

FABRICIA MATHEUS ROSA

**EFEITOS DA EXPOSIÇÃO A POLUENTES AMBIENTAIS
SOBRE A PRÓSTATA:
UM ESTUDO SOBRE AGROQUÍMICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso

Bauru
2023

FABRICIA MATHEUS ROSA

**EFEITOS DA EXPOSIÇÃO A POLUENTES AMBIENTAIS
SOBRE A PRÓSTATA:
UM ESTUDO SOBRE AGROQUÍMICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita
Filho" – Campus de Bauru, para a obtenção do título
de bacharela em Ciências Biológicas, sob a orientação
do Prof. Dr. Sergio Pereira.

Bauru
2023

R788e Rosa, Fabricia Matheus

Efeitos da exposição a poluentes ambientais sobre a próstata: um estudo sobre agroquímicos / Fabricia Matheus Rosa. -- Bauru, 2024 51 p.

Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado - Ciências Biológicas) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências, Bauru

Orientador: Sergio Pereira

Coorientadora: Cristiane Figueiredo Pinho

1. Biologia. 2. Poluentes ambientais. 3. Próstata. 4. Agroquímicos.

I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Ciências, Bauru. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Agradecimentos

Agradeço, primeiramente, ao meu pai, Antonio, a minha madrinha, Ana, e a minha irmã do coração, Paula. Seu constante incentivo, presença incansável e esforços inabaláveis, mesmo diante das adversidades, foram fundamentais para que eu pudesse seguir em busca dos meus objetivos ao longo desses últimos anos.

Aos meus irmãos Álvaro, Augusto, Anna Júlia e Pedro por todo amor e carinho.

À minha mãe, Vanilse, à minha avó, Margarida, e minhas tias, expresso minha gratidão pelo apoio inestimável, direto e indireto, que me ofereceram constantemente.

A todos os membros da minha família que, de alguma forma, contribuíram para o meu caminho e, também, à Mara, que, independente de tudo, desempenhou um papel importante para mim.

À memória do meu padrinho, que infelizmente não está mais entre nós, mas que exerceu uma função crucial na minha vida, estando sempre ao meu lado.

À Sabrina, minha confidente, agradeço pela paciência infinita ao ouvir meus desabafos, por estar ao meu lado nos momentos que precisei e por fazer tudo ao seu alcance para ver-me bem.

À Ket, que sempre me comprava docinhos e perguntava como eu estava, e à Luisa, por me acompanhar nas minhas loucuras. Sou eternamente grata pelos momentos que passamos juntas.

A todos os amigos que compartilharam comigo os desafios da graduação, pelo apoio mútuo e pelas memórias que construímos juntos, tornando-a bem mais leve.

Ao Prof. Dr. Sergio Pereira, que me orientou em todo o Trabalho de Conclusão de Curso, auxiliando-me com total dedicação sempre quando precisava.

Ao Laboratório Didático de Anatomia, o PEAnato, projeto de extensão que me acolheu e proporcionou aprendizados valiosos.

À toda a equipe do Laboratório de Análise de Desreguladores Endócrinos (LADE).

Aos professores da Graduação em Ciências Biológicas da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Campus Bauru, por todos os ensinamentos e conhecimentos compartilhados que inspiraram meu percurso acadêmico.

Aos funcionários do Departamento de Ciências Biológicas da Universidade Estadual Paulista, Campus Bauru, pelos serviços prestados que contribuíram para o andamento das atividades do curso.

À Bateria Universitária “Naumteria”, por proporcionarem momentos de descontração e alegria que foram essenciais para aliviar a intensidade do cotidiano.

E, por fim, aos membros da Banca Examinadora, por aceitarem fazer parte desse momento significativo para mim.

Resumo

Desde a Segunda Guerra Mundial, pesticidas utilizados na agricultura passaram a ser industrializados e disseminados no meio ambiente em larga escala. Como consequência do aumento da produção de compostos químicos e suas devidas poluições, estudos sobre toxicologia ambiental também ganharam impulso para investigar os efeitos de substâncias nocivas sobre os seres vivos em seus ecossistemas, incluindo as pesquisas sobre agroquímicos, em que Rachel Carson foi uma das pioneiras. Atualmente, sabe-se que poluentes ambientais podem afetar a vida animal de diferentes maneiras, dependendo do modo de ação do composto, da concentração e da duração da exposição. Agrotóxicos, por exemplo, são capazes de se bioacumularem e, posteriormente, aumentarem suas concentrações em níveis tróficos sucessivos, causando, seja por essa ou outro tipo de exposição, alterações no sistema endócrino, interferindo no mecanismo de ação dos hormônios, desequilibrando a homeostase hormonal, podendo gerar desequilíbrios no estresse oxidativo, desencadear respostas inflamatórias e influenciar no desenvolvimento e na progressão do câncer de próstata. Tendo isso em vista, o presente trabalho busca realizar uma revisão bibliográfica a respeito dos efeitos da exposição a poluentes ambientais sobre a próstata, dando um maior enfoque aos agroquímicos, para, assim, fomentar a discussão e a conscientização sobre a temática.

PALAVRAS-CHAVE: Toxicologia; agrotóxicos; desreguladores endócrinos; próstata.

Abstract

Since World War II, pesticides used in agriculture have become industrialized and widely disseminated in the environment. As a consequence of the increased production of chemical compounds and their corresponding pollutions, studies on environmental toxicology have also gained momentum, investigating the effects of harmful substances on living organisms in their ecosystems. This includes research on agrochemicals, in which Rachel Carson was a pioneer. Currently, it is known that environmental pollutants can affect animal life in different ways, depending on the mode of action of the compound, concentration, and duration of exposure. Agrochemicals, for example, are capable of bioaccumulating and subsequently increasing their concentrations in successive trophic levels, causing, whether through this or another type of exposure, alterations in the endocrine system. This interference in the hormone mechanism disrupts hormonal homeostasis, potentially leading to imbalances in oxidative stress, triggering inflammatory responses, and influencing the development and progression of prostate cancer. With this in mind, the present work aims to conduct a literature review on the effects of exposure to environmental pollutants on the prostate, with a particular focus on agrochemicals. The goal is to foster discussion and awareness of this issue.

KEYWORDS: Toxicology; pesticides; endocrine disruptors; prostate.

SUMÁRIO

1. TOXICOLOGIA AMBIENTAL E A EXPOSIÇÃO AOS AGROQUÍMICOS	9
1.1.TOXICOLOGIA AMBIENTAL: HISTÓRICO	9
1.2.POLUENTES AMBIENTAIS: IMPACTOS SOBRE OS ORGANISMOS ANIMAIS	12
1.3.POLUENTES AMBIENTAIS COMO DESREGULADORES ENDÓCRINOS	15
1.4.DESREGULADORES ENDÓCRINOS: AGROQUÍMICOS	17
2. PRÓSTATA: BIOLOGIA E AFECÇÕES	21
3. IMPACTOS DOS AGROQUÍMICOS SOBRE A PRÓSTATA	24
4. ENVOLVIMENTO DOS AGROQUÍMICOS SOBRE ESTRESSE OXIDATIVO	26
5. AGROQUÍMICOS E INFLAMAÇÃO	28
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	31
7. REFERÊNCIAS	33

1. TOXICOLOGIA AMBIENTAL E A EXPOSIÇÃO AOS AGROQUÍMICOS

1.1. TOXICOLOGIA AMBIENTAL: HISTÓRICO

Desde a Revolução Industrial, que resultou em uma rápida urbanização, o índice de emissão de poluentes aumentou consideravelmente, como nunca havia acontecido e, essa poluição, passou a atingir, em grandes proporções, populações no mundo todo (Salvi e Barnes, 2009). A industrialização, urbanização, somadas, também, a agricultura, são responsáveis por ocasionar efeitos negativos ao meio ambiente durante o desenvolvimento econômico dos países, pois estes precisam de uma expansão na quantidade de recursos naturais utilizados, gerando consequências adversas aos ecossistemas (Ji-Dong e You-Shao, 2020).

Dentre esses impactos prejudiciais ao meio ambiente, podem ser exemplificados por acontecimentos históricos marcantes, como o Nevoeiro de Londres de 1952 - que aconteceu devido a inversão térmica, de maneira que a camada de ar quente, presa acima de uma camada de ar frio, impedisse que os poluentes emitidos pela queima de carvão se dispersassem verticalmente na atmosfera (Watkins, 2010). Um outro exemplo é a doença de Minamata - relatada pela primeira vez na baía de mesmo nome, localizada na província de Kumamoto, no Japão, que ocorria a partir da ingestão de peixes e mariscos do local contaminados por metilmercúrio (Universidade de Kumamoto, 1968). A doença de *itai-itai* - que surgiu na bacia do rio Jinzu, na província de Toyama, também no Japão, devido a contaminação por cádmio na área, também é um exemplo desses impactos ao meio ambiente (Friberg *et al*, 1974).

Sendo assim, mesmo que desde a pré-história os homens já utilizassem de estratégias para evitar que seus cultivos agrícolas fossem danificados, havendo, inclusive, citação do poeta grego Homero de como usavam o enxofre para o controle de pragas há, aproximadamente, 1000 a.C., o conhecimento de que os romanos usavam o sal para destruir colheitas de seus inimigos e o fato de que o filósofo grego Demócrito tenha mostrado o efeito curativo a partir da aplicação de resíduo de processamento de azeite em plantas que continham pragas (Ware e Whiteacre, 2004), foi durante a Primeira Guerra que produtos químicos passaram a ser sintetizados, tendo, desse modo, a manipulação de substâncias que eram letais para diversos grupos taxonômicos de organismos pelas principais potências bélicas e econômicas no conflito militar (Moragas e Schneider, 2003).

Sobretudo, foi após a Segunda Guerra que os produtos químicos utilizados na agricultura começaram a ser industrializados e disseminados no meio ambiente em uma escala

mundial, surgindo, assim, diversas substâncias novas para alcançar as demandas (Sisinno e Oliveira-Filho, 2021). Dessa maneira, vários desses agrotóxicos foram usados como arma química em guerras, como foi o caso da Guerra do Vietnã, em que os Estados Unidos da América, para obter sucesso em sua empreitada, fez uso do herbicida e desfolhante “Agente Laranja”, a fim de fazer com que os soldados vietnamitas ficassem expostos em detrimento da perda da camuflagem natural, que era dada pela vegetação do país (Borges Filho, 2004). Segundo Lucchesi (2005), essa substância foi responsável por dizimar milhares de soldados e civis, além de ter contaminado corpos d’água e seres vivos nos ambientes em que foi utilizada.

Países africanos, asiáticos e latino americanos que possuíam a agricultura como principal atividade econômica, sofreram pressões de organizações financiadoras internacionais para que adquirissem agroquímicos, argumentando que estes produtos iriam garantir a produção de alimentos em larga escala, acabando com a fome no mundo. Desse jeito, com o inócuo nome de “defensivos agrícolas”, nos financiamentos do setor, eram adquiridos juntamente a adubos e fertilizantes químicos. No Brasil, sua utilização em larga escala ocorreu a partir da década de 1970 (Silva e Fay, 2004).

Como consequência do aumento da produção de compostos químicos, suas variedades e disseminação no meio ambiente, os estudos sobre toxicologia ambiental também ganharam um impulso na época (Sisinno e Oliveira-Filho, 2021). Assim sendo, essa área da ciência é multidisciplinar e consiste na pesquisa e análise dos impactos de diversos agentes físicos, químicos e biológicos sobre os organismos integrantes da biosfera, incluindo os seres humanos. Desse jeito, desempenha uma função essencial na saúde ambiental, políticas públicas e na própria toxicologia, uma vez que profissionais do ramo investigam os efeitos de substâncias nocivas sobre os organismos vivos em seus ecossistemas (Asha *et al.*, 2022), abrangendo, então, principalmente, poluentes de origem antrópica, como pesticidas, plastificantes, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, dioxinas e petróleo, porém, também está incluso, em uma menor frequência, substâncias encontradas naturalmente no meio ambiente, como toxinas animais, vegetais, fúngicas e microbianas (Szynkowska e Pawlaczyk, 2014).

Tendo em vista esse aumento na quantidade de pesquisas relacionadas a toxicologia ambiental pós Segunda Guerra Mundial, a bióloga Rachel Carson (1962), em seu livro intitulado “Silent Spring”, questionou o uso indiscriminado de pesticidas, especialmente na agricultura, mas, também, em outros setores, relatando os impactos ambientais desses produtos químicos no meio ambiente, na vida selvagem e na saúde humana, sendo uma das pioneiras na área da toxicologia moderna e contribuindo para o movimento ambientalista da época.

Na obra, Carson abordou os efeitos do inseticida DDT (Dicloro-Difenil-Tricloroetano) além dos organismos-alvo, já que as aplicações do produto não atingiam apenas as pragas, mas, também, muitas outras espécies animais, vegetais, assim como atingiam o solo - matando organismos importantes para a drenagem e, também, para fixação de nitrogênio - e contaminavam as águas, tanto superficiais quanto subterrâneas, bem como as águas dos mares. Por causa disso, Carson se referia as pulverizações de agrotóxicos como sendo “rios da morte”, porque, após elas, “toda vida era eliminada”. Dito isso, o título do livro traduzido como “Primavera Silenciosa” seria para remeter o que a cientista gostaria de evitar: a estação sem o canto das aves, que, como outros grupos de organismos, estavam sendo ameaçadas pelo pesticida (Pereira, 2012).

Com o lançamento da obra, que logo se tornou *best seller* por apresentar uma linguagem de fácil interpretação até para pessoas de fora da ciência, houve uma pressão social por parte de ambientalistas, que conseguiu resultar no banimento do DDT em 1972 na maioria dos países considerados industrializados – inclusive nos Estados Unidos, local em que a escritora residia -, tendo um maior destaque para a Suíça, que o baniu em 1969, sendo o primeiro país responsável por tal feito (Napp, 2015). Também, em 1970, a Agência de Proteção Ambiental dos EUA (US EPA) foi criada, em 1976 o Programa Internacional de Segurança Química da Organização Mundial da Saúde (OMS) deu início a publicação da série “Critérios de Saúde Ambiental” (WHO, 1976a; WHO, 1976b; Vasseur, Masfaraud e Blaise, 2020) e, em 1980, a Sociedade de Toxicologia Ambiental e Química foi originada (Rattner, 2009).

Carson, então, foi essencial para o avanço dos estudos relacionados a toxicologia ambiental, pois reconheceu que os produtos químicos no meio ambiente estavam impactando a reprodução e o desenvolvimento da vida selvagem, apresentando um potencial de prejudicar, também, os seres humanos e, ainda que não soubesse na época, estava descrevendo os efeitos dos desreguladores endócrinos químicos, compostos que interferem na ação dos hormônios no organismo (Gore *et al.*, 2015).

Dessa forma, considerando o histórico da toxicologia ambiental, percebe-se que é fundamental reconhecer que a ação das substâncias desreguladoras endócrinas vai além de simples produtos químicos, ela permeia ecossistemas, influencia na saúde humana e exige medidas regulatórias e conscientização para preservar tanto a biodiversidade quanto o bem-estar da sociedade global. Assim, o presente trabalho busca realizar uma revisão bibliográfica sobre os efeitos da exposição a poluentes ambientais sobre a próstata, dando um maior enfoque aos agroquímicos, com vistas a fomentar a discussão e a conscientização sobre essa temática.

1.2. POLUENTES AMBIENTAIS: IMPACTOS SOBRE OS ORGANISMOS ANIMAIS

A ameaça representada pela poluição ambiental abrange ecossistemas biodiversos, impactando tanto os componentes físicos quanto biológicos dos sistemas terrestre e atmosférico. Originada das atividades humanas, a poluição altera a natureza de forma direta e indireta, resultando em efeitos adversos nos seres vivos. Este é um desafio global, presente mesmo em áreas remotas como a camada de gelo da Antártida e o Oceano Pacífico Norte.

Os organismos vivos, desde microrganismos unicelulares até formas multicelulares, como plantas, animais e humanos, dependem da qualidade do ar e da água para sustentar a vida. No entanto, a poluição compromete esses recursos essenciais, representando uma ameaça à sobrevivência dos organismos. A origem da poluição está intrinsecamente ligada à exploração intensiva dos recursos naturais, à revolução industrial e tecnológica, aos efluentes urbanos, aos produtos de consumo e aos resíduos industriais.

Nas últimas duas décadas, houve um reconhecimento crescente das diversas fontes de poluição que impactam o solo, o ar e a água. As categorias principais de poluição, como solo, água, ar, ruído e radioatividade, foram ampliadas para incluir outras formas prejudiciais aos organismos vivos, como poluição luminosa, térmica, marinha e plástica.

Os agentes responsáveis pela poluição, conhecidos como poluentes, podem assumir diversas formas. Podem ser organismos biológicos, como bactérias, fungos e vírus, compostos químicos, incluindo hidrocarbonetos, pesticidas e resíduos industriais, além de materiais físicos, como temperatura, espuma e sólidos não dissolvidos. Estes poluentes, liberados no meio ambiente como subprodutos das atividades humanas, resultam em efeitos indesejáveis (Bintsis, 2018; Moradeeya *et al.*, 2022).

A presença de produtos químicos tóxicos no solo, que representam um risco para a saúde humana e para o ecossistema, é denominada poluição do solo ou contaminação do solo. Naturalmente, o solo é composto por elementos metálicos, orgânicos (como hidrocarbonetos e proteínas) e inorgânicos (como fosfatos e carbonatos). Atividades como urbanização, mineração, industrialização e descarte inadequado de resíduos contribuem para a poluição do solo, acarretando riscos tanto para a saúde humana quanto para o ecossistema (Hendriks e Heikens, 2001; Paz-Ferreiro *et al.*, 2018).

Conceitos-chave, como 'função do solo', 'ecossistema', 'qualidade do solo' e 'poluição do solo', são intrinsecamente fundamentais, levando pesquisadores, ambientalistas e agricultores a integrarem conhecimentos em geologia, química, hidrologia e habilidades de

modelagem computacional para proteger o meio ambiente contra a poluição do solo (Bouwma *et al.*, 2017).

Enfrenta-se, também, desafios alarmantes relacionados à poluição da água em escala global, um problema persistente que pode se intensificar devido à crescente urbanização e industrialização (Seekamp *et al.*, 2019). Dado que a água é essencial para a vida, sua qualidade representa um desafio significativo para a existência humana e de outros organismos vivos. Contaminantes aquáticos impactam a saúde humana por meio de doenças transmitidas pela água, sendo que os sistemas de água doce têm sido afetados por atividades como mineração, depósitos de resíduos perigosos, poluentes geogênicos, produtos químicos agrícolas e descargas de águas residuais (Schwarzenbach *et al.*, 2010).

A urbanização e industrialização não apenas resultaram na poluição da água e do solo, mas também contaminaram o ar, apresentando sérios problemas, principalmente, em países em desenvolvimento. As fontes de poluição atmosférica urbana incluem geração de energia, agricultura, transporte, indústrias e atividades residenciais (Schroeder e Munthe, 1998). As concentrações de poluentes atmosféricos podem variar significativamente em escalas geométricas, desempenhando um papel crucial na saúde ambiental e na concentração populacional (Vitolo *et al.*, 2018).

O crescimento urbano é uma causa primordial de distúrbios nos ecossistemas e diversas formas de poluição, incluindo a poluição sonora. Contudo, indústrias e áreas comerciais estão presentes em todo o ambiente urbano, impactando áreas desabitadas que afetam os habitats naturais e as plantas (Rehman *et al.*, 2021). A poluição sonora pode prejudicar a comunicação, reprodução e uso do espaço por parte dos animais, interferindo em sua audição e capacidade de percepção (Drolet *et al.*, 2016).

Dessa maneira, em relação a exposição a poluentes químicos, há a possibilidade de indução de alterações morfológicas significativas em diferentes espécies de animais, abrangendo modificações no tamanho corporal (Bókony *et al.*, 2020), coloração (Chatelain *et al.*, 2017) e, até mesmo, no sexo (Kidd *et al.*, 2007). De particular importância para o comportamento social, esses poluentes podem influenciar diretamente a anatomia sensorial associada à comunicação social, incluindo os sentidos visuais, auditivos, olfativos e táteis. Diversos compostos, desde tensoativos até metais e pesticidas, como os herbicidas, demonstraram a capacidade de prejudicar quimiorreceptores e a função olfativa em diversos grupos, como em peixes (Razmara *et al.*, 2021; Basson *et al.*, 2020), anfíbios (Sievers *et al.*, 2018) e insetos (Williamson e Wright, 2013), comprometendo de forma considerável a

habilidade na detecção de predadores, por exemplo.

Em casos extremos, a exposição química pode até induzir o desenvolvimento de uma nova anatomia sensorial, como observado em fêmeas da espécie de peixe *Pimephales promelas* expostas a 17 β -trembolona, esteroide anabolizante sintético, que desenvolveram tubérculos nupciais, estruturas de comunicação tipicamente associadas apenas a machos (Ankley *et al.*, 2003).

Além das anormalidades morfológicas, a exposição a poluentes químicos frequentemente desencadeia distúrbios fisiológicos, neurológicos e hormonais, resultando em alterações na expressão fenotípica (Goodchild *et al.*, 2021; Yamindago *et al.*, 2021; Straub *et al.*, 2021). Por exemplo, os poluentes podem modificar o estado metabólico de um indivíduo, levando ao aumento do forrageio e atividade (Tan *et al.*, 2020). Alterações na função neurológica e cognitiva podem ocorrer quando contaminantes mimetizam ou bloqueiam a ação de neurotransmissores, neurohormônios ou hormônios esteroides que modulam o comportamento animal (Vaudin *et al.*, 2021).

A exposição química, na função neurológica, pode impactar na expressão de receptores-chave para moléculas sinalizadoras, na funcionalidade de enzimas ou na modulação da transmissão neural via despolarização ou hiperpolarização (Richardson *et al.*, 2019).

Os poluentes originados de medicamentos farmacêuticos, por exemplo, têm o potencial de alterar comportamentos na vida selvagem, como na atividade de forrageio (Cervený *et al.*, 2020; Buřič *et al.*, 2018), tomada de riscos e na agressão, devido a sua capacidade de direcionar receptores conservados evolutivamente em grande parte do reino animal (Gunnarsson *et al.*, 2019).

Assim, é importante salientar que os efeitos dos poluentes sobre indivíduos não necessariamente interferem diretamente na socialidade animal para impactar a formação e a função dos grupos sociais. Aumentos na tomada de riscos, como resposta a exposição química, poderiam alterar a probabilidade de um indivíduo integrar-se a um grupo (Snijders *et al.*, 2016) ou a coesão do grupo (Jolles *et al.*, 2017).

Em última análise, os efeitos dos poluentes sobre diferentes indivíduos e grupos animais dependem do modo de ação dos compostos, da concentração e da duração da exposição, pois, certos poluentes ambientais, em doses mínimas, podem afetar a vida animal de diferentes maneiras, enquanto outros dependem de doses mais elevadas, do alvo biológico e da sensibilidade da espécie exposta. O mesmo é válido aos desreguladores endócrinos, já que podem se comportar como poluentes ambientais.

1.3. POLUENTES AMBIENTAIS COMO DESREGULADORES ENDÓCRINOS

Segundo a Agência de Proteção Ambiental dos EUA (EPA), um composto desregulador endócrino é “um agente exógeno que interfere com a síntese, secreção, transporte, ligação ou eliminação de hormônios naturais no corpo que são responsáveis pela manutenção da homeostase, reprodução, desenvolvimento e/ou comportamento” (Cooper e Kavlock, 1996). De forma resumida, os compostos desreguladores endócrinos (EDCs) são substâncias ou misturas químicas que interferem na função hormonal normal (Kabir *et al.*, 2015).

Ademais, os EDCs são bastante heterogêneos (Blumberg, 2009) e podem ser classificados em diferentes categorias, sendo duas as maiores delas (Diamanti-Kandarakis *et al.*, 2009): naturais – englobando composições químicas encontradas naturalmente na alimentação de humanos e de outros animais, como fitoestrogênio – e sintetizados – incluindo produtos químicos sintéticos usados como solventes industriais ou lubrificantes e seus subprodutos; plásticos, como, por exemplo o bisfenol A; plastificantes; pesticidas; fungicidas; além de compostos farmacêuticos, como o dietilestilbestrol.

Também, os desreguladores endócrinos podem ser organizados quanto a sua origem (Caliman e Gavrilescu, 2009), sendo, dessa maneira, agrupados em: hormônios naturais e artificiais – como os fitoestrogênios, ácidos graxos 3-ômega, pílulas anticoncepcionais e medicamentos para a tireoide -, medicamentos com efeitos colaterais hormonais – como o naproxeno, metoprolol e clofibrato -, produtos químicos industriais e domésticos - como ftalatos, detergentes alquilfenoltoxilados, retardadores de fogo, plastificantes, solventes, 1,4-dicloro-benzeno e bisfenóis policlorados (PCB) – e em produtos secundários de processos industriais e domésticos – como hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HPA), dioxinas e pentaclorobenzeno.

Além do mais, de acordo com Gore *et al.* (2015), os EDCs estão presentes em produtos que são utilizados e estão inseridos no cotidiano de todo mundo, desde os que são destinados a crianças, a eletrônicos, produtos de higiene pessoal, têxteis, até materiais de construção, sendo que, grande parte das vezes, civis não têm conhecimento a respeito deles, pois nem sempre essas informações estão incluídas em suas listas de composição química. Os retardadores de chama bromados, por exemplo, são utilizados em diversos produtos do dia-a-dia, podendo ser encontrados em computadores, equipamentos eletrônicos, têxteis, móveis de espuma, espumas isolantes e outros materiais, e são considerados potenciais desreguladores endócrinos, tendo em vista que o composto não está ligado aos produtos, resultando em uma fácil liberação no meio

ambiente, contaminando-o por um tempo considerável, já que possui uma meia-vida longa.

Durante as últimas décadas houve um aumento na escala de produção de diversos produtos químicos no mundo todo e, ainda que esses produtos tenham mostrado ser úteis a vários aspectos da vida moderna, cada vez mais estudos científicos mostram suas capacidades de poluir o meio ambiente e prejudicar a saúde de seres humanos em diferentes graus, pois, estima-se que, dos milhares de produtos químicos fabricados, aproximadamente mil podem ter propriedades de ação endócrina (Gore *et al.*, 2014).

O grupo dos Poluentes Organoclorados Persistentes (POPs) é de substâncias químicas que têm a capacidade de se bioacumular principalmente nos tecidos adiposos dos organismos, pois se trata de substâncias lipofílicas e, devido a essa bioacumulação ao longo da teia alimentar, podem atingir concentrações que implicam em efeitos nocivos a saúde humana e aos ecossistemas. Além disso, os POPs, através de correntes aéreas e oceânicas, podem ser transportados por longas distâncias e dispersos para vários lugares, apresentando uma ameaça tóxica global (Convenção de Estocolmo, 2001; Convenção de Estocolmo, 2014).

São exemplos de Poluentes Organoclorados Persistentes: os bifenilos policlorados - utilizados como isolantes em capacitores e transformadores, fluídos hidráulicos e em tintas (Pessah *et al.*, 2019.) -, os pesticidas organoclorados – usados como inseticidas, herbicidas, fungicidas e raticidas (Ozturk *et al.*, 1990; Guven *et al.*, 1999; Rattan *et al.*, 2017; Sandal *et al.* 2011) – e, em determinados casos, os nonilfenóis – comumente usados em pesticidas, óleos industriais e detergentes (Careghini *et al.*, 2015).

Em uma outra perspectiva, há compostos e substâncias químicas que não são lipofílicas e não se bioacumulam no corpo, porém, trazem efeitos negativos da mesma forma, como o que acontece com os plastificantes, que são utilizados amplamente, tendo uma extensa exposição a eles no cotidiano, sendo que é de conhecimento que estes produtos químicos podem lixiviar para fora do material plástico, principalmente quando contêm alimentos e bebidas quentes, causando efeitos tóxicos (Collet *et al.*, 2015; Thayer *et al.*, 2015).

Já, a respeito das vias de entrada, a alimentação é considerada a principal para os POPs e outros EDCs (Nadal *et al.*, 2013; Cornelis *et al.*, 2012; Perello *et al.*, 2012) em função da sua dispersão pelo ambiente, contaminando peixes, carnes, laticínios e produtos avícolas, que são ingeridos por humanos. Por outro lado, outros produtos químicos com alta volatilidade podem ser transferidos para pessoas pela via inalatória (Carpenter, 2006; Tasdemir *et al.*, 2012), sendo encontrados, também, no organismo de mamíferos que vivem em áreas remotas, como ursos polares, indicando a sua capacidade de serem transportados pelo ar e pelas correntes oceânicas

(Carpenter, 2006; Brown *et al.*, 2018). Além do mais, há a absorção dérmica, transdérmica e pela ingestão de água contaminada com desreguladores endócrinos.

Dessa forma, a desregulação endócrina é um problema de saúde pública e de saúde ambiental que precisa ter uma devida atenção (Gore, 2001; McKinlay *et al.*, 2008).

1.4. DESREGULADORES ENDÓCRINOS: AGROQUÍMICOS

Os agroquímicos são produtos sintéticos ou naturais que foram criados com a finalidade de serem utilizados na agricultura como um instrumento que minimiza os danos causados por insetos, fungos, plantas invasoras, nematoides, ácaros, roedores, bactérias, entre outros (Stützer *et al.*, 2003), dizimando diretamente ou indiretamente essas formas de vida animal ou vegetal que prejudicam o cultivo (Santisteban, 1999).

Embora a principal finalidade do uso de pesticidas esteja relacionada a atividades agrícolas, eles também são utilizados em residências, locais públicos, no controle de plantas daninhas em áreas industriais, em rodovias, ferrovias, no tratamento de madeira, como, também, em campanhas de saúde pública para combater vetores transmissores de doenças (Barceló e Hennion, 1997).

A classificação desses compostos segue dois critérios principais, sendo eles: classe química e organismo-alvo. A respeito da estruturação química, podem ser divididos, principalmente, como organoclorados, organofosforados, carbamatos, piretroides, organonitrogenados, triazinas e benzimidazóis. Já em relação aos organismos-alvo, são classificados em inseticidas, fungicidas, herbicidas, acaricidas, entre outros (Barceló e Hennion, 1997).

Os pesticidas organoclorados englobam compostos químicos sintéticos que eram utilizados no passado na agricultura e na saúde pública, porém, que foram proibidos em vários países por causa dos danos que causam ao meio ambiente (Garcia *et al.*, 2005), inclusive no Brasil, que, em 1985, proibiu a comercialização e o uso na agropecuária, mas que ainda manteve exceções para sua utilização (Brasil, 1985).

Por outro lado, os pesticidas organofosforados, atualmente, são os inseticidas mais utilizados no mundo, considerando que seu uso tem substituído os pesticidas organoclorados, porque possuem uma persistência menor no ambiente (Al-Ghanim, 2012; Torres-Palma e Serna-Galvis, 2018). Todavia, o manuseio incorreto dessas substâncias durante o armazenamento, a aplicação e o descarte de resíduos pode causar efeitos tóxicos em organismos

não alvo, como em organismos aquáticos, fauna doméstica e silvestre e até mesmo em humanos (Fernández; Mancipe; Fernández, 2010).

Quanto aos carbamatos, são utilizados como inseticidas e herbicidas e, em comparação aos organoclorados e organofosforados, tem uma menor durabilidade e virulência (Vale e Bradberry, 2017), porém, o uso abusivo do pesticida não produz apenas resíduos na água ou no solo, mas, também, leva a ingestão de organismos não alvo, especialmente de animais que produzem matérias-primas alimentares (Rothwell *et al.*, 2001), como os bovinos, visto que, no Brasil, foram detectadas 196 modelos entre 209 amostras de leite cru para a existência desta substância, excedendo, então, o padrão (Nero *et al.*, 2007). No Paquistão, em outro relatório, também foi detectado o pesticida de maneira excessiva no leite (Akhtar e Ahad, 2017).

Já os piretroides, possuem uma capacidade mais seletiva para controle de pragas, além de também serem menos tóxicos do que os pesticidas organoclorados e os organofosforados (Han *et al.*, 2017), sendo amplamente utilizados em culturas agrícolas, o que torna sua detecção frequente em solos do mundo todo (Tang *et al.*, 2018), impactando de várias maneiras a biologia do solo e alterando a atividade de enzimas, de modo que afeta o crescimento de plantas e a fertilidade do solo (Deng *et al.*, 2020). Soma-se a isso o fato de que houve a demonstração que os piretroides são tóxicos para minhocas (Brander *et al.*, 2016) e podem se acumular em diferentes tipos vegetais e frutas cultivadas em solo contaminado (Tang *et al.*, 2018), aumentando o risco de exposição aos humanos.

Ainda, as triazinas são herbicidas que, após serem aplicadas, os resíduos que se mantêm no ambiente, possuem a capacidade de contaminar os recursos hídricos através do escoamento superficial e da lixiviação. Igualmente, o pesticida é resistente em águas naturais, com meia-vida de meses, e são comumente identificados em águas superficiais, subterrâneas e até mesmo em fontes de água potável (Bottoni *et al.*, 2013). Acrescentando a isso, triazinas exercem um notável efeito inibitório sobre algas verdes, diatomáceas e cianobactérias, o que pode ter implicações significativas para organismos situados em níveis tróficos superiores, representando uma possível ameaça para a saúde do ecossistema (Peterson *et al.*, 1994).

Os benzimidazóis, por sua vez, foram desenvolvidos para serem utilizados como fungicidas, controlando uma quantidade considerável de fungos que afetam culturas de campo, frutas e hortaliças armazenadas, mas, posteriormente, seu uso foi ampliado para atuarem como anti-helmínticos para utilização veterinária e humana (Boxall *et al.*, 2007; Chassaing *et al.*, 2008; Oh *et al.*, 2006; Svendsen *et al.*, 2005). Estes compostos podem ingressar no ambiente

por meio de fezes excretadas por animais em pastagens, durante a dispersão de esterco e também após aplicação direta como fungicidas (Boxall *et al.*, 2007). Em última instância, alcançam as águas subterrâneas e superficiais por meio de drenagem, escoamento superficial e lixiviação (Knabel *et al.*, 2016; Koschorreck *et al.*, 2002). Devido à resistência dos benzimidazóis à degradação ambiental (Kreuzig *et al.*, 2007), sua sorção no solo desempenha um papel fundamental na avaliação da Concentração Ambiental Prevista durante a análise de risco ambiental (Kim *et al.*, 2010).

A classificação toxicológica dos agroquímicos, de acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2022), é dada em seis categorias, sendo elas: I – Categoria 1: Produto Extremamente Tóxico (faixa vermelha); II – Categoria 2: Produto Altamente Tóxico (faixa vermelha); III – Produto Moderadamente Tóxico (faixa amarela); IV – Categoria 4: Produto Pouco Tóxico (faixa azul); V – Categoria 5: Produto Improvável de Causar Dano Agudo (faixa azul); e VI – Não Classificado: Produto Não Classificado (faixa verde), como é evidenciado na Tabela 1.

Tabela 1 – Classificação toxicológica dos agroquímicos

Categoria	Toxicidade	Faixa
1	Produto Extremamente Tóxico	Vermelha
2	Produto Altamente Tóxico	Vermelha
3	Produto Pouco Tóxico	Amarela
4	Produto Moderadamente Tóxico	Azul
5	Produto Improvável de Causar Dano Agudo	Azul
Não classificado	Produto Não Classificado	Verde

Fonte: Adaptado de ANVISA (2022)

Nesse modo de agrupamento, a ANVISA classificou um total de 1942 produtos, em que 43 se enquadraram na Categoria 1, 79 na Categoria 2, 136 na Categoria 3, 599 na Categoria 4, 899 na Categoria 5 e 168 como “Não Classificado”. Ainda, 16 ficaram como “Não informado” e 2 como “Produtos cujo processo matriz não foi localizado”.

O Brasil, entre 2010 e 2020, aumentou em 78,3% sua comercialização de agrotóxicos, totalizando 384.501,28 toneladas de ingredientes ativos vendidas em 2010 e 685.745,58 em 2020, ampliando 2,8 vezes o crescimento da área cultivada no país entre os mesmos anos (IBAMA, 2022), correspondendo a 65.374.591 hectares para 2010 e 83.396.004 hectares para 2020 (IBGE, 2022a,b). Entre os mais comercializados, destacam-se, com dados de 2021, o

Glifosato e seus sais, o 2,4-D, o Mancozebe, o Clorotalonil, a Atrazina, o Acefato, a Malationa, o Cletodim, o Enxofre e o S-metacoloro (IBAMA, 2023).

Ainda, dos 504 ingredientes ativos de agrotóxicos registrados para utilização e no território nacional em agosto de 2022, 107 deles, correspondendo a 21,2%, eram derivados de fontes biológicas, tais como microorganismos, semiquímicos, feromônios, entre outros e, o restante, totalizando 397, eram compostos químicos fabricados industrialmente (ANVISA, 2022), dentre os quais, 146 não possuíam autorização de uso na União Europeia (2022).

Essa constatação ganha relevância ao considerar que a maioria dos agroquímicos têm a capacidade de biomagnificação, aumentando sua concentração em níveis tróficos sucessivos (Miller; Hamann; Kroon, 2020), de forma que atuam no organismo causando alterações no sistema endócrino e interferindo no mecanismo de ação dos hormônios, como síntese, liberação, ligação, sinalização e metabolismo, resultando no desequilíbrio da homeostase hormonal (Collotta; Bertazzi; Bollati, 2013; Mostafalou e Abdollahi, 2013).

Dessa forma, estes agrotóxicos têm o potencial de atuar como desreguladores endócrinos em humanos e outros animais após exposição, sobretudo, através do consumo de alimentos contaminados e, em menor escala, por inalação ou absorção dérmica (Mnif *et al.*, 2011). Essa situação acentua a problemática, já que diversos pesticidas são frequentemente identificados como resíduos em produtos alimentícios comuns, como vegetais, frutas, cereais, mel, laticínios, peixe, carne bovina e, até mesmo, no leite materno humano (Wyckhuys *et al.*, 2020; Olisah; Okoh; Okoh, 2020).

Atualmente, existem indícios de que a exposição a desreguladores durante o desenvolvimento humano, mesmo em concentrações reduzidas, pode contribuir para o surgimento de diversas doenças crônicas complexas. Essas condições, geralmente, manifestam-se apenas na idade adulta (OMS *et al.*, 2012), destacando a importância de considerar o momento em que ocorre a exposição a esses compostos. A elevada prevalência de doenças não transmissíveis, como diabetes tipo 2 e obesidade (Zimmet *et al.*, 2007; Skinner; Perrin; Skelton, 2016), juntamente com questões relacionadas a infertilidade e outros problemas reprodutivos (Datta *et al.*, 2016; Ayaz *et al.*, 2017), reforça a necessidade de compreender e abordar a influência desses químicos.

Dessa forma, também, os desreguladores endócrinos têm o potencial de influenciar no desenvolvimento e na progressão do câncer de próstata, pois podem intervir na sinalização ou na influência do metabolismo de estrógeno (Prins, 2006). Esta influência decorre, em parte, do efeito antiandrogênico de muitos pesticidas, como o DDT, que bloqueiam os receptores de

andrógeno em machos e, este bloqueio, compromete o equilíbrio hormonal, impactando negativamente o crescimento celular na próstata e, potencialmente, contribuindo para condições favoráveis ao desenvolvimento do câncer (Sikka e Wang, 2008).

2. PRÓSTATA: BIOLOGIA E AFECÇÕES

A próstata é a principal e a maior glândula sexual acessória do sistema genital masculino humano e está localizada na base da bexiga, envolvendo a parte proximal da uretra, onde libera o líquido prostático, que é fino e de aspecto leitoso, durante a ejaculação, sendo essencial para a motilidade e fertilidade dos espermatozoides, de modo que contribui para o êxito da fertilização (Aaron, Franco, & Hayward, 2016; Alshahrani *et al.*, 2013; Aumüller, 1989).

Segundo Marker *et al.* (2003), a diferenciação e o desenvolvimento da próstata tem seu início ainda durante o período fetal, a partir do seio urogenital, entre a 10^a e a 12^a semana de geração, completando-se na maturidade sexual, considerando que há o aumento de testosterona logo após o nascimento e, depois, durante o período conhecido como “minipuberdade”, tem-se o desenvolvimento crucial da próstata, porém, é na puberdade que se inicia a segunda fase de seu crescimento pelos altos níveis de testosterona (Kellokumpu-Lehtinen, 1980) e, quando madura, em humanos, apresenta o tamanho aproximado de uma noz, com 4 cm x 2,5 cm e a massa de 20 gramas (Roy-Burman *et al.*, 2004).

Estudos realizados por Fine & Reuter (2012), com base nos trabalhos de McNeal (1983) a respeito da anatomia da próstata, confirmaram que a próstata dos seres humanos é compacta e formada por três zonas glandulares, sendo elas: zona central (CZ), zona periférica (PZ) e zona de transição (TZ), além de uma região não glandular que é chamada de estroma fibromuscular anterior, onde suas células fornecem o microambiente e os sinais apropriados para a homeostase glandular e ainda constituem o tecido de suporte (Aaron, Franco, & Hayward, 2016; Alshahrani *et al.*, 2013; Roy-Burman *et al.*, 2004).

A divisão do órgão também pode ser feita em lobos laterais, anterior, posterior e mediano, entretanto, essa separação é nítida apenas no período embrionário, pois, na próstata adulta, o limite entre os lobos é impreciso, não havendo septos de tecido conjuntivo separando-os. Já, considerando sua histologia, apresenta dois tipos glandulares: ácinos e túbulos, chamados de “tubuloacinosas”, porque a estrutura de túbulos termina em pequenas vesículas (ácinos) compostas e ramificadas, que têm como função principal da secreção,

manter a viabilidade dos espermatozoides (Rodrigues, 1986; Cotran *et al.*, 1991).

As zonas periférica e central, já citadas anteriormente, são definidas pelas glândulas externas ou prostáticas e pelas internas ou periuretrais, respectivamente (Rodrigues, 1986; Cotran *et al.* 1991), de maneira que as glândulas da zona periférica se caracterizam por pequenos espaços acinares que são delimitados por um epitélio colunar secretor, rodeado por um estroma muscular rico em fibras lisas que auxiliam o esvaziamento das secreções prostáticas na uretra durante a ejaculação.

Por outro lado, a zona central possui ácinos relativamente grandes delimitados por um epitélio colunar baixo e, devido a essa disposição, o modo que os ductos dessa região terminam na uretra, parece favorecê-los em relação àqueles da região periférica, tornando-os relativamente livres do refluxo urinário intraprostático. A terceira zona, a de transição, compreende de 5 a 10% da glândula e seus ductos desembocam na uretra, próximos aos da zona central (Brawer, 1996).

A fisiologia da próstata é estritamente dependente dos hormônios andrógenos, que têm sua secreção regulada pelo eixos hipotálamo-hipófise-adrenal e hipotálamo-hipófise-gonadal (Gilany *et al.*, 2015; Robertson & Sharkey, 2016; Zhao *et al.*, 2016), sendo, então, essenciais para o desenvolvimento do sistema genital masculino no geral. Os receptores de andrógenos são os principais mediadores dos efeitos dos andrógenos sobre a próstata e eles são expressos em células estromais prostáticas, assim como em células epiteliais (Cipriani *et al.*, 2014).

As células epiteliais deste órgão expressam a enzima 5 α -redutase, responsável por conferir a capacidade de converter testosterona sérica, produzida pelas células de Leydig nos testículos, sendo o principal andrógeno circulante no homem, no seu mais potente metabólito: a 5 α -dihidrotestosterona, que, juntamente com a expressão do receptor de andrógeno e com os estrógenos, são essenciais para a homeostase e função da glândula, que é hormônio-dependente (Bartsch *et al.*, 2000; Gilany *et al.*, 2015; Prins *et al.*, 2001; Robertson & Sharkey, 2016; Zhao *et al.*, 2016).

Os desreguladores endócrinos, como é o caso dos agroquímicos, que são encontrados no ambiente com frequência, têm a capacidade de alterar a atividade dos hormônios esteroides e, isso acaba interferindo nos processos de formação, crescimento, proliferação e secreção da próstata, tornando-a mais propensa a desenvolver patologias tardias, como inflamação, hiperplasia glandular, lesões pré-malignas e câncer. Esse processo é denominado “*imprinting neonatal*” (Prins *et al.*, 2001).

O câncer, definido como um crescimento anormal de células que invadem tecidos e órgãos, abrangendo mais de 100 doenças, sendo compostas por células que perderam suas habilidades de crescimento (INCA, 2022; Roy & Saikia, 2016), permite que aconteça um acúmulo somático genético e epigenético de transformações que induzem a inativação dos genes do tumor supressor e ativação de oncogenes (De Marzo *et al.*, 2007). Dessa maneira, as células cancerosas, que sofreram transformações, apresentam a capacidade de se renovarem autonomamente, proliferarem-se, renovarem o tumor, evadirem-se da apoptose, estimularem a angiogênese e invadirem tecidos, sendo todos indicativos de seu potencial de crescimento anormal (Hanahan e Weinberg, 2000).

Agora, mais especificadamente a transformação maligna da próstata, inicia-se como uma neoplasia intraepitelial prostática (NIP), seguida do câncer de próstata localizado, para, logo após, evoluir para adenocarcinoma avançado com invasão local e, em estágios mais avançados, pode se tornar câncer de próstata metastático (Abate-Shen e Shen, 2010), em que, os linfonodos adjacentes aos tumores primários, são, com frequência, o sítio de origem de metástases (Datta *et al.*, 2010), que seguem para o fígado, pulmões e ossos. O adenocarcinoma é o câncer de próstata mais comum, representando mais de 95% dos casos, em que a maioria é de origem acinar e ductal (Bray *et al.*, 2018).

Sobre o crescimento das células cancerosas, os andrógenos possuem um efeito estimulatório e, assim, a supressão da sinalização do receptor de andrógeno, por meio da terapia de privação androgênica (ADT), envolvendo o uso de medicamentos agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina ou antagonistas deste mesmo hormônio, é a base do tratamento da doença metastática (Hui *et al.*, 2015). É válido mencionar, também, que, mesmo que a ADT seja inicialmente eficaz nesse contexto, o câncer de próstata resiste à castração em animais e se desenvolve em muitos pacientes (Gori *et al.*, 2019; Karpiński, 2019; Schwabe *et al.*, 2020), pois é uma doença multifatorial e complexa, que envolve diversos fatores ambientais, fisiológicos, imunológicos e genéticos (Cavalieri *et al.*, 2006) e, além disso, está associada a fatores de risco, os quais incluem idade, histórico familiar, etnia, dieta e infecções virais e bacterianas (Ervin *et al.*, 2019; Golombos *et al.*, 2018; Liss *et al.*, 2018).

No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2023), a incidência estimada para câncer de próstata foi de 71.730 casos novos para o triênio 2023-2025, sendo, então, o segundo tipo de câncer mais frequente em homens, considerando todas as regiões do país, estando atrás, somente, do câncer de pele não melanoma. Em relação aos óbitos, o

câncer de próstata, também, é a segunda maior causa na população masculina brasileira, o que reafirma sua importância epidemiológica.

Muitos dos praguicidas, pesticidas, fungicidas, inseticidas, herbicidas e outros compostos químicos utilizados diariamente em casas, indústrias e na agricultura são considerados desreguladores endócrinos e, essas substâncias químicas, naturais ou sintéticas, têm a capacidade de alterar a homeostase mantida pelos hormônios, de modo que agem nos receptores destes e mimetizam a ação dos hormônios, podendo resultar em lesões prostáticas, que serão descritas nos tópicos a seguir (Kuo *et al.*, 2012).

3. IMPACTOS DOS AGROQUÍMICOS SOBRE A PRÓSTATA

A partir de experimentos laboratoriais, houve a demonstração que, a exposição *in útero* a produtos químicos desreguladores endócrinos, incluindo alguns pesticidas, é capaz de gerar efeitos adversos ao desenvolvimento reprodutivo masculino (Foster, 2006; Gray *et al.*, 2006; Hass *et al.*, 2007; Metzdorff *et al.*, 2007; Christiansen *et al.*, 2008), abrangendo, também, estudos que indicam aumento no aparecimento de criptorquidia e diminuição do comprimento peniano em filhos de mulheres que trabalham ou que já trabalharam por um determinado tempo como jardineiras ou em fazendas onde agroquímicos são usados (Kristensen *et al.*, 1997; Weidner *et al.*, 1998; Carbone *et al.*, 2007; Andersen *et al.*, 2008).

Isso acontece, pois, a exposição a agroquímicos e a outros EDCs durante fases críticas da vida, pode levar a alterações permanentes na função do sistema endócrino (Colborn e Clement, 1992; Ankley e Giesy, 1998) e, dependendo do início e da duração da exposição, alteram o crescimento e o desenvolvimento de órgãos sensíveis aos hormônios, como a próstata. Um exemplo disso é o caso do fungicida vinclozolina, que, ao expor ratos a ele no final da gestação, com uma dose de 100 e 200 mg/Kg⁻¹/dia⁻¹, ocorre, devido a ação antiandrogênica, a inibição da diferenciação sexual, que pode levar a agenesia da próstata (Gray *et al.*, 1994), assim como foi relatado que, a massa da próstata ventral de ratos, segundo Arístides e colaboradores (2016), teve uma diminuição após a administração de doses de 50 mg/kg de massa corporal/dia de ácido diclorofenoxiacético (2,4-D).

Ainda sobre o 2,4-D, há evidências que apontam que a diminuição no tamanho da próstata é dada pelos níveis marcadamente baixos de testosterona observados em ratos peri e puberais, com 45 e 60 dias, pois tiveram, também, o atraso na puberdade e redução do número de espermatozoides com morfologia normal. Soma-se a isso o fato de que, aos 60 dias, houve

a observação de que o baixo nível de testosterona foi acompanhado por níveis igualmente baixos de dihidrotestosterona – andrógeno responsável por estimular o crescimento e a função da próstata -, o que explica o atraso no desenvolvimento do órgão (Arístides *et al.*, 2016).

Todavia, apesar de que a próstata seja sensível a testosterona e a dihidrotestosterona durante o desenvolvimento, a morfogênese da ramificação ductal ocorre antes da puberdade, momento que os níveis de andrógenos são baixos (Donjacour e Cunha, 1988), e, é nesse período que o GH - hormônio do crescimento - e o IGF-1 – proteína produzida principalmente no fígado em resposta ao estímulo do GH – circulantes estão elevados, desempenhando, então, uma importância no desenvolvimento da próstata (Sandhu *et al.*, 2006).

Dessa forma, o herbicida tem a capacidade de afetar diretamente a transcrição de IGF-1 nos tecidos ou através de efeitos não detectados no GH, considerando o estudo com o 2,4-D, pois, foi observada a diminuição dos níveis de mRNA do IGF-1 nos ratos tratados com 45 e 60 dias de vida, somado ao aumento nos níveis de expressão do seu receptor (Arístides *et al.*, 2016), o que faz necessário avaliações mais rigorosas a respeito da exposição a produtos químicos desreguladores endócrinos, como o caso dos agrotóxicos, durante fases críticas do desenvolvimento.

O processo de carcinogênese, que ocorre em diversas etapas, podendo ser divididas em iniciação, em que há a alteração genética irreversível, a promoção, caracterizada pelo aumento no número de células tumorais, e a progressão, em que ocorre a transformação em tumor, tendo a capacidade de invadir outros tecidos (Hicks, 1980), pode ser estimulado por exposição crônica, ambiental e ocupacional a agentes citotóxicos, como é o caso dos agroquímicos (Kalantzi, 2003).

Assim, a carcinogênese promovida por pesticidas, está vinculada a neoplasias do sistema digestório (Lo *et al.*, 2010), sistema imunológico (Zakerinia; Namdari; Amirhofran, 2012), sistema nervoso central (Miranda-Filho; Monteiro; Meyer, 2012), sistema tegumentar, sistema respiratório, sistema urinário (Salerno *et al.*, 2014), sistema endócrino (Wang *et al.*, 2011) e sistema reprodutor masculino (Ragin *et al.*, 2013). Em relação ao último, esses compostos ainda estão associados a carcinogênese prostática.

Sabendo que o câncer de próstata é uma doença complexa, heterogênea e multifatorial e que o processo de carcinogênese, dividido em três etapas anteriormente citadas, é dado por diferentes fatores de risco, como idade, predisposição genética, histórico familiar, etnia, hábitos alimentares e exposição a carcinógenos (Pernar *et al.*, 2018), substâncias químicas se enquadram em potenciais indutoras da doença, pois, as carcinogênicas, consistem em

moléculas eletrofílicas capazes de modificar o material genético através de interações do tipo covalente, que induzem erros durante a fase de replicação, de forma que a formação de células malignas seja favorável (Barros e Pavão, 2010).

Dessa maneira, os agrotóxicos estão inseridos no contexto da indução de tumores com potencial mutagênico e imunossupressor e, a contaminação por esses compostos é facilitada, visto que se acumulam no ambiente, podendo contaminar recursos hídricos e alimentícios, intoxicando humanos e animais por via oral, respiratória e dérmica (Belpomme, 2007). Além disso, de acordo com pesquisas, o contato com organofosforados, fonofos, malathion, terbufos e o organoclorado aldrin, aumentam as chances de carcinogênese prostática agressiva, ainda mais quando estão relacionados a indivíduos com histórico familiar dessa doença, pois estes pesticidas alteram vias de sinalização envolvidas na adesão, proliferação e diferenciação celulares (Koutros *et al.*, 2013).

Em síntese, é imperativo reconhecer que a exposição aos agroquímicos não apenas suscita preocupações relacionadas ao desenvolvimento reprodutivo, como discutido anteriormente, mas, também, emerge como um fator potencial para perturbações em processos celulares críticos, podendo gerar desequilíbrios no estresse oxidativo, desencadear respostas inflamatórias e, de maneira significativa, contribuir para processos carcinogênicos. A compreensão abrangente dos impactos desses agroquímicos a nível molecular, celular e sistêmico é essencial para abordar os riscos à saúde humana e ao meio ambiente associados a essas substâncias.

4. ENVOLVIMENTO DOS AGROQUÍMICOS SOBRE ESTRESSE OXIDATIVO

Entende-se estresse oxidativo como sendo um desequilíbrio entre oxidação e antioxidante, que é dado pela formação em excesso de radicais livres e/ou espécies reativas de oxigênio (ROS), como, por exemplo, o ânion superóxido (O^{-2}), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), radical hidroxila ($OH^{\cdot}$), ácido hipocloroso (HClO), radical hidroperoxil ($HO_2^{\cdot}$) e espécies reativas de nitrogênio (RNS), como o óxido nítrico (NO), que é catalisado pela enzima óxido nítrico sintase (NOS) (Dasuri *et al.*, 2013; Wang *et al.*, 2018).

Mesmo que as ROS façam parte de processos celulares normais, elas podem aparecer, também, a partir da exposição a agentes exógenos, como agroquímicos (Rahal *et al.*, 2014). No caso da deltametrina, piretroide sintético utilizado como inseticida e acaricida em todo o mundo (Anadón *et al.*, 2013), estudos demonstram que ela é capaz de promover a NOS (Chavez-

Mardones e Gallardo-Escarate, 2015), o principal fator exigido para gerar estresse oxidativo (Arslan *et al.*, 2017), visto que níveis de óxido nítrico aumentam com o seu tratamento para búfalos da Anatólia (Ince *et al.*, 2010).

Dessa forma, a produção de ROS e RNS são responsáveis pelo estresse oxidativo induzido pela deltametrina e toxicidade relacionada a ela, embora o mecanismo de como o pesticida aumenta a produção dessas espécies reativas ainda seja, em partes, desconhecido. Entretanto, é de conhecimento que o estresse oxidativo mediado pela deltametrina tem a capacidade de destruir o equilíbrio de oxidação e antioxidante para causar danos celulares a lípidios, DNA e proteínas, como, também, levar a morte celular e apoptose (Shen *et al.*, 2015).

Por outro lado, a exposição ao glifosato, herbicida de uso amplo e dessecante de culturas, também induz estresse oxidativo em células humanas e modelos animais, ainda que estudos em humanos sejam escassos (IARC, 2012; Wang, *et al.*, 2022). Além disso, o estresse oxidativo, pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer, foi identificado como uma característica-chave dos carcinógenos (Guyton *et al.*, 2018; Smith, *et al.*, 2016; Smith *et al.*, 2020) e, o mesmo desequilíbrio, tem sido associado ao processo de formação de linfomas e leucemia (García *et al.*, 2020; Germon *et al.*, 2019) a partir de evidências *in vivo* de lesão medular induzida por estresse oxidativo após exposição a carcinógenos conhecidos (McHale *et al.*, 2012; Zhang *et al.*, 2013; Wei *et al.*, 2017).

Ainda abordando o glifosato, destaca-se que esse composto provoca um aumento substancial no dano primário ao DNA, enquanto reduz os níveis de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) no fígado de ratos (Milic *et al.*, 2018). Nos tecidos hepático e muscular de peixes, o pesticida diminui a atividade antioxidante enzimática, enquanto, simultaneamente, eleva os níveis de TBARS e da carbonilação de proteínas (PC) (Moura *et al.*, 2017). Adicionado a isso, a exposição ao glifosato resulta em uma notável redução na atividade de enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione peroxidase (GST), ao passo que aumenta a peroxidação lipídica (LPO) em células da granulosa caprina (Bhardwaj *et al.*, 2019).

Após a decomposição microbiana, o principal produto metabólito do glifosato é o ácido aminometilfosfônico (AMPA), que dificilmente é metabolizado em mamíferos. Por isso, a avaliação do metabolismo e da excreção de agroquímicos em modelos animais é essencial para prever sua toxicidade em humanos. Em estudos conduzidos com ratos Wistar machos, observou-se que a meia-vida de absorção oral do glifosato é de 2,29 horas, enquanto a meia-vida de eliminação é de 14,38 horas (Anadón *et al.*, 2009). Assim, embora o glifosato não seja

prontamente absorvido ao entrar no organismo, sua eliminação lenta sugere uma distribuição abrangente nos tecidos, o que demonstra sua potencial capacidade de causar danos.

Por causa desses fatores, a exposição ao glifosato pode levar a alterações cerebrais degenerativas em organismos não alvo, causar toxicidade reprodutiva, reduzindo a contagem de espermatozoides, causar a hepatotoxicidade e nefrotoxicidade, aumentar a oxidação do DNA, entre outros danos, e, todos, relacionados ao estresse oxidativo (Wang *et al.*, 2022).

Por fim, muitas publicações confirmam as relações existentes entre estresse oxidativo e inflamação, destacando a influência da deficiência antioxidante no curso da inflamação e no desenvolvimento de cânceres, como o de próstata (Beyaert e Staal, 2018; Norhaizan & Tan, 2021), pois as ROS desempenham um papel duplo no desenvolvimento de reativas malignas, podendo iniciar a oncogênese e manter a proliferação de células tumorais ou causar a morte de células cancerígenas (Hayes *et al.*, 2020).

5. AGROQUÍMICOS E INFLAMAÇÃO

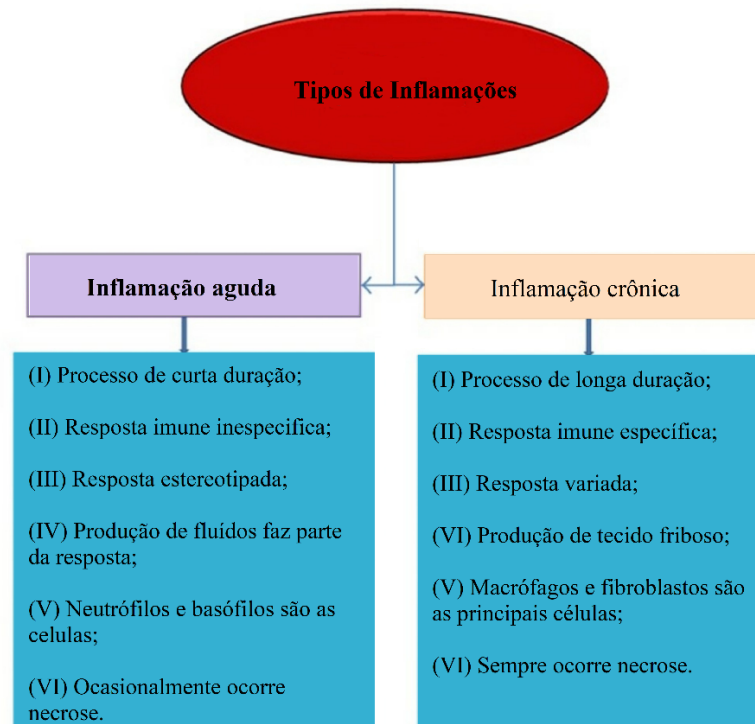
A inflamação pode ser entendida como uma reação do organismo ao dano tecidual, desencadeada por fatores como lesão física, lesão isquêmica, que é causada pela falta de suprimento sanguíneo adequado a um órgão, infecção, exposição a toxinas ou outros tipos de traumas. A resposta inflamatória estimula alterações nas células e respostas do sistema imunológico, a partir de uma longa cadeia de reações moleculares e atividade celular, culminando na reparação do tecido danificado e no crescimento celular localizado na área lesionada (Singh *et al.*, 2019).

Desse jeito, um processo inflamatório em níveis celulares e teciduais envolve uma série de eventos, como a dilatação de vênulas e arteríolas, aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos e o fluxo sanguíneo com percolação de leucócitos nos tecidos (Henson *et al.*, 1984). Somado a isso, observa-se disfunção tecidual por meio de atividade proteolítica e a regeneração de nova produção humoral para o crescimento celular e a formação de novo tecido funcional e conjuntivo, caracterizando, assim, uma resposta inflamatória típica (Schmid-Schönbein, 2006). Uma cascata inflamatória que não alcança o estado de resolução pode contribuir para a desordem dos órgãos e levar a morte. Também, a cascata inflamatória é predefinida e segue um padrão estereotipado, representando o único mecanismo identificado para a restauração tecidual pós lesão.

A classificação da inflamação é feita em duas classes diferentes, as quais dependem da duração do processo, assim como de fatores imunológicos, sendo eles os processos agudos

e crônicos, como é evidenciado na Figura 1 (Aruselman *et al.*, 2016).

Figura 1 - Classificação da inflamação categorizada por duração e funções imunológicas



Fonte: Adaptado de Aruselman *et al* (2016)

Conforme é possível observar na Figura 1, a inflamação aguda é um processo curto, com duração de minutos a poucos dias, apresentando como principais características o extravasamento de proteínas plasmáticas ou de fluídos e o movimento de leucócitos para uma área extracelular, não tendo uma resposta imune específica. Essas respostas nos níveis celular e vascular são mediadas por substâncias químicas produzidas a partir de células ou plasma, sendo responsáveis pelos sintomas clínicos típicos da inflamação, como inchaço, vermelhidão, dor, calor e perda da função (Markiewski e Lambris, 2007).

Embora a inflamação possa ser desencadeada por diversos estímulos lesivos, a característica distintiva desse processo é a reação do tecido conjuntivo vascularizado (Markiewski e Lambris, 2007) e, o ciclo inflamatório agudo, compreende três fases principais, começando com o aumento do fluxo sanguíneo para a área afetada, seguido de vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, resultando na saída de plasma da microcirculação e na migração de leucócitos fagocíticos para os tecidos circundantes (Schmid-Schönbein, 2006; Markiewski e Lambris, 2007; Henson *et al.*, 1984).

Por outro lado, a inflamação crônica, que se trata de um processo mais longo, com resposta imune específica, sendo, dessa forma, variável, pode acarretar diversas consequências secundárias, aumentando o risco de doenças e distúrbios crônicos. A inflamação crônica nos tecidos, muitas vezes, ocorre quando as respostas inflamatórias persistem sem um estímulo real, podendo resultar de infecções não resolvidas por mecanismos de proteção endógenos ou outras formas de resistência do hospedeiro (Eaves-Pyles *et al.*, 2008).

Agentes físicos ou químicos que não podem ser decompostos, juntamente com predisposição genética, também podem resultar nesse tipo de inflamação. A persistência de corpos estranhos, exposições químicas contínuas, inflamação aguda recorrente ou a presença de patógenos específicos são fatores cruciais que contribuem para a instalação da inflamação crônica (Ferguson *et al.*, 2010).

Considerando os agroquímicos, muitas vezes por causa do manejo inadequado durante o armazenamento, o transporte, a aplicação e o descarte de resíduos, acabam atingindo organismos aquáticos, fauna doméstica e silvestre, como, também, humanos (Medzhitov, 2008), levando a um quadro de intoxicação aguda. Dessa forma, muitos estudos têm relatado que a intoxicação aguda, como no caso dos pesticidas organofosforados (PO), estimula uma resposta inflamatória intensa, instantânea e prematura, enquanto a exposição crônica a baixas concentrações de agroquímicos aumentam os mediadores inflamatórios de forma lenta, mas sustentada (Arulselvan *et al.*, 2012), ou que podem estar associadas ao desenvolvimento de doenças inflamatórias, como neuropatia tardia induzida por organofosforados (Iwaisako; Brenner; Kisseleva, 2012), artrite reumatoide (Huang *et al.*, 2013, Arulselvan *et al.*, 2014) e neuroinflamação (Sellamuthu *et al.*, 2014).

Em situações de intoxicação aguda, o PO leva a uma superestimulação dos receptores colinérgicos, que são essenciais na transmissão do impulso nervoso nas sinapses colinérgicas. Isso ocorre devido ao acúmulo de acetilcolina (ACh) na sinapse, a junção entre os neurônios e os órgãos efetores. Desse jeito, o excesso de ACh desencadeia sinalizações celulares, incluindo o aumento de íons de cálcio intracelulares (Ca^{2+}), regulação ascendente da expressão do gene c-fos e ativação da transdução de sinal mediada pela Interleucina-2 (IL-2) em células T e células B, ambas células do sistema imunológico que são importantes para a coordenação e execução de respostas imunológicas específicas e para a resposta imune adaptativa, respectivamente. Além disso, esse evento provoca respostas inflamatórias em macrófagos (Arulselvan, 2012; Jiang e Wang, 2015; Lee *et al.*, 2014).

Em contrapartida, a intoxicação crônica por PO leva à regulação negativa dos receptores colinérgicos, podendo desencadear vias anti-inflamatórias colinérgicas e resultar na supressão da atividade das células T. Dessa maneira, a supressão imunológica prolongada pode predispor o organismo a condições como câncer e infecções específicas (Banks e Lein, 2012; Mitra *et al.*, 2019; Tarkowski *et al.*, 2004; Görlach *et al.*, 2015).

Portanto, a interação entre agroquímicos e o sistema inflamatório não apenas evidencia a diversidade de respostas, mas também destaca a importância de abordagens preventivas na utilização desses produtos, visto que a inflamação, desencadeada pela exposição a pesticidas, pode criar um ambiente favorável a carcinogênese, contribuindo ao processo de transformação maligna das células.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Desde a Primeira Revolução Industrial houve um aumento na emissão de poluentes na atmosfera, o que evidencia que, a industrialização e desenvolvimento econômico dos países, gerou consequências negativas ao meio ambiente e aos seres vivos que nele residem. Entretanto, foi após a Segunda Guerra Mundial que o uso generalizado de pesticidas, desenvolvidos com a promessa de acabar com a fome no mundo, começou a ganhar impulso, pois, antes desse período, substâncias químicas eram utilizadas na agricultura, mas não em larga escala.

Dessa maneira, estudos sobre toxicologia ambiental também progrediram, abrangendo, assim, poluentes de origem antrópica, como os agroquímicos, descrevendo os seus impactos nos ecossistemas, tanto na vida selvagem, como na saúde humana, já que impactam diretamente na vida dos organismos, bioacumulando-se, biomagnificando-se, gerando anormalidades morfológicas e desencadeando distúrbios e doenças.

Também, os agrotóxicos podem se comportar como desreguladores endócrinos, alterando funções no sistema endócrino e interferindo no mecanismo de ação dos hormônios, o que resulta no desequilíbrio da homeostase hormonal de humanos e de outros animais após exposição direta, consumo de alimentos, inalação ou absorção dérmica. Tendo isso em vista, desreguladores endócrinos podem influenciar no desenvolvimento e na progressão do câncer de próstata, o segundo mais incidente no Brasil, já que podem intervir na sinalização e na influência do metabolismo de estrógeno, através do efeito antiandrogênico de diversos pesticidas, como o DDT, que agem no bloqueio dos receptores de andrógeno nos machos que, após alguns processos, acabam contribuindo para o desenvolvimento do câncer.

Portanto, considerando esses fatores, somados, também, ao envolvimento desses compostos no estresse oxidativo e na inflamação, faz-se necessário a regulamentação rigorosa dos agrotóxicos, banindo aqueles já confirmados cientificamente como tendo alto potencial carcinogênico, como, por exemplo, os que não são mais utilizados na União Europeia, mas que ainda são comercializados no Brasil, como, também, incentivos a práticas agrícolas mais sustentáveis, reduzindo a exposição a essas substâncias tóxicas que afetam não apenas as espécies alvo, como organismos não alvo, evitando, assim, uma maior contaminação ambiental. Juntamente a isso, mais pesquisas precisam ser realizadas para entender os efeitos a longo prazo da exposição aos agroquímicos na saúde da próstata.

7. REFERÊNCIAS

- AARON, L.; FRANCO, O. E.; HAYWARD, S. 2016. **Review of prostate anatomy and embryology and the etiology of benign prostatic hyperplasia**. Urologic Clinics of North America, **43**(3), 279–288. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2016.04.012>. Acesso em: 18 nov. 2023.
- ABATE-SHEN, C. 2010. **Molecular genetics of prostate cancer: new prospects for old challenges**. Genes Dev 24: 1967–2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20844012/>. Acesso em: 27 out. 2023.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Ministério da Saúde. **Publicada reclassificação toxicológica de agrotóxicos**. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2019/publicada-reclassificacao-toxicologica-de-agrotoxicos>. Acesso em: 20 out. 2023.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Monografias de agrotóxicos**. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/dadosabertos/informacoes-analiticas/monografias-de-agrotoxicos>. Acesso em: 05. Out. 2023.
- AKHTAR, S; AHAD, K. **Pesticides residue in milk and milk products: mini review**. 2017. Pak J Anal Chem 18(1):37–45. Disponível em: <https://doi.org/10.21743/pjaec/2017.06.03>. Acesso em: 09 out. 2023.
- AL-GHANIM, K.A. **Toxicidade aguda e efeitos da exposição subletal ao malatião sobre parâmetros bioquímicos e hematológicos de *Oreochromis niloticus***. Res. Ensaios. 2012; 7:1674–1680. DOI: 10.5897/sre12.039. Disponível em: <https://academicjournals.org/login>. Acesso em: 29 out. 2023.
- ALSHAHRI, S.; MCGILL, J.; AGARWAL, A. 2013. **Prostatitis and male infertility**. Journal of Reproductive Immunology, 100(1), 30–36. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2013.05.004>. Acesso em: 15 nov. 2023.
- ANADÓN, A. et al. 2013. **Pyrethrins and synthetic pyrethroids: use in veterinary medicine**. In: Handbook of Natural Products (Edited by G. Ramawat and J.M. Merillon). Springer Verlag Berlin Heidelberg, 46 Germany, pp 4061–408.
- ANADÓN, A. et al. **Toxicokinetics of glyphosate and its metabolite aminomethyl phosphonic acid in rats**. 2009. Toxicology letters, 190(1), 91–95. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378427409012223?via%3Dihub>. Acesso em: 18 nov. 2023.
- ANDERSEN, H. R. et al. 2008. **Impaired reproductive development in sons of women occupationally exposed to pesticides during pregnancy**. Environ Health Perspect 116, 566–572. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18414644/>. Acesso em: 27 out. 2023.

ANKLEY G.T. et al. **Effects of the androgenic growth promoter 17- β -trenbolone on fecundity and reproductive endocrinology of the fathead minnow.** Environ. Toxicol. Chem. 2003; 22: 1350-1360. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12785594/>. Acesso em: 24 nov. 2023.

ANKLEY, G. T.; GIESY, J. P. 1998 . **Endocrine disruptors in wildlife: a weight of evidence perspective.** In: Principles and Processes for Evaluating Endocrine Disruption in Wildlife (R. Kendall, R. Dickerson, J. Giesy, W. Suk, eds.). SETAC Press, Pensacola, FL. pp. 349–367.

ARISTIDES, A. et al. 2016. **Effects of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid on the ventral prostate of rats during the peri-pubertal, pubertal and adult stage.** Drug and Chemical Toxicology, DOI: 10.3109/01480545.2015.1130718.

ARSLAN, H.; ALTUN, S.; OZDEMIR, S. 2017. **Acute toxication of deltamethrin results in activation of iNOS, 8-OHdG and up-regulation of caspase 3, iNOS gene expression in common carp (Cyprinus carpio L.).** Aquat. Toxicol. 187, 90-99.

ARULSELVAN, P. **Dietary administration of scallion extract effectively inhibits colorectal tumor growth: cellular and molecular mechanisms in mice.** PLoS ONE. 2012;7(9) doi: 10.1371/journal.pone.0044658.e44658. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23024755/>. Acesso em: 30 nov. 2023.

ARULSELVAN, P. et al. **Antidiabetic therapeutics from natural source: a systematic review.** Biomedicine & Preventive Nutrition. 2014;4(4):607–617. doi: 10.1016/j.bionut.2014.07.009. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2210523914000695?via%3Dihub>. Acesso em: 30 out. 2023.

ARULSELVAN, P. et al. **Role of Antioxidants and Natural Products in Inflammation.** 2016. Oxidative medicine and cellular longevity. 2016. 5276130. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2016/5276130>. Acesso em: 25 nov. 2023.

ASHA, P. et al. **IoT enabled environmental toxicology for air pollution monitoring using AI techniques.** 2022. 205, 112574. Environmental research. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.112574>. Acesso em: 14 set. 2023.

AUMULLER, G. **Morphologic and regulatory aspects of prostatic function.** Anat. Embryol, v.179, p.519-31. 1989.

AYAZ, A. et al. **Impact of Environmental Factors on the Genomics and Proteomics Landscapes of Male Infertility.** In: SIKKA, S. AND HELLSTROM, W. Bioenvironmental Issues Affecting Men's Reproductive and Sexual Health (ed. Hellstrom, S. S. W.) (Elsevier Inc., 2017). 335–353.

BANKS, C. N.; LEIN, P. J. **A review of experimental evidence linking neurotoxic organophosphorus compounds and inflammation.** NeuroToxicology. 2012;33:575–584. doi: 10.1016/j.neuro.2012.02.002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22342984/>. Acesso em: 19 nov. 2023.

BARCELÓ, D.; HENNION, M. C. **Techniques and instrumentation in analytical**

chemistry: trace determination of pesticides and their degradation products in water. Amsterdam: Elsevier, 1997.

BARROS, K. A.; PAVÃO, A. C. **Estudo químico-quântico do potencial carcinogênico de agrotóxicos.** 2010. 74 f. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2010.

BARTSCH, G; RITTMASER, R. S; KLOCKER, H. **Dihydrotestosterone and the concept of 5alpha-reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia.** Eur Urol (2000) 37(4):367–80. 10.1159/000020181. Disponível em: Dihydrotestosterone and the concept of 5alpha-reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia - PubMed (nih.gov). Acesso em: 17 nov. 2023.

BELPOMME, D. et al. **The multitude and diversity of environmental carcinogens.** Environmental Research, v. 105, n. 3, p. 414–429, nov. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2007.07.002>. Acesso em: 05 nov. 2023.

BESSON M. et al. **Anthropogenic stressors impact fish sensory development and survival via thyroid disruption.** Nat. Commun. 2020; **11**: 1-10. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-020-17450-8>. Acesso em: 18 out. 2023.

BHARDWAJ, J. K.; MITTAL, M.; SARAF, P. **Effective attenuation of glyphosate-induced oxidative stress and granulosa cell apoptosis by vitamins C and E in caprines.** 2019. Molecular reproduction and development, 86(1), 42–52. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mrd.23084>. Acesso em: 12 nov. 2023.

BINTSIS, T. **Microbial pollution and food safety.** 2018. AIMS microbiology, 4(3), 377–396. Disponível em: <https://doi.org/10.3934/microbiol.2018.3.377>. Acesso em: 22 nov. 2023.

BLUMBERG, B. **Endocrine disruptors as obesogens.** 2009. Mol. Cell. Endocrinol.

BÓKONY, V. **Effects of two little-studied environmental pollutants on early development in anurans.** Environ. Pollut. 2020; 260114078. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32041031/>. Acesso em: 09 nov. 2023.

BORGES, F. Epaminondas Luiz. **Impactos Ambientais ocasionados pelo uso de defensivos agrícolas: a escassez de pesquisas no Programa Nacional de Pesquisa Agropecuária Brasileiro.** 2004. In: XLII Congresso da Sociedade Brasileira de Economia e Sociologia Rural.

BOTTONI, P. et al. **Terbuthylazine and other triazines in Italian water resources.** Microchem. J., 107 (2013), pp. 136-142. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0026265X1200166X>. Acesso em: 01 out. 2023.

BOUWMA, I. et al. **Adoption of the ecosystem services concept in EU policies.** 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212041617301018>. Acesso em: 17 nov. 2023.

BOXALL, A. B. A. et al. **A screening level index for assessing the impacts of veterinary medicines on dung flies**. 2007. Environmental Science & Technology 41(7):2630–2635. Disponível em: chemport.cas.org/cgi-bin/sdcgi?APP=ftslink&action=reflink&origin=npg&version=1.0&coi=1%3ACAS%3A528%3ADC%2BD2sXitFCmsLw%3D&md5=53fbe07a06a356f8b06997fa4801d64e. Acesso em: 30 nov. 2023.

BRASIL. Ministério da Agricultura. **Portaria nº 329, de 02 de setembro de 1985**. Sect. 1, 329 Sep 3, 1985. Proíbe, em todo o território nacional, a comercialização, o uso e a distribuição dos produtos agrotóxicos organoclorados, destinados à agropecuária dentre outros. Disponível em: » <http://www.jusbrasil.com.br/diarios/3541470/pg-45-secao-1-diario-oficial-da-uniao-dou-de-03-09-1985/pdfView>. Acesso em: 12 out. 2023.

BRAY, F. et al. **Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries**. CA Cancer J. Clin. 2018;68:394–424. doi: 10.3322/caac.21492. Disponível em: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries - PubMed (nih.gov). Acesso em: 07 nov. 2023.

BROWN, T. M. et al. **The distribution and trends of persistent organic pollutants and mercury in marine mammals from Canada's eastern Arctic**. Sci Total Environ. 2018;618:500–17. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.11.052>. Acesso em: 06 nov. 2023.

BUŘIČ M. et al. **Environmentally relevant concentrations of tramadol and citalopram alter behaviour of an aquatic invertebrate**. Aquat. Toxicol. 2018; 200: 226-232. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31733557/>. Acesso em: 28 out. 2023.

CALIMAN, F. A.; GAVRILESCU, M. **Pharmaceuticals, Personal Care Products and Endocrine Disrupting Agents in the Environment – A Review**. 2009. Vol. 37, issue 4-5. P. 277-303. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/clen.200900038>. Acesso em: 23 nov. 2023.

CARBONE, P et al. 2007. **The possible role of endocrine disrupting chemicals in the aetiology of cryptorchidism and hypospadias: a population-based case-control study in rural Sicily**. Int J Androl 30, 3–13. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16824044/>. Acesso em: 01 nov. 2023.

CAREGHINI, A. et al. **Bisphenol a, nonylphenols, benzophenones, and benzotriazoles in soils, groundwater, surface water, sediments, and food: a review**. Environ Sci Pollut Res Int. 2015;22(8):5711–41. <https://doi.org/10.1007/s11356-014-3974-5>.

CARPENTER, D. O. **Polychlorinated biphenyls (PCBs): routes of exposure and effects on human health**. Rev Environ Health. 2006;21(1):1–23.

CARSON, R. L. **Silent Spring**. 1962. Cambridge, MA: Houghton Mifflin Co.

CAVALHEIROS, D.F. **Ecotoxicologia de compostos organoclorados persistentes em um ecossistema eutrófico Represa de Barra Bonita (Médio Tietê - SP)**. São Carlos, 1993. p.198. Dissertação (Mestrado). Escola de Engenharia de São Carlos, USP.

CAVALIERI, E. et al. **Catechol estrogen quinones as initiators of breast and other human cancers: Implications for biomarkers of susceptibility and cancer prevention**, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*. Reviews on Cancer, Volume 1766, Issue 1, 2006, Pages 63-78, ISSN 0304-419X, <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2006.03.001>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304419X06000102>. Acesso em: 22 out. 2023.

CERVENY, D. et al. **Bioconcentration and behavioral effects of four benzodiazepines and their environmentally relevant mixture in wild fish**. *Sci. Total Environ.* 2020; 702134780. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31733557/>. Acesso em: 29 out. 2023.

CHASSAING, C. et al. **Highly water-soluble prodrugs of anthelmintic benzimidazole carbamates: synthesis, pharmacodynamics, and pharmacokinetics**. 2008. *J Med Chem* 51(5):1111–1114. Disponível em: chemport.cas.org/cgi-bin/sdcgi?APP=ftslink&action=reflink&origin=npg&version=1.0&coi=1%3ACAS%3A528%3ADC%2BD1cXitVamtb8%3D&md5=136be922c20ae74a6d394e0075f9b8f9. Acesso em: 29 set. 2023.

CHATELAIN M. et al. **Do trace metals influence visual signals? Effects of trace metals on iridescent and melanic feather colouration in the feral pigeon**. *Oikos*. 2017; 126: 1542-1553 [Crossref](#) [Scopus](#) (14). Disponível em: https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=126&publication_year=2017&pages=1542-1553&journal=Oikos&author=Chatelain+M.&title=Do+trace+metals+influence+visual+signals%3F+Effects+of+trace+metals+on+iridescent+and+melanic+feather+colouration+in+the+feral+pigeon. Acesso em: 22 out. 2023.

CHAVEZ-MARDONES, J.; GALLARDO-ESCARATE, C. 2015. **Next-generation transcriptome profiling of the salmon Louse *Caligus rogercresseyi* exposed to deltamethrin (AlphaMax (TM)): discovery of relevant genes and sex-related differences**. *Mar. Biotechnol.* 17, 793-810.

CHRISTIANSEN, S. et al. 2008. **Combined exposure to anti-androgens causes markedly increased frequencies of hypospadias in the rat**. *Int J Androl* 31, 241–248. Disponível em: [Dysgenesis and histological changes of genitals and perturbations of gene expression in male rats after in utero exposure to antiandrogen mixtures - PubMed \(nih.gov\)](#). Acesso em: 22 nov. 2023.

COLBORN, T; CLEMENT, C. 1992 . **Chemically Induced Alterations in Sexual and Functional Development: The WildliferHuman Connection**. Princeton Scientific Publishing, Princeton, NJ.

COLLET, S.H. et al. **Allometric scaling for predicting human clearance of bisphenol a**. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2015;284(3):323 9. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2015.02.024>.
COLLOTTA, M; BERTAZZI, M. A.; BOLLATI, V. **Epigenetics and pesticides. Toxicology**. 307, 35–41 (2013). Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2013.01.017>. Acesso em: 20 nov. 2023.

COOPER, R. L.; KAVLOCK, R. J. **Endocrine disruptors and reproductive development: a weight-of-evidence overview**. The Journal of endocrinology, 152(2), 159–166.
<https://doi.org/10.1677/joe.0.1520159>. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9071972/>. Acesso em: 23 ago. 2023.

COTRAN, R. S.; KUMAR, V; ROBBINS, S. L. **Patologia Estrutural e Funcional**. 4^a ed. Rio de Janeiro: Koogan, 1991.

DASURI, K. et al. 2013. **Oxidative stress, neurodegeneration, and the balance of protein degradation and protein synthesis**. Free Radic. Biol. Med. 62, 170- 185.

DATTA, J. et al. **Prevalence of infertility and help seeking among 15 000 women and men Hum. Reprod.** 31, (2016) 2108–2118.

DATTA, K. et al. 2010. **Mechanism of lymph node metastasis in prostate cancer**. Future Oncol **6**: 823–836. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20465393/>. Acesso em: 22 nov. 2023.

DE MOURA, F. R. et al. **Oxidative stress in the hybrid fish jundiara (*Leiarius marmoratus* × *Pseudoplatystoma reticulatum*) exposed to Roundup Original®**. 2017. Chemosphere, 185, 445–451. Disponível em:
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.07.030>. Acesso em: 08 nov. 2023.

DIAMANTI-KANDARAKIS, E. et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. 2009. Endocrine reviews, 30(4), 293–342.
<https://doi.org/10.1210/er.2009-0002>. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19502515/>. Acesso em: 15 out. 2023.

DONJACOUR, A. A.; CUNHA, G. R. 1988. **The effect of androgen deprivation on branching morphogenesis in the mouse prostate**. Dev Biol 128: 1–14.

DROLET, M, et al. **Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models**. Lancet Public Health. 2016;1(1):e8-e17.
doi:10.1016/S2468-2667(16)30001-9. Disponível em: [Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models - PubMed \(nih.gov\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26671630/). Acesso em: 16 set. 2023.

EAVES-PYLES. et al. **Escherichia coli isolated from a Crohn's disease patient adheres, invades, and induces inflammatory responses in polarized intestinal epithelial cells**. International Journal of Medical Microbiology. 2008;298(5-6):397–409.
doi: 10.1016/j.ijmm.2007.05.011. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17900983/>. Acesso em: 18 nov. 2023.

FERGUSON, L. R. **Chronic inflammation and mutagenesis**. Mutation Research—Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. 2010;690(1-2):3–11.
doi: 10.1016/j.mrfmmm.2010.03.007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20223251/>. Acesso em: 28 nov. 2023.

FERNÁNDEZ, A.; MANCIPE, L.; FERNÁNDEZ, A. **Intoxicación por organofosforados**. Rev. Med. 2010; 18:84–92. DOI: 10.18359/rmed.1295. Disponível em: [Intoxicación por organofosforados | Revista Med \(unimilitar.edu.co\)](https://doi.org/10.18359/rmed.1295). Acesso em: 09 nov. 2023.

FILHO, A. M.; TORRES, G.; MEYER, A. **Brain cancer mortality among farm workers of the State of Rio de Janeiro, Brazil: A population-based case-control study, 1996-2005**. International Journal of Hygiene and Environmental Health 2012 215:5. Disponível em: [Brain cancer mortality among farm workers of the State of Rio de Janeiro, Brazil: A population-based case-control study, 1996-2005 | Request PDF \(researchgate.net\)](https://doi.org/10.1016/j.ijhe.2012.05.005). Acesso em: 23 out. 2023.

FOSTER, P. M. **Disruption of reproductive development in male rat offspring following in utero exposure to phthalate esters**. 2006. Int J Androl 29, 140–147. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16102138/>. Acesso em: 25 nov. 2023.

FRIBERG, L et al. **1974: Health effects of cadmium in the general environment in Japan**. In Cadmium in the Environment, 2nd ed. (Eds. Friberg, L, Piscator, M, Nordberg, GF, Kjellstrom, T) pp. 137–227. Chemical Rubber Press, Cleaveland.

GILANY, K. et al. 2015. **Exploring the human seminal plasma proteome: An unexplored gold mine of biomarker for male infertility and male reproduction disorder**. Journal of Reproduction and Infertility, 16(2), 61.

GOLOMBOS, D. et al. **The Role of Gut Microbiome in the Pathogenesis of Prostate Cancer: A Prospective, Pilot Study**. Urology. Volume 111, 2018, Pages 122-128, ISSN 0090-4295, <https://doi.org/10.1016/j.urology.2017.08.039>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090429517309573>. Acesso em: 17 nov. 2023.

GOODCHILD C.G. et al. **Male zebra finches exposed to lead (Pb) during development have reduced volume of song nuclei, altered sexual traits, and received less attention from females as adults**. Ecotoxicol. Environ. Saf. 2021; 210111850. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33421715/>. Acesso em: 24 out. 2023.

GORE, A. C et al. **Executive Summary to EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals**. 2015. Endocrine reviews, 36(6), 593–602. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/er.2015-1093>. Acesso em: 03 out. 2023.

GORE, A. C. **Environmental toxicant effects on neuroendocrine function**. Endocrine. 2001;14(2):235–46. Disponível em: <https://doi.org/10.1385/endo:14:2:235>. Acesso em: 10 nov. 2023.

GORE, A. C. et al. **Introduction to endocrine disrupting chemicals (EDCs)**. 2014. Disponível em: www.endocrine.org/~media/endosociety/files/advocacy-and-outreach/important-documents/introduction-to-endocrine-disrupting-chemicals.pdf. Acesso em: 10 ago. 2023.

GORI, S. et al. **Gut microbiota and cancer: How gut microbiota modulates activity, efficacy and toxicity of antitumoral therapy**. Critical Reviews in Oncology/Hematology, Volume 143, 2019, Pages 139-147, ISSN 1040-8428,

<https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.09.003>. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1040842819301842>. Acesso em: 29 out. 2023.

GRAY, L. J. et al. 2006. **Adverse effects of environmental antiandrogens and androgens on reproductive development in mammals**. Int J Androl 29, 96–104. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16466529/>. Acesso em: 30 nov. 2023.

GRAY, L.E.; JR.; OSTBY, J.; KELCE, W. R. 1994. **Developmental effects of an environmental anti-androgen: The fungicide vinclozolin alters sex differentiation of the male rats**. Toxicol. Appl. Pharmacol. 129:46–52.

GU, JI-DONG; WANG, YOU-SHAO. **Marine coastal ecosystem and ecotoxicology**. 2020. 639-640. Ecotoxicology. Springer Link. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10646-020-02217-0>. Acesso em: 27 set. 2023.

GUNNARSSON, L. et al. **Pharmacology beyond the patient – the environmental risks of human drugs**. Environ. Int. 2019; 129: 320-332. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31733557/>. Acesso em: 23 nov. 2023.

GUVEN, M. et al. **Endocrine changes in patients with acute organophosphate poisoning**. 1999. Hum Exp Toxicol. 1999;18(10):598–601. Disponível em: <https://doi.org/10.1191/096032799678839419>. Acesso em: 29 out. 2023.

GUYTON, K. Z. et al. **Application of the key characteristics of carcinogens in cancer hazard identification**. Carcinogenesis. 2018;39(4):614-622. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29562322/>. Acesso em: 21 nov. 2023.

HAN, Y. et al. **Pesticide residues in nut-planted soils of China and their relationship between nut/soil**. Chemosphere. 2017;180:42–47. doi: 10.1016/j.chemosphere.2017.03.138]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28391151/>. Acesso em: 03 out. 2023.

HANAHAM, D; WEINBERG, R. A. **The hallmarks of cancer**. Cell. 100, 57–70, 2000.

HASS, U. et al. 2007. **Combined exposure to anti-androgens exacerbates disruption of sexual differentiation in the rat**. Environ Health Perspect 115(Suppl. 1), 122–128. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17366831/>. Acesso em: 24 nov. 2023.

HAYES, J. D.; DINKOVA-KOSTOVA, A. T.; TEW, K. D. **Oxidative Stress in Cancer: Cancer Cell**. 2020. Cancer Cell, 38, 167-197. Disponível em: [https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108\(20\)30274-9](https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108(20)30274-9). Acesso em: 29 ago. 2023.

HENDRIKS, A. J.; HEIKENS, A. **The power of size. 2. Rate constants and equilibrium ratios for accumulation of inorganic substances related to species weight**. 2009. Society of Environmental Toxicology and Chemistry. Disponível em: <https://setac.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/etc.5620200704?sid=nlm%3Apubmed>. Acesso em: 29 nov. 2023.

HENSON, P. **Resolution of pulmonary inflammation**. Federation Proceedings. 1984;43(13):2799–2806. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6479353/>. Acesso em: 23 nov. 2023.

HICKS, R. M. **Multistage carcinogenesis in the urinary bladder**. Brit. Med. Bull. v. 36(1), p. 39-46, 1980.

HUANG, Y.-T. et al. **Dietary uptake of wedelia chinensis extract attenuates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice**. PLoS ONE. 2013;8(5)

doi: 10.1371/journal.pone.0064152.e64152. Disponível

em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23734189/>. Acesso em: 16 nov. 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **O que é câncer**. Disponível em: O que é câncer? — Instituto Nacional de Câncer - INCA (www.gov.br). Acesso em: 28 out. 2023.

IINCE, S. et al. 2010. **Short-term effect of deltamethrin treatment on oxidative stress biomarkers in Anatolian water buffaloes**. Asian J. Anim. Vet. Adv. 5, 266-270.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). SIDRA - Sistema IBGE de Recuperação Automática. **Produção agrícola municipal**. Área plantada (hectares). Lavouras temporárias. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/1612>. Acesso em: 02 set. 2023.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). SIDRA - Sistema IBGE de Recuperação Automática. **Produção agrícola municipal**. Área plantada (hectares). Lavouras permanentes. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/1613>. Acesso em: 02. Set. 2023.

INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE (IBAMA). Ministério do Meio Ambiente. **Relatórios de comercialização de agrotóxicos**. 2022. Disponível em: <http://www.ibama.gov.br/agrotoxicos/relatorio-s-de-comercializacao-de-agrotoxicos#boletins-nauais>. Acesso em: 17 nov. 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Novembro Azul**. Ministério da Saúde. Disponível em: Novembro Azul 2023 — Instituto Nacional de Câncer - INCA (www.gov.br). Acesso em: 29 nov. 2023.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Some organophosphate insecticides and herbicides - Glyphosate**. In: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 112. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2015:321-412. Disponível em: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=IARC+Monographs+on+the+Evaluation+of+Carcinogenic+Risks+to+Humans&publication_year=2015&. Acesso em: 01 dez. 2023.

IWAISAKO, K.; BRENNER, D. A.; KISSELEVA, T. **What's new in liver fibrosis? The origin of myofibroblasts in liver fibrosis**. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2012;27(supplement 2):65–68. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.07002.x. Disponível em: [What's new in liver fibrosis? The origin of myofibroblasts in liver fibrosis - PubMed \(nih.gov\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21746201/). Acesso em: 11 nov. 2023.

JIANG, Y.; WANG, M. -H. **Different solvent fractions of acanthopanax senticosus harms exert antioxidant and anti-inflammatory activities and inhibit the human Kv1.3 channel**. Journal of Medicinal Food. 2015;18(4):468–475. doi: 10.1089/jmf.2014.3182. Disponível em: [Beneficial effects of mangiferin isolated from Salacia chinensis on](#)

biochemical and hematological parameters in rats with streptozotocin-induced diabetes - PubMed (nih.gov). Acesso em: 15 nov. 2023.

JOLLES, J.W. et al. **Consistent individual differences drive collective behavior and group functioning of schooling fish**. *Curr. Biol.* 2017; 27: 2862-2868.e7. Disponível em: [https://www.cell.com/current-biology/fulltext/S0960-9822\(17\)31013-8](https://www.cell.com/current-biology/fulltext/S0960-9822(17)31013-8). Acesso em: 11 out. 2023.

KABIR, E. R.; RAHMAN, M. S.; RAHMAN, I. **A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health**. 2015. *Environmental toxicology and pharmacology*, 40(1), 241–258. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.etap.2015.06.009>. Acesso em: 30 out. 2023.

KALANTZI, O. I. **Low dose induction of micronuclei by lindane**. *Carcinogenesis*. 24 de outubro de 2003;25(4):613–22.

KELLOKUMOU-LEHTINEN, P.; SANTTI, R; PELLINIEMI, L. J. **Correlation of early cytodifferentiation of the human fetal prostate and Leydig cells**. *Anat Rec* (1980) 196:263–73. 10.1002/ar.1091960302. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7406220/>. Acesso em: 18 nov. 2023.

KIDD K.A. et al. **Collapse of a fish population after exposure to a synthetic estrogen**. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2007; 104: 8897-8901. Disponível em: <https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.0609568104>. Acesso em: 06 nov. 2023.

KIM, H-J; LEE, D. S; KWON, J-H. **Sorption of benzimidazole anthelmintics to dissolved organic matter surrogates and sewage sludge**. 2010. *Chemosphere* 80(3):256–262. Disponível em: chemport.cas.org/cgi-bin/sdcgi?APP=ftslink&action=reflink&origin=npg&version=1.0&coi=1%3ACAS%3A528%3ADC%2BC3cXmslWhuro%3D&md5=656c12f936c360d77893e3394fcf8d87. Acesso em: 02 nov. 2023.

KIRBY, S. R.; CHRISTIMAS, T. J; BRAWER, M. **Prostate Cancer**. *Mirror*, 1996.
KNABEL, A. et al. **Runoff of veterinary pharmaceuticals from arable and grassland—a comparison between predictions from model simulations and experimental studies**. 2006. *Agric Ecosyst Environ* 218:33–39. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167880915301286>. Acesso em: 13 set. 2023.

KOSCHORRECK, J; KOCH, C; RONNEFAHRT, I. **Environmental risk assessment of veterinary medicinal products in the EU—a regulatory perspective**. 2002. *Toxicol Lett* 131(1–2):117–124. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378427402000474?via%3Dihub>. Acesso em: 22 set. 2023.

KOUTROS, S. et al. **Risk of Total and Aggressive Prostate Cancer and Pesticide Use in the Agricultural Health Study**. *American Journal of Epidemiology*, v. 177, n. 1, p. 59– 74, 1 jan. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/aje/kws225>. Acesso em: 30 out. 2023.

KREUZIG, R; BLUEMLEIN, K; HOELTGE, S. **Fate of the benzimidazole antiparasitics flubendazole and fenbendazole in manure and manured soils**. 2007. *Clean: Soil Air Water* 35(5):488–494. Disponível em: <http://chemport.cas.org/cgi->

bin/sdcgi?APP=ftslink&action=reflink&origin=npg&version=1.0&coi=1%3ACAS%3A528%3ADC%2BD2sXhtlKqsbff&md5=6f995cd739257d6c0daad5ce4e2d4978. Acesso em: 10 nov. 2023.

KRISTENSEN, P. et al. 1997. **Birth defects among offspring of Norwegian farmers, 1967–1991**. Epidemiology 8, 537–544. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9270956/>. Acesso em: 29 nov. 2023.

KUMAMOTO UNIVERSITY STUDY GROUP FOR MINAMATA. **Historical perspective of the study on Minamata disease**. In: Kutsuna M (ed.) Minamata Disease. Kumamoto: Shuhan Publishing Co., 1968; 1 4.

KUO, H. C. et al. **Immunomodulatory effects of environmental endocrine disrupting chemicals**. Kaohsiung J. Med. Sci. v. 28, p. s37s42, 2012

LANLAN, H.; YE, C. **Tumor microenvironment: Sanctuary of the devil**. Cancer Letters, Volume 368, Issue 1, 2015, Pages 7-13, ISSN 0304-3835, Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.07.039>. Acesso em: 14 nov. 2023.

LARA, W. H.; BATISTA, G. C. **Pesticidas**. Química Nova, v. 2, n.15, p. 161-165, 1992.
LEE, S. S. et al. **Anti-inflammatory effect of the sclerotium of *Lignosus rhinocerotis* (Cooke) Ryvardeen, the Tiger Milk mushroom**. BMC Complementary and Alternative Medicine. 2014;14(1, article 359) doi: 10.1186/1472-6882-14-359. Disponível em: [Anti-inflammatory effect of the sclerotium of *Lignosus rhinocerotis* \(Cooke\) Ryvardeen, the Tiger Milk mushroom - PubMed \(nih.gov\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25411111/). Acesso em: 20 nov. 2023.

LISS, M. A. et al. **Metabolic Biosynthesis Pathways Identified from Fecal Microbiome Associated with Prostate Cancer**. European Urology, Volume 74, Issue 5, 2018, Pages 575-582, ISSN 0302-2838, <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.06.033>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283818304615>. Acesso em: 20 nov. 2023.

LUCCHESI, G. **Agrotóxicos—construção da legislação**. Brasília: Câmara dos Deputados, 2005.

MARKIEWSKI, M. M; LAMBRIS, J. D. **The role of complement in inflammatory diseases from behind the scenes into the spotlight**. American Journal of Pathology. 2007;171(3):715–727. doi: 10.2353/ajpath.2007.070166. Disponível em: The role of complement in inflammatory diseases from behind the scenes into the spotlight - PubMed (nih.gov). Acesso em: 22 nov. 2023.

MARKER, P. C. et al. **Hormonal, cellular and molecular control of prostate developmental**. Develop. Biol. v. 253, p. 165-74, 2003.

MCHALE, C. M.; ZHANG, L.; SMITH, M. T. **Current understanding of the mechanism of benzene-induced leukemia in humans: implications for risk assessment**. Carcinogenesis. 2012; 33(2):240-252. Disponível em: Current understanding of the mechanism of benzene-induced leukemia in humans: implications for risk assessment - PubMed (nih.gov). Acesso em: 21 nov. 2023.

MCKINLAY, R. et al. **Endocrine disrupting pesticides: implications for risk assessment.** Environ Int. 2008;34(2):168–83. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2007.07.013>. Acesso em: 13 nov. 2023.

MEDZHITOV, R. **Origin and physiological roles of inflammation.** Nature. 2008;454(7203):428–435. doi: 10.1038/nature07201. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18650913/>. Acesso em: 26 nov. 2023.

METZDORFF, S. B. et al. 2007. **Dysgenesis and histological changes of genitals and perturbations of gene expression in male rats after in utero exposure to antiandrogen mixtures.** Toxicol Sci 98, 87–98. Disponível em: Dysgenesis and histological changes of genitals and perturbations of gene expression in male rats after in utero exposure to antiandrogen mixtures - PubMed (nih.gov). Acesso em: 10 nov. 2023.

MILIĆ, M. et al. **Oxidative stress, cholinesterase activity, and DNA damage in the liver, whole blood, and plasma of Wistar rats following a 28-day exposure to glyphosate.** Archives of Industrial Hygiene and Toxicology. vol.69, no.2, 2018, pp.154-168. Disponível em: <https://doi.org/10.2478/aiht-2018-69-3114>. Acesso em: 16 out. 2023.

MILLER, M. E.; HAMANN, M.; KROON, F. J. **Bioaccumulation and biomagnification of microplastics in marine organisms: A review and meta-analysis of current data.** PLoS One 15(10), e0240792 (2020). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240792>. Disponível em: [Bioaccumulation and biomagnification of microplastics in marine organisms: A review and meta-analysis of current data - PubMed \(nih.gov\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34811111/). Acesso em: 19 out. 2023.

MITRA, A.; SARKAR, M.; CHATTERJEE, C. **Modulation of immune response by organophosphate pesticides: Mammals as potential model.** Proc. Zoologic. Soc. 2019;72:13–24. doi: 10.1007/s12595-017-0256-5. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12595-017-0256-5>. Acesso em: 16 nov. 2023.

MNIF, W. et al. **Effect of Endocrine Disruptor Pesticides: A Review.** Int. J. Environ. Res. Public Health. 2011;8:2265–2303. doi: 10.3390/ijerph8062265. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3138025/>. Acesso em: 02 set. 2023.

MOSTAFALOU, S; ABDOLLAHI, M. **Pesticides and human chronic diseases: evidences, mechanisms, and perspectives.** Toxicol Appl Pharm 268(2), 157–177 (2013). Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2013.01.025>. Acesso em: 18 out. 2023.

NAPP, L. C. **A necessidade de desenvolvimento de políticas públicas e reformulação do marco jurídico dos agrotóxicos no Brasil, sobretudo após a edição da Lei. 12.873/2013.** Revista de Direito Ambiental, v. 79, p. 281-308.

NERO, L. A. et al **Organophosphates and carbamates in milk produced in four milk producing regions from Brazil: occurrence and activity against *Listeria monocytogenes* and *Salmonella* spp.** 2007. Cienc Tecnol Aliment 27(1):201–204. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0101-20612007000100035>. Acesso em: 18 nov. 2023.

OH, S. J. **Ecological hazard assessment of major veterinary benzimidazoles: acute and chronic toxicities to aquatic microbes and invertebrates.** 2006. Environ Toxicol Chem

25(8):2221–2226. Disponível em: chemport.cas.org/cgi-bin/sdcgi?APP=ftslink&action=reflink&origin=npg&version=1.0&coi=1%3ACAS%3A528%3ADC%2BD28XnvFaitbg%3D&md5=24368716e56300371f339051dfb86684. Acesso em: 20 nov. 2023.

OLISAH, C.; OKOH, O. O.; OKOH, A. I. **Occurrence of Organochlorine Pesticide Residues in Biological and Environmental Matrices in Africa: A Two-Decade Review**. *Heliyon*. 2020;6:e03518. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e03518. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7056722/>. Acesso em: 29 out. 2023.

OZTURK, M. A. et al. **Anticholinesterase poisoning in Turkey - clinical, laboratory and radiologic evaluation of 269 cases**. *Hum Exp Toxicol*. 1990;9(5):273–9. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/096032719000900503>. Acesso em: 19 out. 2023.

PAZ-FERREIRO, J. et al. **Biochar from Biosolids Pyrolysis: A Review**. *International journal of environmental research and public health*, 15(5), 956. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijerph15050956>. Acesso em: 20 out. 2023.

PEREIRA, E. M. **Rachel Carson, ciência e coragem**. *Ciência Hoje*, v. 50, p. 72- 73, 2012. Disponível em: <http://cienciahoje.org.br/artigo/rachel-carson-ciencia-ecoragem>. Acesso em: 20 ago. 2023.

PERNAR, C. H. et al. **The Epidemiology of Prostate Cancer**. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, v. 8, n. 12, 03 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a030361>. Acesso em: 28 out. 2023.

PESSAH, I. N. et al. **Neurotoxicity of polychlorinated biphenyls and related organohalogenes**. 2019. *Acta Neuropathol*. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00401-019-01978-1>. Acesso em: 10 nov. 2023.

PETERSON, G. et al.. **Fitotoxicidade aquática de 23 pesticidas aplicados em concentrações ambientais esperadas**. 1994. *Science Direct*. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0166445X94900388>. Acesso em: 20 out. 2023.

PRINS, G. S. et al. **Influence of neonatal estrogens on rat prostate development**. *Reprod Fertil Dev*. 13(4):241-52, 2001.

PRINS, S. G. et al. **The Role of Estrogens in Normal and Abnormal Development of the Prostate Gland**. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* v. 1089, p. 1– 13, 2006.

RAGIN, C. et al. **Farming, reported pesticide use, and prostate cancer**. *Am J Mens Health*. 2013 Mar;7(2):102-9.

RAHAL, A. et al. **Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay**. *Biomed Res Int*. 2014;2014:761264. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24587990/>. Acesso em: 30 nov. 2023.

RATTAN, S. et al. **Exposure to endocrine disruptors during adulthood: consequences for female fertility**. *J Endocrinol*. 2017;233(3):R109–r29. Disponível em:

<https://doi.org/10.1530/joe-17-0023>. Acesso em: 05 nov. 2023.

RATTNER, B.A. **History of wildlife toxicology**. 2009. *Ecotoxicology* 18, 773–783.

RAZMARA P. et al. **Mechanism of copper nanoparticle toxicity in rainbow trout olfactory mucosa**. *Environ. Pollut.* 2021; **284**:117141. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33901984/>. Acesso em: 30 out. 2023.

REHMAN, M. U. et al. **Application of Silicon: A Useful Way to Mitigate Drought Stress An Overview**. 2021. DOI:10.18782/2582-7146.134. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/351768222_Application_of_Silicon_A_Useful_Way_to_Mitigate_Drought_Stress_An_Overview. Acesso em: 29 out. 2023.

RICHARDSON, J.R. et al. **Neurotoxicity of pesticides**. *Acta Neuropathol.* 2019; 138: 343-362. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31197504/>. Acesso em: 22 out. 2023.

ROBERT, F; SCHWABE; TIM, F. **Gut microbiome in HCC – Mechanisms, diagnosis and therapy**. *Journal of Hepatology*, Volume 72, Issue 2, 2020, Pages 230-238, ISSN 0168-8278, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.08.016>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827819304830>. Acesso em: 11 nov. 2023.

ROBERTSON, S. A.; SHARKEY, D. J. 2016. **Seminal fluid and fertility in women**. *Fertility and Sterility*, 106(3), 511–519. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.07.1101>. Acesso em: 24 out. 2023.

RODRIGUES NETO JR, N. **Urologia**. São Paulo: Livraria Roca, 1986.

RODRIGUEZ-GARCÍA, A. et al. **Protein carbonylation and lipid peroxidation in hematological malignancies**. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(12):1212. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24587990/>. Acesso em: 10 nov. 2023.

ROTHWELL, J. T. et al. **Residues of zeta-cypermethrin in bovine tissues and milk following pour-on and spray application**. 2001. *Pest Manage Sci* 57(11):993–999. <https://doi.org/10.1002/ps.372.abs>. Disponível em: chemport.cas.org/cgi-bin/sdcgi?APP=ftslink&action=reflink&origin=npg&version=1.0&coi=1%3ACAS%3A528%3ADC%2BD3MXotl2hu7o%3D&md5=318de56069bed7f8ed5abfacbdfd19c6. Acesso em: 19 out. 2023.

ROY, P. S.; SAIKIA, B. J. **Cancer and cure: A critical analysis**. *Indian journal of cancer*, v. 53, n. 3, p. 441–442, 2016.

ROY-BURMAN, P. et al. **Genetically defined mouse models that mimic natural aspects of human prostate cancer development**. *Endocr-Relat Cancer*. v. 11, p. 225-254, 2004.

SALERNO, C. et al. **Cancer risk among farmers in the Province of Vercelli (Italy) from 2002 to 2005: an ecological study**. *Annali di igiene: medicina preventiva e di comunità* 2014 26:3.

SALVI, S. S.; BARNES, P. J. **Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers.** Lancet. 2009;374(9691):733-43. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61303-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61303-9). Acesso em: 25 ago. 2023.

SAMANTHA, M. **Gut microbial β -glucuronidases reactivate estrogens as components of the estrobolome that reactivate estrogens.** Journal of Biological Chemistry, Volume 294, Issue 49, 2019, Pages 18586-18599, ISSN 0021-9258, <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.010950>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021925820304130>. Acesso em: 12 nov. 2023.

SANDHU, J. et al. 2006. **Timing of puberty determines serum insulin-like growth factor-I in late adulthood.** J Clin Endocrinol Metab 91:3150–3157.

SANTISTEBAN, A. M. G. **Caracterização do ácido húmico extrído de vermicomposto e estudo de adsorção/ dessorção deste e outras matrizes com o herbicida atrazina.** São Carlos, 1999. p. 13. Dissertação (Mestrado em Química), Universidade de São Paulo.

SCHMID-SCHÖNBEIN, G. W. **Analysis of inflammation.** Annual Review of Biomedical Engineering. 2006;8:93–151. doi: 10.1146/annurev.bioeng.8.061505.095708. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16834553/>. Acesso em: 19 nov. 2023.

SCHWARZENBACH, R. P. et al. **Global Water Pollution and Human Health.** 2010. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/228264639_Global_Water_Pollution_and_Human_Health. Acesso em: 26 out. 2023.

SEEKAMP, E. et al. **Optimizing Historical Preservation Under Climate Change – An Overview of the Optimal Preservation Model and Pilot Testing at Cape Lookout National Seashore.** 2018. Disponível em: <https://pubs.usgs.gov/publication/ofr20181180>. Acesso em: 12 out. 2023.

SELLAMUTHU, P. S. et al. **Beneficial effects of mangiferin isolated from Salacia chinensis on biochemical and hematological parameters in rats with streptozotocin-induced diabetes.** Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences. 2014;27(1):161–167. Disponível em: [Beneficial effects of mangiferin isolated from Salacia chinensis on biochemical and hematological parameters in rats with streptozotocin-induced diabetes - PubMed \(nih.gov\)](#). Acesso em: 02 nov. 2023.

SHEN, C. C. et al. 2015. **Could humic acid relieve the biochemical toxicities and DNA damage caused by nickel and deltamethrin in earthworms (Eisenia foetida)?** Environ. Sci. Proc. Imp. 17, 2074- 2081.

SIEVERS M. et al. **Contaminant mixtures interact to impair predator-avoidance behaviours and survival in a larval amphibian.** Ecotoxicol. Environ. Saf. 2018; **161**: 482-488. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29913416/>. Acesso: 22 out. 2023.

SIKKA, S. C.; WANG, R. **Endocrine disruptors and estrogenic effects on male reproductive axis.** Asian. J. Androl. v. 10(1), p. 134–145, 2008.

SILLAR, J. R. et al. **The role of reactive oxygen species in acute myeloid leukaemia.** Int J Mol Sci. 2019;20(23):6003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24587990/>. Acesso em: 29 out. 2023.

SILVA, M. M. S.; FAY, E.F. **Agrotóxicos e Ambiente.** Embrapa Informação Tecnológica. Brasília, DF 2004. 480 p.

SINGH, N. et al. **Inflammation and cancer.** Ann Afr Med. 2019 Jul-Sep;18(3):121-126. doi: 10.4103/aam.aam_56_18. PMID: 31417011; PMCID: PMC6704802.

SISSINNO, C. L. S.; OLIVEIRA-FILHO, E. C. 2021. **Princípios de Toxicologia Ambiental.** 1ª Edição. Rio de Janeiro, Editora Interciência. ISBN: 978-65-89367-29-1.

SKINNER, A. C.; PERRIN, E. M.; SKELTON, J. A. **Prevalence of obesity and severe obesity in US children, 1999-2014.** Pediatrics 141, (2016) 1098–4275.

SMITH, M. T. et al. **Key characteristics of carcinogens as a basis for organizing data on mechanisms of carcinogenesis.** Environ Health Perspect. 2016;124(6):713-721. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4892922/>. Acesso em: 19 nov. 2023.

SMITH, M. T. et al. **The key characteristics of carcinogens: relationship to the hallmarks of cancer, relevant biomarkers, and assays to measure them.** Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2020;29(10):1887-1903. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32152214/>. Acesso em: 19 out. 2023.

SNIJDERS, L. et al. **Dominance rank and boldness predict social attraction in great tits.** Behav. Ecol. 2016; 28: 398-406. Disponível em: https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=28&publication_year=2016&pages=398-406&journal=Behav.+Ecol.&author=Snijders+L.&title=Dominance+rank+and+boldness+predict+social+attraction+in+great+tits. Acesso em: 22 nov. 2023.

STAAL, J.; BEYAERT, R. **Inflammation and NF-κB signaling in prostate cancer: mechanisms and clinical implications.** 2018. Cells, 7, 122. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cells7090122>. Acesso em: 29 nov. 2023.

STOCKHOLM CONVENTION ON PERSISTENT ORGANIC POLLUTANT. 2001. Disponível em: http://chm.pops.int/Portals/0/Repository/convention_text/UNEP-POPS-COP-CONVTEXT-FULL.English.PDF. Acesso em: 15 out. 2023.

STOCKHOLM CONVENTION ON PERSISTENT ORGANIC POLLUTANT. **The new POPs under the Stockholm Convention.** Secretariat of the Stockholm Convention. 2014. Disponível em: <http://chm.pops.int/TheConvention/ThePOPs/TheNewPOPs/tabid/2511/Default.aspx>. Acesso em: 03 nov. 2023.

STRAUB L. et al. **Negative effects of neonicotinoids on male honeybee survival, behaviour and physiology in the field.** J. Appl. Ecol. 2021; 58: 2515-2528. Disponível em: <https://besjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1365-2664.14000>. Acesso em: 02 out. 2023.

SURESH, R. et al. Application of nanocomposites in integrated photocatalytic techniques for water pollution remediation. 2023. Elsevier. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352186423001451>. Acesso em: 20 set. 2023.

SVENDSEN, T. S. **Life history characteristics of Lumbricus terrestris and effects of the veterinary antiparasitic compounds ivermectin and fenbendazole**. 2005. Soil Biol Biochem 37(5):927–936. Disponível em: chemport.cas.org/cgi-bin/sdcgi?APP=ftslink&action=reflink&origin=npg&version=1.0&coi=1%3ACAS%3A528%3ADC%2BD2MXhvVSlbtw%3D&md5=4a0403016b786b8c10e6ba2b00dc7f72. Acesso em: 19 nov. 2023.

SZYNKOWSKA, M. I; PAWLACZYK, A. **Environmental Toxicology**. Encyclopedia of Toxicology. 3ª edição. Academic Press. ISBN 9780123864550.

TAN H. et al. **Chronic exposure to a pervasive pharmaceutical pollutant erodes among-individual phenotypic variation in a fish**. Environ. Pollut. 2020; 263114450. Disponível em: <https://www.scopus.com/results/citedbyresults.uri?sort=plf-f&cite=2-s2.0-85082874079&src=s&imp=t&sid=0d91ed8a43de80796ac9a52a4128d4c3&sot=cite&sdt=a&sl=0&origin=inward&editSaveSearch=&txGid=05dd21047dc1d76a73d1484d10cfddb4>. Acesso em: 27 out. 2023.

TAN, B. L.; NORHAIZAN, M. E. **Oxidative stress, diet and prostate câncer**. 2021. World J. Mens Health, 39, 195-207. Disponível em: <https://doi.org/10.5534/wjmh.200014>. Acesso em: 18 nov. 2023.

TANG, W. et al. **Pyrethroid pesticide residues in the global environment: An overview**. Chemosphere. 2018;191:990–1007. doi: 10.1016/j.chemosphere.2017.10.115. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29145144/>. Acesso em: 12 nov. 2023.

TARKOWSKI, M. S.; LUTZ, W.; BIRINDELLI, S. **The lymphocytic cholinergic system and its modulation by organophosphorus pesticides**. Int. J. Occup. Med. Environ. Health. 2004;17:325–337. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15683153/>. Acesso em: 12 nov. 2023.

TASDERMIR, Y. et al. **Air-soil exchange of PCBs: seasonal variations in levels and fluxes with influence of equilibrium conditions**. Environ Pollut. 2012;169:90–7. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2012.05.022>. Acesso em: 09 nov. 2023.

THAYER, K. A. et al. **Pharmacokinetics of bisphenol a in humans following a single oral administration**. Environ Int. 2015;83:107–15. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.06.008>. Acesso em: 12 nov. 2023.

TOMASZ, M; KARPINSKI. **The Microbiota and Pancreatic Cancer**. Gastroenterology Clinics of North America, Volume 48, Issue 3, 2019, Pages 447-464, ISSN 0889-8553, ISBN 9780323679008, <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2019.04.008>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889855319300342>. Acesso em: 13 nov. 2023.

TORRES-PALMA, R.; SERNA-GALVIS, E. **Sonolisys, Advanced Oxidation Process for**

Waste Water Treatment. Imprensa Acadêmica; Cambridge, MA, EUA: 2018. pp. 177-213. Disponível em: [Torres-Palma: Sonolysis, Advanced Oxidation Processes... - Google Acadêmico](#). Acesso em: 18 nov. 2023.

UNIÃO EUROPEIA. **Active substances, safeners and synergists.** Disponível em: <https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/active-substances/?event=search.as>. Acesso em: 02 ago. 2023.

VALE, J. A.; BRADBERRY, S. M. **Organophosphate and carbamate insecticide.** 2017. Critical Care Toxicology 1829–1853. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-319-17900-1_52. Acesso em: 05 nov. 2023.

VASSEUR, P.; MASFARAUD, J. F.; BLAISE, C. **Ecotoxicology, revisiting its pioneers.** 2021. Environ Sci Pollut Res 28, 3852–3857.

VAUDIN, P. et al. **When pharmaceutical drugs become environmental pollutants: potential neural effects and underlying mechanisms.** Environ. Res. 2021; 205112495. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34883077/>. Acesso em: 19 out. 2023.

VITOLO, C. et al. **Modeling Air Pollution, Climate, and Health Data Using Bayesian Networks: A Case Study of the English Regions.** 2018. Advancing Earth and Space Sciences. Disponível em: <https://agupubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/2017EA000326>. Acesso em: 20 nov. 2023.

WANG, N. et al. **Accumulation levels and characteristics of some pesticides in human adipose tissue samples from Southeast China.** Chemosphere 2011 84:7.

WANG, X. et al. 2018. **Mechanism of neonicotinoid toxicity: impact on oxidative stress and metabolism.** Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 58, 471-507

WANG, X. et al. **Oxidative Stress and Metabolism: A Mechanistic Insight for Glyphosate Toxicology.** 2022. Annual Review of Pharmacology and Toxicology. 62:1, 617-639. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-pharmtox-020821-111552>. Acesso em: 02 dez. 2023.

WANG, X. et al. **Oxidative stress and metabolism: a mechanistic insight for glyphosate toxicology.** Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2022;62(1):617-639. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34990202/>. Acesso em: 15 nov. 2023.

WATKINS, A. E. **The campaign to save the London trams 1946-1952.** 2010. Maidstone, Kent: Kent Archaeological Society. Disponível em: <https://www.kentarchaeology.org.uk/publications/member-publications/campaign-save-london-trams-1946-1952>. Acesso em: 23 set. 2023.

WEI, C. et al. **Formaldehyde induces toxicity in mouse bone marrow and hematopoietic stem/progenitor cells and enhances benzene-induced adverse effects.** Arch Toxicol. 2017;91(2):921-933. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27339418/>. Acesso em: 11 nov. 2023.

WEIDNER, I. S. et al. 1998. **Cryptorchidism and hypospadias in sons of gardeners and farmers**. *Environ Health Perspect* 106, 793–796. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9831539/>. Acesso em 16 out. 2023.

WILLIAMSON, S. M.; WRIGHT, G. A. **Exposure to multiple cholinergic pesticides impairs olfactory learning and memory in honeybees**. *J. Exp. Biol.* 2013; 216: 1799-1807. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23393272/>. Acesso em: 08 nov. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Environmental health criteria 1: mercury**. 1976a. World Health Organization, Geneva, 150 pp. ISBN : 9789241540612.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Environmental health criteria 2: polychlorinated biphenyls and terphenyls**. 1976b. World Health Organization, Geneva, 85 pp. ISBN 9241540621.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). et al. **State of the science of endocrine disrupting chemicals-2012**. World Health Organization 211, (2012). Disponível em: <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>. Acesso em: 29 out. 2023.

WYCKHUYS, K. A. G. et al. **Resolving the Twin Human and Environmental Health Hazards of a Plant-Based Diet**. *Environ. Int.* 2020;144:106081. doi: 10.1016/j.envint.2020.106081. Disponível em: [Resolving the twin human and environmental health hazards of a plant-based diet - PubMed \(nih.gov\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34715500/). Acesso em: 20 out. 2023.

YAMINDAGO, A. et al. **Fluoxetine in the environment may interfere with the neurotransmission or endocrine systems of aquatic animals**. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2021; 227112931. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34715500/>. Acesso em: 16 nov. 2023.

ZAKERINIA, M; NAMDARI, M; AMIRGHOFRA, S. **The Relationship between Exposure to Pesticides and the Occurrence of Lymphoid Neoplasm**. *Iranian Red Crescent Medical Journal* 2012 14:6.

ZHANG, Y. et al. **Bone marrow injury induced via oxidative stress in mice by inhalation exposure to formaldehyde**. *PLoS One*. 2013;8(9):e74974. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3770590/>. Acesso em: 22 nov. 2023.

ZHAO, J. et al. 2016. **Zinc levels in seminal plasma and their correlation with male infertility: A systematic review and meta-analysis**. *Scientific Reports*, 6(1), 22386. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/srep22386>. Acesso em: 27 nov. 2023.

ZIMMET, P. et al. **The metabolic syndrome in children and adolescents? an IDF consensus report**. *Pediatr. Diabetes* 8, (2007) 299–306.