergia de forma sustentável e econômica para uma crescente população mundial (AGUILAR; TWARDOWSKI; WOHLGEMUTH, 2019).

Ademais, quando se analisa a abordagem da bioeconomia na agricultura, pode-se perceber diversas novidades e aprimoramentos sobre uma mudança das cadeias de produtos lineares, assim como, de uma agricultura tradicional sustentada em uma aplicação rica de agrotóxicos, para um novo sistema de bioeconomia sustentável, que vem se baseando muito em uma estratégia de bioeconomia circular e sustentável, associada com visões ambiciosas, claras e amplamente apoiadas para os sistemas de bioeconomia que possam estar intimamente associadas com os desafios proporcionados pelos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) das Nações Unidas. Isto devido

ao fato das estratégias atuais nas cadeias lineares de “pegar - fazer - consumir - dispor de”, tornaram-se insustentáveis, visto que são geradoras de um intenso desperdício, uma superexploração de recursos naturais e reivindicações concorrentes por recursos, grandes interferências em relação às mudanças climáticas, possibilidade da dupla carga de doenças e uma insegurança alimentar e nutricional (DE VRIES; DONNER; AXELOS, 2021).

Frente a tal perspectiva, vem crescendo um interesse de pesquisa global no uso de novos métodos de proteção contra pragas agrícolas, de armazenamento e urbanas, particularmente no uso de substâncias botânicas e materiais não tóxicos (deixando de lado o uso excessivo de agrotóxicos). Visando garantir uma segurança e melhor eficácia sobre o tratamento agrícola sustentável e saudável tanto ao ser humano quanto ao ambiente e seu ecossistema (STEJSKAL; VENDL; AULICKY; ATHANASSIOU, 2021). Outrossim, quando se utiliza de produtos químicos (agrotóxicos), há um impacto indesejados sobre os inimigos naturais, que poderiam estar desempenhando um papel fundamental na supressão e controle de surtos de pragas nas lavouras, logo, resultando em uma grande aplicação econômica visada pelos agricultores (OVERTON; HOFFMANN; REYNOLDS; UMINA, 2021).

Com tal destaque, supracitado, referente aos agrotóxicos, pode-se compreender que com o passar do tempo, o controle químico profilático contínuo passou a demonstrar a ineficiência do manejo das pragas como grande alvos de foco de combate, isto porque, tais organismos passaram a desenvolver resistência frente aos produtos químicos utilizados rotineiramente, assim, com uma nova abordagem associada ao controle biológico, demonstra-se como crucial para diminuir resistências e ampliar a eficácia do combate de pragas por meio de inimigos naturais que não induzem uma resistência às pragas nas lavouras (OVERTON; HOFFMANN; REYNOLDS; UMINA, 2021).

E como um exemplo claro desta abordagem acima, vale destacar a indústria australiana de grãos, que em grande escala, dependiam predominantemente do controle químico profilático e da resistência/tolerância da planta hospedeira para reduzir as populações de pragas de invertebrados. E isso resultou em uma dependência excessiva de produtos químicos e no surgimento e disseminação da resistência a pesticidas em uma ampla gama de espécies de pragas em uma variedade de agroecossistemas. Junto ao referenciado, houve a escalada das questões de resistência, o aumento da concorrência no mercado internacional em torno das preocupações com a segurança alimentar e os limites de resíduos de pesticidas, bem como a maior atenção agora dada aos impactos dos inseticidas e miticidas nos ecossistemas e na saúde humana. Com isso, a indústria australiana de grãos, para atender à demanda e garantir a lucratividade, precisou se readaptar visando manter uma alta produção ao mesmo tempo em que passou a desenvolver abordagens agrícolas mais sustentáveis (OVERTON; HOFFMANN; REYNOLDS; UMINA, 2021).

Em acréscimo ao exemplo das indústrias australianas de grãos, mas também outras indústrias ou agricultores também começaram uma readaptação, visando diminuir o uso

excessivo de agrotóxicos, visando melhorar os rendimentos em fazendas de pequena escala na África, por exemplo, que antes se concentravam na melhoria das condições de cultivo das safras por meio da aplicação de fertilizantes, irrigação e/ou pesticidas. E como consequências, tais produtores evidenciaram o efeito limitado sobre a produtividade quando o controle químico afetava também os polinizadores do local, logo com a ausência de tais animais no início da estação de floração, demonstrou uma diminuição do número de frutos que atingiram o tamanho do mercado, e os frutos de flores extrapolinizadas com maior teor de açúcar. Então, tais constatações destacaram às autoridades uma necessidade de maior conscientização sobre a polinização por insetos como um fator crucial para aumentar a produção agrícola, tanto entre os agricultores locais e autoridades agrícolas. Além disso, ficou clara a necessidade de aplicar estratégias de manejo, para um aumento da disponibilidade de polinizadores desde o estágio inicial de floração (SAWE *et al.*, 2020).

E por fim, mas não menos importante, vale salientar também como que vem avançando os estudos para aprimorar o controle biológico ao invés dos agrotóxicos de forma mais ampla e cada vez mais avançado sobre o controle de pragas, perpassando pelo controle biológico baseado em microrganismos, também chamados de ‘microbianos’, que representa uma estratégia complementar para se ter uma associação dos usos atuais de fungos, bactérias e vírus entomopatogênicos com organismos predadores de pragas para alcançar possíveis efeitos diretos e indiretos sobre a possibilidade de novas abordagens no uso de controle biológico de conservação, formulação, distribuição e microrganismos endofíticos que podem aumentar as várias maneiras pelas quais os microbianos podem interagir com os inimigos naturais das pragas, e essas interações podem ser positivas e negativas para o controle de pragas (GONZALEZ *et al.*, 2016).

Com base em todos os pontos e exemplos abordados neste capítulo, pode-se perceber que a bioeconomia vem demonstrando crescentes aplicações diversificadas em uma ampla gama de pesquisas, estudos de campo e práticas experimentais em várias áreas de estudo. E com essa diversidade, pode-se observar o impacto no estudo sobre a aplicação de agrotóxicos e os malefícios atrelados ao aspecto econômico, social e ambiental, por meio tanto de uma grande revisão da literatura, assim como de colocações de exemplos atuais na agricultura em inúmeros locais diferentes. Assim, em suma, os agrotóxicos evidenciam um prejuízo sobre a riqueza de produtos de controle biológico de pragas (e outros objetivos para o uso da bioeconomia), a indução de resistência dos seus alvos principais, uma contaminação exacerbada do meio ambiente e do ser humano e um potencializador ou indutor de diversas doenças, assim destacado nos capítulos anteriores.

CONSIDERAÇÕES FINAIS: CONSCIENTIZAÇÃO E O USO DE AGROTÓXICOS

De acordo com os estudos citados, observamos que os agrotóxicos têm a capacidade de causar diversas doenças e, portanto, nota-se uma necessidade urgente em se verificar se esse potencial lesivo está relacionado a alterações polimórficas de genes importantes na metabolização de xenobióticos.

Em resumo, o desenvolvimento de doenças é um evento de caráter multifatorial, cada um deles com um peso específico, e que, somados, contribuem para o surgimento das mesmas. Acreditamos que o uso de agrotóxicos realmente seja um fator de risco de grande peso e, dessa forma, este livro mostra-se muito importante para o fornecimento de dados relacionados ao surgimento de doenças na população em consequência da exposição contínua aos agrotóxicos.

Ressalta-se a importância que deve ser dada à manipulação/utilização dos agrotóxicos, visto que os mesmos podem causar doenças e isso está seriamente associado à responsabilidade das empresas produtoras desses insumos em apoiar esse grupo de pessoas que, expostas aos pesticidas, necessitam de constante acompanhamento e amparo. Outrossim, o recolhimento de embalagens vazias, vale ressaltar, deve ser um dos objetivos que norteiam uma logística cuidadosa.

Ademais, para minimizar os problemas causados pelo uso constante de agrotóxicos, é necessário treinamentos e sensibilização dos produtores, com intuito de aumentar a adesão ao uso dos equipamentos de proteção individual, uma vez que este recurso é o principal meio adotado para evitar problemas toxicológicos tanto para o homem quanto para o meio ambiente. Com este objetivo em mente, nós formulamos um protocolo de segurança para a manipulação de agrotóxicos (ANEXO I) em que descrevemos: as medidas de proteção pessoal; primeiros socorros; instruções em caso de acidentes; procedimentos de lavagem, armazenamento, devolução, transporte e destinação de embalagens vazias e restos de produtos impróprios para utilização ou em desuso; precauções para o manuseio seguro; precauções para quem lava a roupa dos agricultores; telefone do Disque-Intoxicação (ANVISA) para notificar o caso e obter informações especializadas sobre o diagnóstico e tratamento em caso de intoxicação por agrotóxicos.

Destaca-se, ainda, a importância de se continuar estudando os efeitos dos agrotóxicos sobre a saúde da população brasileira e mundial, assim como sua correlação com os polimorfismos das *CYPs*, visto que o fator mais preocupante é que as principais causas de morte por doenças no mundo devem-se a problemas cardiovasculares e câncer. Nesse contexto faz-se a pergunta: seriam os agrotóxicos os responsáveis por contribuir para as principais causas de morte por doenças no mundo atualmente? Devemos ter em mente que o objetivo principal de se responder essa pergunta é a obrigação de alertar

às pessoas sobre os perigos aos quais são submetidas ao se alimentar com agrotóxicos residuais presentes nos alimentos e na água consumidos diariamente e com efeitos cumulativos prejudiciais à saúde humana.

Assim, com base na última associação entre bioeconomia e agrotóxicos, é de crucial importância aplicar e desenvolver uma abordagem de bioeconomia sustentável circular em diversas culturas agrícolas, visando reduzir o uso de agrotóxicos ao ponto de fornecer benefícios sobre uma melhoria da proteção contra pragas agrícolas, por meio de controles biológicos aprimorados, no que tange ao aumento de polinizadores, inimigos naturais das pragas e associações com micro-organismos que possam combater as pragas, aprimoramento do armazenamento das culturas, melhor associação entre o meio urbano com o meio ambiente, assim como melhores relações entre a zona rural e seu ambiente ao redor, ampliação do uso de substâncias botânicas e materiais não tóxicos e um avanço sobre uma maior segurança e eficácia do tratamento agrícola sustentável, visando reduzir os impactos negativos provindos do uso dos agrotóxicos tanto ao meio ambiente quanto ao ser humano.

REFERÊNCIAS

- ABASS, Khaled; TURPEINEN, Miia; PELKONEN, Olavi. An evaluation of the cytochrome P450 inhibition potential of selected pesticides in human hepatic microsomes. **Journal of Environmental Science and Health, Part B**, v. 44, n. 6, p. 553-563, 2009.
- ADAMS, James B. *et al.* Nutritional and metabolic status of children with autism vs. neurotypical children, and the association with autism severity. **Nutrition & metabolism**, v. 8, n. 1, p. 1-32, 2011.
- AGUILAR, Alfredo; TWARDOWSKI, Tomasz; WOHLGEMUTH, Roland. Bioeconomy for sustainable development. **Biotechnology journal**, v. 14, n. 8, p. 1800638, 2019.
- ALAVANJA, Michael CR; BONNER, Matthew R. Occupational pesticide exposures and cancer risk: a review. **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B**, v. 15, n. 4, p. 238-263, 2012.
- AI-EITAN, L. N *et al.* Effects of CYP2C9 and VKORC1 polymorphisms on warfarin sensitivity and responsiveness during the stabilization phase of therapy. **Saudi Pharmaceutical Journal**. 2019.
- ALENCAR, J. A. Cultivo da videira: normas gerais sobre o uso de agrotóxicos. 2010.
- ANDREOTTI, Gabriella *et al.* Agricultural pesticide use and pancreatic cancer risk in the Agricultural Health Study Cohort. **International journal of cancer**, v. 124, n. 10, p. 2495-2500, 2009.
- ANVISA. **Consulta Pública nº 63**. 2015. Disponível em: <http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP%5b5142-1-0%5d.PDF>. Acessado em 4 dez. 2019.
- ANVISA. Índice Monográfico C36. 2019. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/111215/117782/C36%2B%2BCiproconazol.pdf/89804cbe-5a86-4711-a1b8-b8c7b0d24d82>. Acessado em 3 dez. 2019.
- ANVISA. Índice Monográfico T48. 2019. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/111215/117782/T48%2BTiametoxam%2Batual.pdf/2a88d2f9-2177-460c-8dde-a4615d329823>. Acessado em 3 dez. 2019.
- ANVISA. **PARA - Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Recuperado de <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Agrotoxicos+e+Toxicologia/Assuntos+de+Interesse/Programa+de+Analise+de+Residuos+de+Agrotoxicos+em+Alimentos>. 2021.
- ARCHANJO, Anderson Barros *et al.* Alcoolismo, tabagismo e exposição aos agrotóxicos: avaliação epidemiológica e molecular como auxiliar na prevenção e questões de saúde. 2018.
- AUGUSTO, L. G. S. *et al.* Dossiê Um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde: agrotóxicos, saúde, ambiente e sustentabilidade. **Associação Brasileira de Saúde Coletiva. Rio de Janeiro: ABRASCO**, 2012.
- AVRAMOVA, N. Austrian Law makers Vote to Ban Weed Killer Glyphosate. **CNN**, 2019. Disponível em: <https://www.cnn.com/2019/07/03/health/austria-glyphosate-ban-weed-killer-bayer-intl/index.html>. Acessado em 4 set. 2021.

- BADALOTTI, Rosana Maria *et al.* Reprodução social da agricultura familiar e juventude rural no Oeste Catarinense. **Artigo apresentado ao VII RAM-UFRGS, Porto Alegre, Brasil**, 2007.
- BAI, X.*et al.* The associations of genetic polymorphisms in CYP1A2 and CYP3A4 with clinical outcomes of breast cancer patients in northern China. **Oncotarget**, v. 8, n.24, 2017.
- BALDI, Isabelle *et al.* Occupational and residential exposure to electromagnetic fields and risk of brain tumors in adults: a case-control study in Gironde, France. **International journal of cancer**, v. 129, n. 6, p. 1477-1484, 2011.
- BARRY, Kathryn Hughes *et al.* Genetic variation in metabolic genes, occupational solvent exposure, and risk of non-hodgkin lymphoma. **American journal of epidemiology**, v. 173, n. 4, p. 404-413, 2011.
- BECHEM, M.; HOFFMANN, H. The molecular mode of action of the Ca agonist (–) BAY K 8644 on the cardiac Ca channel. **Pflügers Archiv**, v. 424, n. 3, p. 343-353, 1993.
- BEGG, Evan J.; HELSBY, Nuala A.; JENSEN, Berit P. Pharmacogenetics of drug-metabolizing enzymes: the prodrug hypothesis. **Pharmacogenomics**, v. 13, n. 1, p. 83-89, 2012.
- BENACHOUR, Nora; SÉRALINI, Gilles-Eric. Glyphosate formulations induce apoptosis and necrosis in human umbilical, embryonic, and placental cells. **Chemical research in toxicology**, v. 22, n. 1, p. 97-105, 2009.
- BOHNER, Tanny Oliveira Lima; ARAÚJO, Luiz Ernani Bonesso; NISHIJIMA, Toshio. O impacto ambiental do uso de agrotóxicos no meio ambiente e na saúde dos trabalhadores rurais. **Revista eletrônica do curso de direito da UFSM**, v. 8, p. 329-341, 2013.
- BOHRER, Luiz Carlos. Diagnóstico de riscos no uso de herbicidas nas lavouras de soja no município de Cruz Alta, RS. 2005.
- BOMBARDINI, L. M. Atlas: Geografia do Uso de Agrotóxicos no Brasil e Conexões com a União Europeia [internet]. **São Paulo: FFLCH-USP**, 2017.
- BRASIL. IBGE. **Censo Agropecuário**, 2017. Disponível em: <https://censos.ibge.gov.br/agro/2017>. Acessado em 2 set. 2021.
- BRASIL. Instituto Nacional De Câncer (INCA). Estimativa 2021: Incidência de Câncer no Brasil. **Coordenação de Prevenção e Vigilância**, INCA, Rio de Janeiro, 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Estimativa 2021 : Incidência de Câncer no Brasil. **INCA- Instituto Nacional de Câncer José Gomes da Silva**, Rio de Janeiro, RJ, 2021.
- BRASIL. **Posicionamento do Instituto Nacional do Câncer acerca dos agrotóxicos**. Ministério da Saúde. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/notas-tecnicas/posicionamento-do-inca-acerca-dos-agrotoxicos>. Acessado em: 02 de abril de 2021.
- BRUNTON, L. L.; PARKER, K. L. Pharmacokinetics and pharmacodynamics: the dynamics of drug absorption, pharmacogenetics, distribution, action, and elimination. **Goodman & Gilman's manual of pharmacology and therapeutics**. New York: McGraw-Hill, p. 1-25, 2008.

- CASSAL, Vivian Brusius *et al.* Agrotóxicos: uma revisão de suas consequências para a saúde pública. **Revista Eletrônica em Gestão, Educação e Tecnologia Ambiental**, v. 18, n. 1, p. 437-445, 2014.
- CHEN, Richard Z. *et al.* DNA hypomethylation leads to elevated mutation rates. **Nature**, v. 395, n. 6697, p. 89-93, 1998.
- CHOWBAY, Balram; ZHOU, Shufeng; LEE, Edmund JD. An interethnic comparison of polymorphisms of the genes encoding drug-metabolizing enzymes and drug transporters: experience in Singapore. **Drug metabolism reviews**, v. 37, n. 2, p. 327-378, 2005.
- CLAPP, Richard W. Mortality among US employees of a large computer manufacturing company: 1969–2001. **Environmental Health**, v. 5, n. 1, p. 1-10, 2006.
- COLLOTTA, Martina; BERTAZZI, Pier A.; BOLLATI, Valentina. Epigenetics and pesticides. **Toxicology**, v. 307, p. 35-41, 2013.
- CONTI, Catarine Lima *et al.* Pesticide exposure, tobacco use, poor self-perceived health and presence of chronic disease are determinants of depressive symptoms among coffee growers from Southeast Brazil. **Psychiatry research**, v. 260, p. 187-192, 2018.
- CRESPI, Charles L. *et al.* A tobacco smoke-derived nitrosamine, 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone, is activated by multiple human cytochrome P450s including the polymorphic human cytochrome P4502D6. **Carcinogenesis**, v. 12, n. 7, p. 1197-1201, 1991.
- CZERWINSKI, Maciej *et al.* Quantification of CYP2B7, CYP4B1, and CYPOR messenger RNAs in normal human lung and lung tumors. **Cancer Research**, v. 54, n. 4, p. 1085-1091, 1994.
- D'AMATO, Dalia; BARTKOWSKI, Bartosz; DROSTE, Nils. Reviewing the interface of bioeconomy and ecosystem service research. **Ambio**, p. 1-19, 2020.
- DALY, Ann K. *et al.* Pharmacogenomics of CYP2C9: functional and clinical considerations. **Journal of personalized medicine**, v. 8, n. 1, p. 1, 2018.
- DE LIZ OLIVEIRA CAVALLI, Vera Lucia *et al.* Roundup disrupts male reproductive functions by triggering calcium-mediated cell death in rat testis and Sertoli cells. **Free radical biology & medicine**, v. 65, p. 335-346, 2013.
- DE ROOS, Anneclaire J. *et al.* Cancer incidence among glyphosate-exposed pesticide applicators in the Agricultural Health Study. **Environmental health perspectives**, v. 113, n. 1, p. 49-54, 2005.
- DE VRIES, Hugo; DONNER, Mechthild; AXELOS, Monique. From growth to sustainable bioeconomy: a new cylindrical conceptual framework. In: **3rd International Bioeconomy Congress Baden-Württemberg**. 2020.
- DIDARI, Elham *et al.* A pharmacogenetic pilot study of CYP2C9 common genetic variant and sulfonylureas therapeutic response in type 2 diabetes mellitus patients. **Journal of Diabetes & Metabolic Disorders**, p. 1-7, 2021.

ELMADANI, Manar F. *et al.* INVESTIGATION OF MECHANISM BASED INHIBITION OF CYP450 ENZYMES BY SELECTED ORGANOPHOSPHOROUS, PYRETHROIDS AND BENZOYL UREA PESTICIDES IN POOLED HUMAN LIVER MICROSOMES. **Therapeutics, Pharmacology & Clinical Toxicology**, v. 15, n. 3, 2011.

EPAGRI - Empresa de Pesquisa Agropecuária e Extensão Rural de Santa Catarina. **Síntese Anual da Agricultura de Santa Catarina 2014-2015**. Florianópolis: Autor, 2015. Recuperado de http://docweb.epagri.sc.gov.br/website_cepa/publicacoes/Sintese_2015.pdf.

ERIKSSON, Mikael *et al.* Pesticide exposure as risk factor for non-Hodgkin lymphoma including histopathological subgroup analysis. **International journal of cancer**, v. 123, n. 7, p. 1657-1663, 2008.

FAREED, Mohd *et al.* Adverse respiratory health and hematological alterations among agricultural workers occupationally exposed to organophosphate pesticides: a cross-sectional study in North India. **PLoS One**, v. 8, n. 7, p. e69755, 2013.

FEITERS, Martinus C.; ROWAN, Alan E.; NOLTE, Roeland JM. From simple to supramolecular cytochrome P450 mimics. **Chemical Society Reviews**, v. 29, n. 6, p. 375-384, 2000.

FILHO, A. L. M. Mortalidade por neoplasias potencialmente associadas à atividade agrícola no estado do Rio de Janeiro. **Dissertação (Mestrado)**, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro. 2012.

FUKUWATARI, Tsutomu; SHIBATA, Katsumi. Nutritional aspect of tryptophan metabolism. **International Journal of Tryptophan Research**, v. 6, p. IJTR. S11588, 2013.

FURLONG, Melissa *et al.* Protective glove use and hygiene habits modify the associations of specific pesticides with Parkinson's disease. **Environment international**, v. 75, p. 144-150, 2015.

GHANIZADEH, Ahmad. Increased glutamate and homocysteine and decreased glutamine levels in autism: a review and strategies for future studies of amino acids in autism. **Disease markers**, v. 35, n. 5, p. 281-286, 2013.

GOMES, Marco Antonio Ferreira; BARIZON, Robson Rolland Monticelli. Panorama da contaminação ambiental por agrotóxicos e nitrato de origem agrícola no Brasil: cenário 1992/2011. **Embrapa Meio Ambiente-Docmentos (INFOTECA-E)**, 2014.

GONZALEZ, Francisco *et al.* New opportunities for the integration of microorganisms into biological pest control systems in greenhouse crops. **Journal of Pest Science**, v. 89, n. 2, p. 295-311, 2016.

GRESS, Steeve *et al.* Glyphosate-based herbicides potently affect cardiovascular system in mammals: review of the literature. **Cardiovascular toxicology**, v. 15, n. 2, p. 117-126, 2015.

GUNATILAKE, Sarath; SENEFF, Stephanie; ORLANDO, Laura. Glyphosate's synergistic toxicity in combination with other factors as a cause of chronic kidney disease of unknown origin. **International journal of environmental research and public health**, v. 16, n. 15, p. 2734, 2019.

GUYTON, K. Z. *et al.* International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group ILF. Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate. **Lancet Oncol**, v. 16, n. 5, p. 490-491, 2015.

HE, Xin; FENG, Shan. Role of metabolic enzymes P450 (CYP) on activating procarcinogen and their polymorphisms on the risk of cancers. **Current drug metabolism**, v. 16, n. 10, p. 850-863, 2015.

HERTZ-PICCIOTTO, I. *et al.* **Organophosphate exposures during pregnancy and child neurodevelopment: Recommendations for essential policy reforms**. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002671>. Acesso em 3 set. 2021.

HIETANEN, Eino; LINNAINMAA, Kaija; VAINIO, Harri. Effects of phenoxyherbicides and glyphosate on the hepatic and intestinal biotransformation activities in the rat. **Acta Pharmacologica et Toxicologica**, v. 53, n. 2, p. 103-112, 1983.

HOY, Judy; SWANSON, Nancy; SENEFF, Stephanie. The high cost of pesticides: human and animal diseases. **Poultry, Fisheries & Wildlife Sciences**, p. 1-18, 2015.

IBAMA. **Relatórios de comercialização de agrotóxicos**. Disponível em: <<http://www.ibama.gov.br/agrotoxicos/relatorios-de-comercializacao-de-agrotoxicos>>. Acessado em: 17 de abril de 2021.

INGELMAN-SUNDBERG, Magnus *et al.* Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoeigenetic and clinical aspects. **Pharmacology & therapeutics**, v. 116, n. 3, p. 496-526, 2007.

ITO, Yuko *et al.* Analysis of CYP2D6 substrate interactions by computational methods. **Journal of Molecular Graphics and Modelling**, v. 26, n. 6, p. 947-956, 2008.

JEFFERYS, David B. *et al.* New active substances authorized in the United Kingdom between 1972 and 1994. **British journal of clinical pharmacology**, v. 45, n. 2, p. 151-156, 1998.

JOBIM, Paulo Fernandes Costa *et al.* Is there an association between cancer mortality and agrotoxics use?: A contribution to the debate. **Ciencia & saude coletiva**, v. 15, n. 1, p. 277-288, 2010.

JUNGSMANN, G. Arsenic cancer in vintagers. **Der Landarzt**, v. 42, n. 28, p. 1244-1247, 1966.

KARNES, Jason H. *et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C9 and HLA-B Genotypes and Pheny to in Dosing: 2020 Update. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 109, n. 2, p. 302-309, 2021.

KIM, Keon-Yeop *et al.* Association of low-dose exposure to persistent organic pollutants with global DNA hypomethylation in healthy Koreans. **Environmental health perspectives**, v. 118, n. 3, p. 370-374, 2010.

KIM, Myong-Jin *et al.* A regulatory science perspective on warfarin therapy: a pharmacogenetic opportunity. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 49, n. 2, p. 138-146, 2009.

KING, Barry P. *et al.* Upstream and coding region CYP2C9 polymorphisms: correlation with warfarin dose and metabolism. **Pharmacogenetics and Genomics**, v. 14, n. 12, p. 813-822, 2004.

KINNER, M. *et al.* **Assessment of Glyphosate Induced Epigenetic Transgenerational Inheritance of Pathologies and Sperm Epimutations: Generational Toxicology**. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-42860-0>. Acessado em 2 set. 2021.

KIRCHHEINER, Julia; BROCKMÖLLER, Jürgen. Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 77, n. 1, p. 1-16, 2005.

KITCHEN, Lynn M.; WITT, William W.; RIECK, Charles E. Inhibition of δ -aminolevulinic acid synthesis by glyphosate. **Weed Science**, v. 29, n. 5, p. 571-577, 1981.

KONKEL, Anne; SCHUNCK, Wolf-Hagen. Role of cytochrome P450 enzymes in the bioactivation of polyunsaturated fatty acids. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics**, v. 1814, n. 1, p. 210-222, 2011.

KRAJINOVIC, Maja *et al.* Susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia: influence of CYP1A1, CYP2D6, GSTM1, and GSTT1 genetic polymorphisms. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 93, n. 5, p. 1496-1501, 1999.

KRÜGER, Monika *et al.* Field investigations of glyphosate in urine of Danish dairy cows. **J Environ Anal Toxicol**, v. 3, n. 5, p. 100186, 2013.

KUMAR, Divyesh *et al.* Study on Association of Polymorphism of CYP P 450 2d6 with Head and Neck Cancer and Treatment Response in Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy (TPF) Followed by Chemoradiation. **Annals of Oncology**, v. 23, p. ix339, 2012.

KUSHIDA, Hirotaka *et al.* Metabolic activation of N-alkylnitrosamines in genetically engineered Salmonella typhimurium expressing CYP2E1 or CYP2A6 together with human NADPH-cytochrome P450 reductase. **Carcinogenesis**, v. 21, n. 6, p. 1227-1232, 2000.

LAZAROU, Jason; POMERANZ, Bruce H.; COREY, Paul N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. **Jama**, v. 279, n. 15, p. 1200-1205, 1998.

LEE, W. J. *et al.* Agricultural pesticide use and risk of glioma in Nebraska, United States. **Occupational and environmental medicine**, v. 62, n. 11, p. 786-792, 2005.

LONDRES, F. **Agrotóxicos no Brasil: um guia para ação em defesa da vida. Rio de Janeiro: Assessoria e Serviços a Projetos em Agricultura Alternativa**. Recuperado de <https://contraosagrototoxicos.org/wp-content/uploads/2016/12/Agrototoxicos-no-BrasilINTERNET.pdf>. 2021.

LYNCH, Tom; PRICE, Amy L. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. **American family physician**, v. 76, n. 3, p. 391-396, 2007.

MACLEAN, B. Association between cancer and environmental exposure to glyphosate. **International Journal of Clinical Medicine**, v. 8, n. 2, p. 73, 2017.

MARTIGNONI, Marcella; GROOTHUIS, Geny MM; DE KANTER, Ruben. Species differences between mouse, rat, dog, monkey and human CYP-mediated drug metabolism, inhibition and induction. **Expert opinion on drug metabolism & toxicology**, v. 2, n. 6, p. 875-894, 2006.

MASCARENHA, F.; PESSOA, Y. S. R. Q. Aspectos que potencializam a contaminação do trabalhador rural com agrotóxicos: uma revisão integrativa. **Trabalho e Educação**, v. 22, n. 2, p. 87-103, 2013.

MCDUFFIE, Helen H. *et al.* Non-Hodgkin's lymphoma and specific pesticide exposures in men: cross-Canada study of pesticides and health. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 10, n. 11, p. 1155-1163, 2001.

MCLAREN, P. J. *et al.* Chondrodysplastic calves in northeast Victoria. **Veterinary pathology**, v. 44, n. 3, p. 342-354, 2007.

MENDONÇA, Cintia Franco Rodrigues. Determinação de glifosato e AMPA nas águas superficiais da bacia do Paraná 3. 2018.

MENEGAT, Robriane Prosdociimi; FONTANA, Rosane Teresinha. Condições de trabalho do trabalhador rural e sua interface com o risco de adoecimento. **Ciência, Cuidado e Saúde**, v. 9, n. 1, p. 52-59, 2010.

MESNAGE, Robin *et al.* Transcriptome profile analysis reflects rat liver and kidney damage following chronic ultra-low dose Roundup exposure. **Environmental Health**, v. 14, n. 1, p. 1-14, 2015.

METZGER, Ingrid F.; SOUZA-COSTA, Débora C.; TANUS-SANTOS, José Eduardo. Farmacogenética: princípios, aplicações e perspectivas. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 39, n. 4, p. 515-521, 2006.

MIRANDA, N. M. Evidências dos efeitos dos agrotóxicos na carcinogênese. **Revista da Graduação**, v. 8, n. 1, 2015.

MORIN, P. V.; STUMM, E. M. F. Transtornos mentais comuns em agricultores, relação com agrotóxicos, sintomas físicos e doenças preexistentes. **Psico.**, v. 49, n. 2, p. 196-205, 2018.

MOTTA, E.; RAYMANN, K.; MORAN, N. **Glyphosate perturbs the gut microbiota of honeybees.** Disponível em: <https://www.pnas.org/content/early/2018/09/18/1803880115?versioned=true>. Acessado em 30 de Agosto. 2021.

MUKHERJEE, D.; TOPOL, E. J. Pharmacogenomics in cardiovascular diseases. **Current problems in cardiology**, v. 28, n. 5, p. 317-347, 2003.

NAPOLI, E.; WONG, S.; GIULIVI, C. Evidence of reactive oxygen species-mediated damage to mitochondrial DNA in children with typical autism. **Molecular Autism**, v. 4, n. 1, p. 1-8, 2013.

NEVE, E. P.; INGELMAN-SUNDBERG, M. Intracellular transport and localization of microsomal cytochrome P450. **Anal BioanalChem.**, v. 392, n. 6, p.1075-84, 2008.

NICHOLS, L.; SORAHAN, T. Cancer incidence and cancer mortality in a cohort of UK semiconductor workers, 1970-2002. **Occupational Medicine**, v. 55, n. 8, p. 625- 630, 2005.

NIZAMUDDIN, Sheikh *et al.* CYP2C9 variations and their pharmacogenetic implications among diverse South Asian populations. **Pharmacogenomics and Personalized Medicine**, v. 14, p. 135, 2021.

NOGUEIRA, Simone Mitri *et al.* **Polimorfismos metabólicos e alterações clínicas e laboratoriais relacionadas à exposição ao benzeno em trabalhadores de postos de combustíveis da cidade do Rio de Janeiro.** 2016. Tese de Doutorado.

OLORUNSOGO, Olufunso O. Modification of the transport of protons and Ca²⁺ ions across mitochondrial coupling membrane by N-(phosphonomethyl) glycine. **Toxicology**, v. 61, n. 2, p. 205-209, 1990.

OVERTON, Kathy *et al.* Toxicity of Insecticides and Miticides to Natural Enemies in Australian Grains: A Review. **Insects**, v. 12, n. 2, p. 187, 2021.

PASDOIS, Philippe *et al.* Ouabain protects rat hearts against ischemia-reperfusion injury via pathway involving src kinase, mitoKATP, and ROS. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 292, n. 3, p. H1470-H1478, 2007.

PERINI, J. A. *et al.* Pharmacogenetics of warfarin: development of a dosing algorithm for Brazilian patients. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 84, n. 6, p. 722-728, 2008.

PERINI, Jamila A. *et al.* Influence of CYP2C9 genotypes on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of piroxicam. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 78, n. 4, p. 362-369, 2005.

PIGNATI, Wanderlei Antonio *et al.* Spatial distribution of pesticide use in Brazil: a strategy for Health Surveillance. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, p. 3281-3293, 2017.

PO, Li Wan. Pharmacogenetics and psychopharmacotherapy. **Journal of clinical pharmacy and therapeutics**, v. 25, n. 3, p. 197-220, 2000.

POOLSUP N.; LI Wan Po A; KNIGHT T. L. Pharmacogenetics and psychopharmacotherapy. **J ClinPharmTher.**, v. 25, n. 3, p. 197-220, 2000.

PRATT, Victoria M. *et al.* Characterization of Reference Materials with na Association for Molecular Pathology Pharmacogenetics Working Group Tier 2 Status: CYP2C9, CYP2C19, VKORC1, CYP2C Cluster Variant, and GGXX: A GeT-RM Collaborative Project. **The Journal of molecular diagnostics: JMD**, v. 23, n. 8, p. 952, 2021.

PTDRSS. Plano Territorial de Desenvolvimento Rural Sustentável e Solidário do Portal do Sertão. **Feira de Santana – BA**, CODETER Portal do Sertão, UFRB, 2017.

QUIGNOT, Nadia *et al.* Inter-phenotypic differences in CYP2C9 and CYP2C19 metabolism: Bayesian meta-regression of human population variability in kinetics and application in chemical risk assessment. **Toxicology Letters**. 2020.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; MOORE, P. K. **Farmacologia**. 5 ed. São Paulo: Elsevier; 2003.

REMONTET, L.*et al.* Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000.**Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique**, v. 51, n. 1, p. 3-30, 2003.

RETTIE, Allan E.; JONES, Jeffrey P. Clinical and toxicological relevance of CYP2C9: drug-drug interactions and pharmacogenetics. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, v. 45, p. 477-494, 2005.

RODGERS, Kenneth J.; SHIOZAWA, Nae. Misincorporation of amino acid analogues into proteins by biosynthesis. **The international journal of biochemistry & cell biology**, v. 40, n. 8, p. 1452-1466, 2008.

RODRIGUEZ CETINA BIEFER, Hector; VASUDEVAN, Anju; ELKHAL, Abdallah. Aspects of tryptophan and nicotinamide adenine dinucleotide in immunity: A new twist in an old tale. **International Journal of Tryptophan Research**, v. 10, p. 1178646917713491, 2017.

ROGERS J. F.; NAFZIGER A. N.; BERTINO J. S. Jr. Pharmacogenetics affects dosing, efficacy, and toxicity of cytochrome P450-metabolized drugs. **Am J Med.**,v. 113, n. 9, p. 746-50, 2002.

ROSEMARY, J.; ADITHAN, C. The pharmacogenetics of CYP2C9 and CYP2C19: ethnic variation and clinical significance. **Current clinicalpharmacology**, v. 2, n. 1, p. 93-109, 2007.

ROSSIGNOL, D. A.; FRYE, R. E. Mitochondrial dysfunction in autismo spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. **Molecular psychiatry**, v. 17, n. 3, p. 290-314, 2012.

ROTH, F. Über den Bronchial Krebs Arsengeschiedigter Winzer. **VirchowsArch.**, v. 331,p.119–137, 1958.

ROTHSTEIN, M.A.; HARRELL, H.L.; MARCHANT, G.E. Transgenerational epigenetics and environmental justice. **EnvironEpigenet.**, 2017.

RUBENSTEIN, E. Biologic effects of and clinical disorders caused by non protein amino acids. **Medicine**, v. 79, n. 2, p. 80-89, 2000.

SAMSEL, A.; SENEFF, S. Glyphosate pathways to modern diseases V: Amino acid analogue of glycine in diverse proteins. **Journal of Biological Physics and Chemistry**, v. 16, p. 9-46, 2016.

SAMSEL, A.; SENEFF, S. Glyphosate, pathways to modern diseases II: Celiac sprue and gluten intolerance. **Interdisciplinarytoxicology**, v. 6, n. 4, p. 159-184, 2013a.

SAMSEL, A.; SENEFF, S. Glyphosate, pathways to modern diseases IV:cancer and related pathologies. **J. Biol. Phys. Chem.**, v. 15, p. 121-159, 2015.

SAMSEL, A.; SENEFF, S. Glyphosate's suppression of cytochrome P450 enzymes and amino acid biosynthesis by the gut microbiome: pathways to modern diseases. **Entropy**, v. 15, n. 4, p. 1416-1463, 2013b.

SANGKUHL, K. *et al.* Pharm Var Gene Focus: CYP2C9. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, 2021.

SAWE, Thomas *et al.* Enhancing pollination is more effective than increased conventional agriculture inputs for improving watermelon yields. **Ecology and Evolution**, v. 10, n. 12, p. 5343-5353, 2020.

SEKHOTHA, M. M.; MONYEKI, K. D.; SIBUYI, M. E. Exposure to agrochemicals and cardiovascular disease: a review. **International journal of environmental research and public health**, v. 13, n. 2, p. 229, 2016. <http://doi.org/10.3390/ijerph13020229>.

SHIMMURA, C.*et al.* Alteration of plasma glutamate and glutaminelevels in childrenwith high-functioning autism. **PLoSOne**, v. 6, n. 10, p. e25340, 2011.

SINGH, A. Pharmacogenomics--the potential of genetically guided prescribing. **AustFamPhysician.**, v. 36, n. 10, p. 820-4, 2007.

SOUZA, C. A. C. Farmacodinâmica - Medicina Personalizada. **Psychiatry on line Brasil**. 2013.

STEJSKAL, Vaclav *et al.* Synthetic and natural insecticides: gas, liquid, gel and solid formulations for stored-product and food-industry pest control. **Insects**, v. 12, n. 7, p. 590, 2021.

STUR, E.*et al.* Glyphosate-based herbicides at low doses affect canonical pathways in estrogen positive and negative breast câncer cell lines. **PLoSOne**, v. 14, n. 7, p. e0219610, 2019.

SUAREZ-LOPEZ, J. H. *et al.* **Associations of acetylcholin esterase activity with depression and anxiety symptoms among adolescents growing up near pesticide spray sites**. Disponível em: <https://sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1438463919301178>. Acessado em 30 de Agosto. 2021.

SWANSON, N. L.; LEU, A.; ABRAHAMSON, J.; WALLET, B. Genetically engineered crops, glyphosate and the deterioration of health in the United States of America. **Journal of Organic Systems**, v. 9, n. 2, p. 6-37, 2014.

SWERDLOW, R. H.; BURNS, J. M.; KHAN, S. M. The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis. **J.AlzheimersDis.**, v. 20, 2010.

SYED, Khajamohiddin; MASHELE, Samson Sitheni. Comparative analysis of P450 signature motifs EXXR and CXG in the large and diverse kingdom of fungi: identification of evolutionarily conserved amino acid patterns characteristic of P450 family. **PLoS One**, v. 9, n. 4, p. e95616, 2014.

TARONE, R. **On the International Agency for Research on Cancer classification of glyphosate as a probable human carcinogen**. 2017, Disponível em: <http://europepmc.org/article/med/27552246>. Acessado em 30 Ago. 2021.

THIERS, H.; COLOMB, D.; MOULIN, G.; COLIN, L. Arsenical skin cancer in vineyards in the Beaulolais (Fr.). **Ann. Dermatol.**, v. 94, p. 133-158, 1967.

THUNDIYIL, Josef G. *et al.* Acute pesticide poisoning: a proposed classification tool. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 86, p. 205-209, 2008.

TIMOFEEVA, Maria N. *et al.* CYP450 polymorphisms as risk factors for early-onset lung cancer: gender-specific differences. **Carcinogenesis**, v. 30, n. 7, p. 1161-1169, 2009.

VAN DER PLAAT, Diana A. *et al.* Occupational exposure to pesticides is associated with differential DNA methylation. **Occupational and environmental medicine**, v. 75, n. 6, p. 427-435, 2018.

VAN MAELE-FABRY, Geneviève *et al.* Residential exposure to pesticides and childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis. **Environment international**, v. 37, n. 1, p. 280-291, 2011.

VIANNA-JORGE, Rosane *et al.* CYP2C9 genotypes and the pharmacokinetics of tenoxicam in Brazilians. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 76, n. 1, p. 18-26, 2004.

WEICHENTHAL, S.; MOASE, C.; CHAN, P. A review of pesticide exposure and cancer incidence in the Agricultural Health Study cohort. **Environ. Health Perspect.**, v. 118, n.8, p. 1117-1125, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION *et al.* WHO methods and data sources for country-level causes of death 2000-2016. **Global Health Estimates Technical Paper WHO/HIS/IER/GHE/2018**, v. 3, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2018.

WU, Defeng; CEDERBAUM, Arthur I. Alcohol, oxidative stress, and free radical damage. **Alcohol research & health**, v. 27, n. 4, p. 277, 2003.

YAMAZAKI, Yoshiyuki *et al.* Establishment of ten strains of genetically engineered Salmonella typhimurium TA1538 each co-expressing a form of human cytochrome P450 with NADPH-cytochrome P450 reductase sensitive to various promutagens. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 562, n. 1-2, p. 151-162, 2004.

YAO, J. *et al.* Mitochondrial bioenergetic deficit precedes Alzheimer's pathology in female mouse model of Alzheimer's disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 106, n. 34, p. 14670-14675, 2009.

ZANGER, U. M.; TURPEINEN, M.; KLEIN, K.; SCHWAB, M. Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. **Analytical and bioanalytical chemistry**, v. 392, n. 6, p. 1093-1108, 2008.

ZAWILSKA, Jolanta B.; WOJCIESZAK, Jakub; OLEJNICZAK, Agnieszka B. Prodrugs: a challenge for the drug development. **Pharmacological reports**, v. 65, n. 1, p. 1-14, 2013.

ZHANG, H.; LI, L.; XU, Y. CYP1B1 polymorphisms and susceptibility to prostate cancer: a meta-analysis. **PLoSOne**, v. 8, n. 7, 2013.

ZHAO X.; POLLOCK D. M.; ZELDIN D. C.; IMIG J. D. Salt-sensitive hypertension after exposure to angiotensin is associated with inability to upregulate renal epoxygenases. **Hypertension**, v. 42, p. 775–780, 2003.

ZHOU S. F.; DI Y. M.; CHAN E. DU Y. M.; CHOW V. D.; XUE C. C.; LAI X.; WANG J. C.; LI C. G.; TIAN M.; DUAN W. Clinical pharmacogenetics and potential application in personalized medicine. **Curr Drug Metab.**v. 9, n. 8, p. 738-84, 2008.

ANEXO I

PROTOCOLO DE SEGURANÇA NA MANIPULAÇÃO DE AGROTÓXICOS

1 – MEDIDAS DE PROTEÇÃO PESSOAL:

- ✓ Proteção dos olhos: óculos de segurança ou viseira.
- ✓ Proteção da pele: macacão ou calça e camiseta de mangas compridas, luvas para proteção química e sapato de segurança.
- ✓ Proteção respiratória: máscara contra particulados (poeira total).

2 – PRIMEIROS SOCORROS:

Muito importante:

- ✓ Produto em contato com a pele pode causar irritação com ardência, vermelhidão e coceira.
- ✓ Em caso de contato com os olhos o produto pode causar lesões graves.
- ✓ Em caso de ingestão pode causar irritação do trato gastrointestinal, náusea, vômito, diarreia.
- ✓ Se inalado pode causar irritação do trato respiratório superior, edema pulmonar e dificuldade respiratória.
- ✓ Nos casos mais graves de intoxicação, pode ocorrer: redução da quantidade de urina, aumento da temperatura corporal.

Procedimentos Importantes:

- ✓ Procure logo um serviço médico de emergência levando a embalagem, rótulo, bula e/ou receituário agrônomo do produto.
- ✓ Ingestão: se engolir o produto, não provoque vômito. Caso o vômito ocorra naturalmente, deite a pessoa de lado. Não dê nada para beber ou comer.
- ✓ Olhos: em caso de contato, lave com muita água corrente durante pelo menos 15 minutos. Evite que a água de lavagem entre no outro olho.
- ✓ Pele: em caso de contato, tire a roupa contaminada e lave a pele com muita água corrente e sabão neutro. Inalação: se o produto for inalado (“respirado”), leve a pessoa para um local aberto e ventilado.
- ✓ A pessoa que ajudar deveria proteger-se da contaminação usando luvas e avental impermeáveis, por exemplo.

3-INSTRUÇÕES EM CASO DE ACIDENTES:

✓ Isole e sinalize a área contaminada.

✓ Contate as autoridades locais competentes e a Empresa responsável por fabricar o produto através do telefone de Emergência registrado na embalagem do produto.

✓ Utilize Equipamento de Proteção Individual - EPI (macacão impermeável, luvas e botas de borracha, óculos protetor e máscara com filtros).

✓ Em caso de derrame, siga as instruções abaixo:

Piso pavimentado: recolha o material com auxílio de uma pá e coloque em recipiente lacrado e identificado devidamente. O produto derramado não deverá mais ser utilizado.

Neste caso, consulte o registrante através do telefone indicado no rótulo para sua devolução e destinação final.

-Solo: retire as camadas de terra contaminada até atingir o solo não contaminado, recolha esse material e coloque em um recipiente lacrado e devidamente identificado. Contate a empresa registrante conforme indicado acima.

-Corpos d'água: interrompa imediatamente a captação para o consumo humano ou animal, contate o órgão ambiental mais próximo e o centro de emergência da empresa, visto que as medidas a serem adotadas dependem das proporções do acidente, das características do corpo hídrico em questão e da quantidade do produto envolvido.

✓ Em caso de incêndio, use extintores DE ÁGUA EM FORMA DE NEBLINA, DE CO₂, PÓ QUÍMICO, ficando a favor do vento para evitar intoxicação.

4-PROCEDIMENTOS DE LAVAGEM, ARMAZENAMENTO, DEVOLUÇÃO, TRANSPORTE E DESTINAÇÃO DE EMBALAGENS VAZIAS E RESTOS DE PRODUTOS IMPRÓPRIOS PARA UTILIZAÇÃO OU EM DESUSO:

✓ A EMBALAGEM NÃO PODE SER LAVADA.

✓ ARMAZENAMENTO DA EMBALAGEM VAZIA: O armazenamento da embalagem vazia, até sua devolução pelo usuário, deve ser efetuado em local coberto, ventilado, ao abrigo de chuva e com piso impermeável, no próprio local onde guardadas as embalagens cheias. Use luvas no manuseio dessa embalagem. Essa embalagem vazia deve ser armazenada separadamente das lavadas, em saco plástico transparente (Embalagens Padronizadas - modelo ABNT), devidamente identificado e com lacre, o qual deverá ser adquirido nos Canais de Distribuição.

✓ DEVOLUÇÃO DA EMBALAGEM VAZIA: No prazo de até um ano da data da compra, é obrigatória a devolução da embalagem vazia, pelo usuário, ao estabelecimento onde foi adquirido o produto ou no local indicado na nota fiscal, emitida no ato da compra. Caso o

produto não tenha sido totalmente utilizado nesse prazo, e ainda esteja dentro de seu prazo de validade, será facultada a devolução da embalagem em até 6 meses após o término do prazo de validade. O usuário deve guardar o comprovante de devolução para efeito de fiscalização, pelo prazo mínimo de um ano após a devolução da embalagem vazia.

✓ **TRANSPORTE:** As embalagens vazias não podem ser transportadas junto com alimentos, bebidas, medicamentos, rações, animais e pessoas. Devem ser transportadas em saco plástico transparente (Embalagens Padronizadas - modelo ABNT), devidamente identificado e com lacre, o qual deverá ser adquirido nos Canais de Distribuição.

5-PRECAUÇÕES PARA O MANUSEIO SEGURO:

✓ Utilize os Equipamentos de Proteção Individual (EPIs): óculos de segurança; macacão ou calça e camiseta de mangas compridas; luvas para proteção química; sapato de segurança; máscara contra poeira. **NÃO** manuseie o produto sem os EPIs recomendados ou se estiverem danificados. Evite contato com a pele, olhos e mucosas. Ao abrir a embalagem, faça-o de modo a evitar derramamentos. Manuseie o produto em local arejado e longe de qualquer fonte de ignição ou calor. Não fume. Assegure uma boa ventilação no local de trabalho. Manipule respeitando as regras gerais de segurança e higiene industrial. Leia e siga as instruções de uso recomendadas no rótulo. Observe o prazo de validade. Não reutilize a embalagem vazia. Não lave as embalagens em lagos, fontes, rios e demais corpos d'água. Não coma, beba ou fume durante o manuseio do produto. Lave-se após o manuseio, principalmente antes das refeições. Após o dia de trabalho, remova as roupas protetoras e tome banho.

6-PRECAUÇÕES PARA QUEM LAVA A ROUPA DOS AGRICULTORES:

✓ Utilize pelo menos luvas para proteção química e avental impermeável.

7-ATENÇÃO:

✓ **Ligue para o Disque-Intoxicação (ANVISA): 0800-722-6001 para notificar o caso e obter informações especializadas sobre o diagnóstico e tratamento. A ligação é gratuita e o usuário é atendido por uma das 36 unidades da Rede Nacional de Centros de Informação e Assistência Toxicológica (Renaciat).**

VICTOR NOGUEIRA DA GAMA KOHLS - Universidade Federal do Espírito Santo – UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/0008800806543976>

MATHEUS CORREIA CASOTTI - Universidade Federal do Espírito Santo – UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/6184046265391814>

LYVIA NEVES REBELLO ALVES - Universidade Federal do Espírito Santo – UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/2244364259623837>

NATALIA DE SOUZA CALIMAN - Universidade Federal do Espírito Santo – UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/9831161602257836>

KAREN MAYER KLIPPEL ANDRADE - Universidade Federal do Espírito Santo – UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/5889300386883001>

VINICIUS DO PRADO VENTORIM - Universidade Federal do Espírito Santo – UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/2427358142499457>

LUANA SANTOS LOURO - Universidade Federal do Espírito Santo – UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/1484188459522368>

THOMAS ERIK SANTOS LOURO - Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/2070527883585613>

GABRIEL MENDONÇA SANTANA - Universidade Federal do Espírito Santo – UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/9404524990230209>

ADRIANA MADEIRA ÁLVARES DA SILVA - Universidade Federal do Espírito Santo – UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/6445492335035108>

JAMILA ALESSANDRA PERINI MACHADO - Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ/RJ – Rio de Janeiro. <http://lattes.cnpq.br/2210400333973948>

ELIZEU FAGUNDES DE CARVALHO - Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ/RJ – Rio de Janeiro. <http://lattes.cnpq.br/2742420738858309>

IÚRI DRUMOND LOURO - Universidade Federal do Espírito Santo – UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/3817361438227180>

DÉBORA DUMMER MEIRA - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/7199119599752978>

VICTOR NOGUEIRA DA GAMA KOHLS - possui bacharelado em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Espírito Santo e mestrado em Biotecnologia pela mesma instituição. Possui pós-graduação (*latu sensu*) em Biologia Molecular e Análises Clínicas na faculdade Unileya. Durante a graduação, atuou no laboratório de genética, mutagênese e toxicologia vegetal da Universidade Federal do Espírito Santo. No mestrado, atuou no projeto intitulado: “Polimorfismos de CYP2C9: Estudo da relação do uso de agrotóxicos e o surgimento de doenças em lavradores do Espírito Santo”, sob orientação do prof. Dr. Iúri Drumond Louro e co-orientado pela profa. Dra. Débora Dummer Meira, dentro do Núcleo de Genética Humana e Molecular da UFES. Atualmente atua como técnico de nível superior em diagnóstico molecular no departamento de biologia molecular II do Laboratório Central de Saúde Pública do Espírito Santo (Lacen).

IÚRI DRUMOND LOURO - é médico, formado pela Universidade Federal do Espírito Santo. Concluiu o doutorado em Biochemistry and Molecular Genetics na University of Alabama at Birmingham e o Posdoc em Genética Molecular do Câncer. Trabalhou na UAB como Research Associate e como Diretor da Comprehensive Cancer Center Microarray Facility. É Professor Titular da Universidade Federal do Espírito Santo. Atua na área de Genética Humana e Molecular, com ênfase em marcadores genéticos, diagnóstico molecular, identificação genética, oncogenética, genética de doenças infecciosas como Covid e Arboviroses, genética de insetos e pragas de lavouras e genética forense. É orientador no programa de Mestrado e Doutorado em Biotecnologia. Colaborou e colabora com diversos grupos internacionais como University of Berkeley California, California Academy of Sciences, Univesity of Louisville, Mongantown University, Harvard University, Johns Hopkin University, The University of Texas MD Anderson Cancer Center e Zoologische Staatssammlung München na Alemanha.

DEBORA DUMMER MEIRA - iniciou sua Formação Acadêmica na Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) onde estudou Farmácia (1998-2002) e realizou a Especialização em Bioquímica (2002-2003). Realizou o Mestrado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ, 2003-2005) e o Doutorado em Biociências Nucleares pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) em parceria com o Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2005-2009). Após o doutoramento, realizou estágio de curta duração no Weizmann Institute of Science (WIS, Israel). Durante o Doutorado, especializou-se em Oncologia Molecular e Oncogenética, desenvolvendo suas pesquisas em “Novas Terapias para o Tratamento do Câncer” e “Elucidação dos Mecanismos Genéticos/Moleculares de Resistência aos Novos Agentes Antineoplásicos”. Foi Professora Adjunta do Departamento de Farmácia da EMESCAM (Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória), ministrando as disciplinas de Biotecnologia e Tecnologia Farmacêutica Avançada e atuando como Coordenadora

da Pós-Graduação Lato Sensu em Oncologia da EMESCAM (2004-2013). Desde 2013 é Professora Adjunta e Pesquisadora (40h DE) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e desenvolve pesquisas no Núcleo de Genética Humana e Molecular (NGHM) nas áreas de Seguimento Farmacoterapêutico em Oncologia, Bases Genéticas do Câncer, Genética Humana e Molecular, Bioinformática/Biologia Computacional Aplicada na Prospecção de Novos Alvos Terapêuticos e Inovação Tecnológica em Oncologia/Oncogenética. Atualmente, Dra. Débora Dummer Meira é bolsista DTI-A do CNPq (Bolsista de Desenvolvimento Tecnológico Industrial A) e pós-doutoranda na renomada Universidade do Estado do Rio de Janeiro, desenvolvendo o projeto de pesquisa intitulado “A genética da COVID Longa”. Na UFES, Dra. Débora ministra as disciplinas de Genética para alunos da Graduação em Medicina e Enfermagem e Oncologia Básica e Clínica (Multiprofissional) para alunos dos Cursos de Graduação em Medicina, Farmácia, Enfermagem, Ciências Biológicas e Nutrição. Outrossim, Professora Doutora Débora Dummer Meira é coorientadora do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da UFES (PPGBIOTEC) e fez parte da Comissão Permanente de Pessoal Docente (CPPD) da UFES e do Colegiado de Farmácia, do Colegiado de Enfermagem e do Colegiado de Ciências Biológicas EAD da Universidade Federal do Espírito Santo. Profa. Dra. Débora Dummer Meira coordena a Liga Acadêmica Integrada de Genética e Genômica do Espírito Santo (LAIGGES) e foi parecerista do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), tendo realizado mais de 120 pareceres técnicos-científicos em diversas áreas do conhecimento referentes aos Centros de Ensino veiculados ao CEP de Goiabeiras: Centro de Ciências Exatas (CCE); Centro de Ciências Humanas e Naturais (CCHN); Centro de Ciências Jurídicas e Econômicas (CCJE); Centro de Educação Física e Desportos (CEFD); Centro de Educação (CE); Centro Tecnológico (CT). Dra. Débora atua como Revisora dos periódicos: *Genes*, *International Journal of Molecular Sciences*, *Diagnostics*, *Genetics and Molecular Research*, *British Journal of Cancer Research*, *International Journal of Cancer*, *Industrial Crops and Products*, *Letters in Applied Microbiology*, *Journal of Advances in Biology Biotechnology*, *Infarme Scielo*, *Agriculture and Natural Resources*, *The Philippine Agriculture Scientist*, *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, *Journal of Plant Protection Research*, *Scientia Agriculturae Bohemica*, *African Journal Of Agricultural Research*, *Horticulturae* e *Journal of Applied Microbiology* e faz parte do “Editorial Board” na área de Bioquímica e Oncologia do *Journal of Research in Pharmacy* e do *Journal of Translational Biotechnology*.

CYPS & AGROTÓXICOS:

O que você precisa saber?

 www.atenaeditora.com.br

 contato@atenaeditora.com.br

 [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)

 www.facebook.com/atenaeditora.com.br

CYPS & AGROTÓXICOS:

O que você precisa saber?

 www.atenaeditora.com.br

 contato@atenaeditora.com.br

 [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)

 www.facebook.com/atenaeditora.com.br