

Universidade de Brasília - UnB

Faculdade de saúde

Departamento de farmácia

Amanda do Nascimento de Almeida

A ametrina como “disruptor endócrino”:

Uma revisão da literatura

Brasília

2024

Amanda do Nascimento de Almeida

A ametrina como “disruptor endócrino”:

Uma revisão da literatura

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade de Brasília
(UnB), como requisito para a obtenção
do título de bacharel em Ciências
Farmacêuticas

Orientador: Alexandre de Goes Martini

Brasília

2024

RESUMO

A Ametrina (N2-etil-N4-isopropil-6-metiltio-1,3,5-triazina-2,4-diamina) é um herbicida eficaz no controle de ervas daninhas em diversas culturas, principalmente milho, abacaxi e cana-de-açúcar. Sua ação se dá pela inibição da fotossíntese e sua alta resistência e facilidade de aplicação a tornam um dos principais poluentes químicos ambientais. A Ametrina também é considerada um disruptor endócrino (EDC), nomenclatura dada ao tipo de substância que apresenta efeito semelhante ao de um hormônio. A presença da Ametrina no ambiente aquático e terrestre é alarmante, causando impactos negativos na biodiversidade e na saúde dos organismos. Estudos demonstram sua toxicidade para a biota aquática e não aquática, incluindo microrganismos, além de se acumular no solo e afetar a qualidade da água potável, consumida por humanos e outros animais.

No homem, a ametrina pode interferir na produção de testosterona, inibindo a diferenciação sexual e levando à infertilidade. Pode causar teratogenicidade e neurotoxicidade, aumento da insulina em jejum e do índice Homa, associado à diabetes tipo II, efeitos hepatotóxicos e hepato degenerativos. Dano ao DNA dos linfócitos e dos eritrócitos também foram observados e, em casos extremos, intoxicação fatal.

Apesar dos estudos existentes, ainda há lacunas no conhecimento sobre os efeitos da ametrina na saúde humana. A busca por alternativas sustentáveis ao uso de herbicidas químicos é crucial para a preservação do meio ambiente e da saúde pública.

PALAVRAS-CHAVE: ametrina, disruptores endócrinos, EDC, herbicida, triazinas.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	1
1.1.	Ametrina	3
1.2.	Objetivo	5
2.	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	5
2.1.	Contaminação dos leitos pluviais com a ametrina	6
2.2.	Efeitos tóxicos para a saúde ambiental	7
2.3.	Efeitos tóxicos para o ser humano	8
2.4.	Limitação dos dados	10
2.5.	ANVISA e o uso da ametrina	11
2.6.	A busca por alternativas	12
3.	CONCLUSÃO	14
4.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	14

1. Introdução:

Inúmeras substâncias presentes no ambiente, sejam elas naturais ou introduzidas pelo ser humano, são capazes de alterar as funções endócrinas do corpo. Na literatura recente, termos como “estrogênios ambientais”, “hormônios ambientais”, “químicos disruptores endócrinos”, “moduladores endócrinos” e “desreguladores endócrinos” podem ser encontrados em referência a essas substâncias (EPA, 2021).

Entre estes, o termo mais aceito é “químicos disruptores endócrinos”, em inglês “endocrine disrupting chemicals (EDCs)”, cunhado em 1991 por um grupo de cientistas especializados, durante a conferência da World Wildlife Federation (WWF), em Wingspread com o tema “Alterações quimicamente induzidas no desenvolvimento sexual: a conexão vida selvagem/humano”, após reconhecimento da interferência de químicos ambientais (EDCs) na reprodução humana (FUHRMANA; TAL; ARNON, 2014; HOTCHKISS et al, 2008).

Os EDCs são definidos pela Agência de Proteção Ambiental dos EUA (Environmental Protection Agency - EPA) como um “agente exógeno que interfere na síntese, secreção, transporte, ligação, ação ou eliminação do hormônio natural no corpo. Eles são responsáveis pela manutenção da homeostase, reprodução, desenvolvimento e/ou comportamento.” (USEPA, 2011, p.1), ou seja, substâncias que afetam o sistema endócrino, causando alterações na atividade e/ou na concentração de esteróides endógenos, assim como em outros hormônios (BESZTERDA; FRANŠKI, 2018; FUHRMANA; TAL; ARNON, 2014).

Os EDCs são um grupo heterogêneo e ainda não totalmente definido, que vem se expandindo conforme novas pesquisas são realizadas ao redor

do mundo, sendo comumente constituído por plásticos, produtos de limpeza e higiene, pesticidas e fármacos. Outras substâncias, como retardadores de chama e aditivo de tinta anti-incrustante e anti-ferrugem, podem variar de acordo com a fonte (MURRO et al, 2022; BESZTERDA; FRAŃSKI, 2018).

Apesar do termo Disruptores endócrinos ser geralmente associado a substâncias sintéticas, compostos naturais, tais como substâncias produzidas por plantas e metais, podem ser classificadas como EDC. Esses compostos produzidos por plantas são referidos como fitoestrógenos, enquanto os sintéticos são chamados de xenoestrógenos (FUHRMANA; TAL; ARNON, 2014).

Os EDCs têm tomado cada vez mais visibilidade, passando a receber atenção da população e do governo, pela importância das funções endócrinas nos seres vivos. A desregulação hormonal gerada pela exposição crônica ou subcrônica a essas substâncias pode acarretar em consequências severas devido ao papel crucial que os hormônios desempenham no controle do desenvolvimento (HOTCHKISS et al, 2008; DARBRE, 2017).

No mundo atual, os EDCs são fáceis de serem encontrados, podendo estar presente, entre outras coisas, em alimentos, água e até mesmo no ar, permitindo que o indivíduo seja exposto a eles durante toda a vida. De acordo com um relatório feito nos Estados Unidos da América sobre exposição humana a produtos químicos ambientais, quase todos os estado-unidenses acima de 6 anos têm concentrações séricas consideráveis (BESZTERDA; FRAŃSKI, 2018; DARBRE, 2017).

Em adição, os efeitos dessa exposição vão além dos danos individuais, pois podem ser transgeracionais, sendo pela exposição direta do feto a esses químicos através da mãe, ou pelas alterações hormonais que o EDC causa na

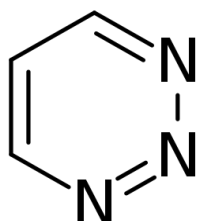
mulher, afetando a progressão da gestação (NEWBOLD et al, 2007; FUHRMANA; TAL; ARNON, 2014; DARBRE, 2017). As consequências podem afetar não apenas o feto, mas os indivíduos em fase de amamentação, por consumir os EDCs presentes no leite materno.

No decorrer do desenvolvimento, momentos como o pré-natal e perinatal, a infância e a puberdade, em que o corpo fica mais sensível a perturbações e a produção de alguns hormônios é mais intensa, a exposição a EDCs com ação esteroideal pode interferir na formação e/ou maturação do trato reprodutivo, até mesmo interrompendo a diferenciação sexual, levando à esterilidade (BESZTERDA; FRANŠKI, 2018).

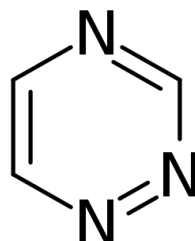
1.1 Ametrina:

A ametrina é um herbicida extensivamente utilizado desde a década de 60 (POGRMIC-MAJKIC et al, 2012), que faz parte de um grupo de compostos orgânicos conhecidos como triazínicos ou triazinas, de fórmula molecular $C_3H_3N_3$ (figura 2), que apresentam um anel benzênico heterocíclico, o qual confere estabilidade à molécula. Esses compostos são polares, fracamente alcalinos e possuem três isômeros:

1,2,3-triazina



1,2,4-triazina



1,3,5-triazina ou s-triazina

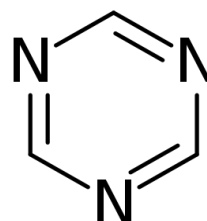


Figura 1

Fonte: domínio público

Dentre os isômeros da triazina, o s-triazina é o precursor para os herbicidas triazínicos, que são divididos em: clorotriazinas, metoxitriazinas, metiltiotriazinas.

As clorotriazinas são consideradas herbicidas de primeira geração, enquanto as demais são classificadas como de segunda geração. A ametrina faz parte das metiltiotriazinas (BORGES, 2016).

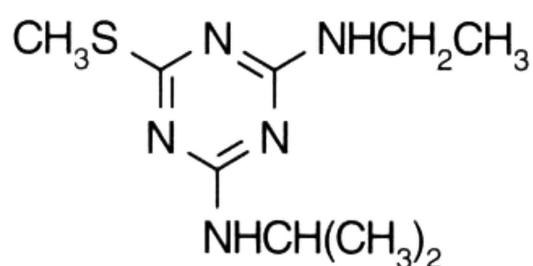


Figura 2:

Ametrina (N2-etil-N4-isopropil-6-metiltio-1,3,5-triazina-2,4-diamina).

Fonte: ANVISA, monografia A11 - AMETRINA

As triazinas compreendem por volta de 30% da produção de herbicidas e são classificadas dentro do grupo C, os inibidores de fotossistema II (inibem a fotossíntese ao obstruir o fluxo de elétrons). Apesar de apresentarem um elevado número de espécies resistentes, considerando que os produtos são comercializados há mais de 60 anos, seu mecanismo de ação tornou-se menos suscetível ao desenvolvimento de resistência, sendo classificado como risco médio (COUTINHO et al, 2005; MARCHI et al, 2008).

A Ametrina é utilizada diretamente no solo (pré-emergencial) ou na folha (pós-emergencial) (TAKAYASU et al, 2010; ROCHA et al, 2022; BORGES,

2016; COUTINHO et al, 2005), evitando o nascimento, mas também a sobrevivência de espécimes adultos através da clorose, em que as suas folhas não produzem clorofila suficiente, e posterior necrose e morte.

A substância tem perfil seletivo para ervas daninhas de folhas largas e gramíneas em diversificadas culturas agrícolas, mas principalmente as de abacaxi (SEVERI-AGUIAR et al., 2013), milho e cana-de-açúcar, para onde é mais indicada (COUTINHO et al, 2005).

1.2. Objetivo:

Esta revisão tem como objetivo explorar os riscos da ametrina para a saúde pública e ambiental, seus efeitos em seres vivos, sobretudo em relação às funções endócrinas, e seu potencial tóxico.

2. Fundamentação teórica:

Recentemente, tem-se verificado um rápido declínio da biodiversidade em muitos ecossistemas, e este fato tem sido associado a fatores de estresse ambiental, como a redução dos habitats, a poluição do ar e a alta produção de resíduos, entre eles os pesticidas (SANTOS et al, 2015).

Enquanto sua toxicidade e alta resistência são características que tornam a ametrina um bom herbicida, também são as características que a tornam uma das principais entre os poluentes químicos ambientais (SANTOS et al, 2015; LIN et al, 2018).

2.1. Contaminação dos leitos pluviais com a ametrina

A presença dessa substância é não raramente detectada no ambiente aquático, tanto superficiais quanto subterrâneos, por ser dificilmente absorvida pelo solo (ROCHA et al, 2022). A ametrina também representa um risco potencial para a saúde de organismos aquáticos. Estudos demonstraram sua toxicidade para peixes, crustáceos e moluscos, tornando sua presença em ambientes aquáticos alarmante, além de serem cumulativos, tanto por formar sedimentos na água, quanto por se perpetuar na microbiota aquática (ROCHA et al, 2022; LIN et al, 2018).

O herbicida foi detectado em rios fluindo na Austrália (WARNE; KING; SMITH, 2018; LIN et al, 2018), Brasil (SANTOS et al, 2015; ROCHA et al, 2022; JACOMINI et al, 2011; MACHADO et al, 2017), África (MSIBI et al, 2023), China (PAN et al, 2023; LI et al, 2023; ZHANG et al, 2021; CHEN et al, 2020), Costa Rica (ECHEVERRÍA-SÁENZ; SPÍNOLA-PARALLADA; SOTO, 2021), Espanha (CLAVER et al, 2006), e outros diversos países que não foram alvo de estudos analíticos.

Estudos realizados na Austrália demonstraram concentrações entre 0,11 e 2,3 ng/L, abaixo da dose letal da maioria das espécies do ecossistema, mas suficiente para reduzir a população de muitas delas (WARNE; KING; SMITH, 2018; SPILSBURY; WARNE; BACKHAUS, 2020). O herbicida foi considerado estável em pH normal de água doce, sendo que sua meia vida é de 20-100 dias (COUTINHO et al, 2005), e ainda mais estável no ambiente marinho sem contato com a luz, permanecendo por 419 ± 264 dias (WARNE; KING; SMITH, 2018).

2.2. Efeitos tóxicos para a saúde ambiental

Resíduos e metabólitos de ametrina são encontrados em frutas e vegetais (COUTINHO et al, 2005), como é o caso de tubérculos como a mandioca e o inhame (SANTOS et al, 2015), sendo mais uma evidência do acúmulo inerente da ametrina no solo. Além das plantas, há evidências da contaminação por ametrina em outras amostras, como os resíduos encontrados em forragem e leite de vaca (SANTOS et al, 2015).

Além da substância íntegra em diversos habitats e espécimes, os metabólitos de ametrina também foram encontrados e seus potenciais disruptores se manifestaram. A ametrina foi capaz de gerar dano celular e ao DNA de mamíferos (SANTOS et al, 2015), diminuindo o número de células de Leydig e a produção de espermatozóides e aumentando significativamente o peso corporal (DANTAS et al, 2015).

Nos vertebrados, o fígado é um dos principais órgãos atingidos pelos herbicidas triazínicos, como a ametrina, por efeitos deletérios nos hepatócitos de ratos. Nessas células, houve alterações na morfologia do fígado, gerando o aumento do volume dos hepatócitos, a diminuição do volume dos capilares sinusóides e aumento da veia central, além do prejuízo nas junções comunicantes e na homeostase hepática. A produção de espécies reativas de oxigênio em resposta à lesão favoreceu a fibrose hepática. Doses não letais causaram em cães e coelhos, hepatomegalia e efeitos hepato-degenerativos e inflamatórios (SANTOS et al, 2015).

Estudos conduzidos na China demonstraram a malformação das larvas de peixe por alterações na glicólise, transporte de nutrientes, síntese

de proteínas e nucleotídeos e formação de microtúbulos (LIN et al, 2018). Além disso, a substância também foi capaz de inibir as junções comunicantes, os ribossomos e a fosforilação oxidativa. A exposição sub-crônica dos peixes interferiu no cérebro, observando-se degradação das células de Purkinje, redução nos corpúsculos de Nissl e nas células granulares, e no rim, apresentando inchaço nas células do epitélio tubular, assim como necrose (SEVERI-AGUIAR et al., 2013).

Foram observadas quebras no cromossomo, causando disruptura na mitose celular. O aumento da atividade da enzima glutathione-S-transferase e a redução da atividade de enzimas antioxidantes, sugerem que sua ação genotóxica é devido ao estresse oxidativo. (SANTOS; MARTINEZ, 2012; POGRMIC-MAJKIC et al., 2012).

2.3. Efeitos tóxicos para o ser humano

A exposição crônica à maior parte dos EDCs pode resultar em infertilidade, disfunção erétil, abortos, teratogenicidade e neurotoxicidade (ROCHA et al, 2022).

No caso da ametrina, sua classificação como nível de toxicidade III (moderadamente tóxico) para ingestão oral (SANTOS et al, 2015; COUTINHO et al, 2005; MARCHI; MARCHI; GUIMARÃES, 2008) e sua acessibilidade fez com que o herbicida fosse um dos mais utilizados ao redor do mundo. No entanto, isso não a torna uma substância inofensiva para o homem.

Além da via oral, a ametrina também pode ser absorvida dermatologicamente e por inalação. O envenenamento inclui sintomas no

sistema digestório, como dores abdominais, diarreia e vômitos, assim como irritação das mucosas e erupções na pele (COUTINHO et al, 2005).

A interferência da ametrina na produção de testosterona pode vir a gerar impotência e inibir a diferenciação sexual. Os estudos sugerem que isso ocorre devido à diminuição das células Leydig.

Em adição aos efeitos estrogênicos e anti-androgênicos, estudos comparando ametrina e outras triazinas com grupo controle, demonstraram seu distinto poder adipogênico (DANTAS et al, 2015). Os mecanismos pelos quais o herbicida exerce seu efeito adipogênico ainda não são claros, mas sua interferência nos hormônios esteróides é uma das hipóteses (DARBRE, 2017). Assim como outros EDCs, a ametrina também se deposita no tecido adiposo, isso somado a seu efeito adipogênico gera um efeito cíclico, em que o acúmulo de ametrina aumenta o acúmulo de gordura, onde ainda mais ametrina se acumulará.

Associações entre o herbicida e a diabetes mellitus tipo II também foram demonstradas. A ametrina foi relacionada ao aumento da insulina em jejum, assim como do índice Homa (WEI et al, 2023; LIM et al, 2009).

Ademais, a ametrina tem efeito hepatotóxico e hepato degenerativo, que aumenta o déficit no metabolismo hepático e consecutivamente na excreção da substância, favorecendo seu acúmulo (JIN et al, 2014) e aumentando a presença de radicais livres e espécies reativas de oxigênio.

Outro sistema afetado pela ametrina é o imunológico, onde um estudo em células humanas demonstrou que há dano ao DNA dos linfócitos (CALDERÓN-SEGURA et al, 2007), assim como nos eritrócitos da medula óssea (SANTOS et al, 2015), podendo causar diminuição da hemoglobina e consequente anemia.

Em casos mais extremos, em que o indivíduo tem contato com quantidades exageradas da substância, a intoxicação pode ser fatal. A ingestão da forma comercial desse herbicida (Gesapax 25% ametrina) levou uma mulher de 70 anos a óbito. A ametrina foi encontrada em seu conteúdo estomacal, assim como em seu sangue, coração, pulmão, fígado, rim, urina e lobo frontal. A falta de outras lesões notáveis ou alterações morfológicas, além da elevada concentração de gesapax em seu conteúdo estomacal sugerem fortemente que a substância foi administrada por via oral (TAKAYASU et al, 2010).

2.4. Limitação dos dados

A quantidade de estudos sobre os efeitos da ametrina *in vivo* hoje é limitada, ainda mais em humanos. Enquanto outras triazinas, como a atrazina e a simazina, dispõem de quantidade muito superior de ensaios sobre seu efeito *in vivo*, somente nos últimos anos, a ametrina vem tomando mais destaque.

Apesar de já termos sido capazes de demonstrar algumas das características disruptoras da ametrina, sua semelhança com outras triazinas sugere que seus efeitos devem extrapolar os já comprovados.

Os estudos focados na ametrina demonstram efeitos clínicos próximos aos das demais triazinas e a semelhança química-molecular das substâncias sugere que seus mecanismos de ação são similares, ou mesmo idênticos (DANTAS et al, 2015; SEVERI-AGUIAR1 et al, 2014). Isso leva a crer que os resultados sobre os efeitos disruptivos da ametrina serão aproximados aos do restante de sua família, dando uma perspectiva do que se esperar das

descobertas futuras (BORGES, 2016; COUTINHO et al, 2005; SEVERI-AGUIAR et al, 2014). Da mesma forma, estudos com outros mamíferos projetam o que esperar dos efeitos da ametrina no homem.

No entanto, é importante frisar que os resultados embasados em outras triazinas e outros mamíferos são hipotéticos e carecem de confirmação.

2.5. ANVISA e o uso da ametrina

A ANVISA dispõe de diversos textos sobre o registro e a regulamentação de pesticidas. A RDC N° 294/2019 dispõe sobre os critérios para avaliação, classificação e comparação da ação toxicológica de pesticidas, além de fornecer outras providências.

A LEI N° 14.785/2023 dispõe sobre a pesquisa e experimentação, assim como regula a industrialização (produção, a embalagem, a rotulagem, o transporte, o armazenamento), a comercialização (incluindo importação e exportação), a utilização, o destino final dos resíduos e das embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de pesticidas e produtos relacionados.

A LEI N° 14.785/2023 também expõe as penalidades para o descumprimento dessas normas, que abrangem desde multa, até interdição definitiva do estabelecimento e destruição dos vegetais, entre outras medidas.

A monografia A11, da ametrina, institui a Ingestão Diária Aceitável (IDA) em 0,009 mg/kg p.c., em consonância com a EPA e o limite máximo de

contaminante (N-nitrosamina) em 0,5 ppm, além do limite máximo de resíduo para diferentes culturas.

Culturas	Modalidade de Emprego (Aplicação)	LMR (mg/kg)	Intervalo de Segurança
Abacaxi	Pré/Pós-emergência	0,02	83 dias
Algodão	Pré/Pós-emergência	0,05	30 dias
Banana	Pré/Pós-emergência	0,07	32 dias
Café	Pré/Pós-emergência	0,05	44 dias
Cana-de-açúcar	Pré/Pós-emergência	0,05	(1)
Citros	Pré/Pós-emergência	0,02	44 dias
Mandioca	Pré/Pós-emergência	0,05	116 dias
	Pré-emergência		(1)
Milho	Pré/Pós-emergência	0,04	(1)
Plantas ornamentais*	Pré/Pós-emergência		UNA
Soja	Pré-emergência	0,01	(1)
Uva	Pré/Pós-emergência	0,02	53 dias

Tabela 1

Fonte: ANVISA, monografia A11 - AMETRINA

LMR = Limite Máximo de Resíduo

UNA = Uso Não Alimentar

(1) Intervalo de segurança não determinado devido à modalidade de emprego

2.6. A busca por alternativas

O uso de herbicidas é essencial no mundo atual, em que a agricultura ainda é a principal atividade para a subsistência humana, estando presente em todas as culturas. A demanda por alimento é cada vez maior e os herbicidas são usados para aumentar a produtividade (BORGES, 2016), já que as ervas daninhas prejudicam a produção ao competir com os produtos agrícolas pelos nutrientes e espaço, diminuindo a quantidade e/ou a qualidade dos produtos. Por isso, a ametrina se encontra tão presente no meio ambiente.

Idealmente, para a resolução definitiva do problema, químicos não seriam necessários em plantações ou em outros nichos comerciais, porém

diferente de outros tipos de pesticidas, como os fungicidas e os inseticidas, que tiveram sua utilização reduzida em certo nível graças ao desenvolvimento de transgênicos (VALOIS, 2001), ainda não existe um plano concreto para os herbicidas.

Por mais que exista uma busca pela redução do uso de pesticidas ou pela substituição por produtos menos prejudiciais e pela conscientização dos donos de terra sobre os riscos das substâncias (SANTOS et al, 2015), uma solução para o uso de herbicidas seria algo caro e conseqüentemente com baixa ou lenta adesão. A alternativa para isso é a busca pela redução dos resíduos na natureza. Estudos sobre a degradação da molécula estão surgindo com mais frequência. Tais estudos demonstram que a degradação dos poluentes no ambiente ocorre através de processos independentes de organismos vivos, mas também através dos realizados por eles (ROCHA et al, 2022).

Alguns estudos, que simularam a interação de alguns herbicidas com a luz solar, que incide diariamente no meio, relataram a ocorrência de fotólise. Interações com hidroxilas e matéria orgânica potencializam a reação, assim como com oxigênio, porém com menor intensidade.

O co-metabolismo aeróbio-anaeróbio foi capaz de remover completamente a ametrina dentro de 50 dias. Os resultados deste estudo mostram a viabilidade do tratamento aeróbio-anaeróbio devido à fácil operação, acessibilidade econômica e alta eficiência que o método apresenta (MAHESH; MANU, 2019).

Entre os microrganismos degradadores de triazinas, pode-se destacar, *Rhodococcus* spp., *Ralstonia* sp., *Clavibacter* sp., *Pseudomonas* spp., *Agrobacterium* sp. e *Streptomyces* sp. (COUTINHO et al, 2005).

3. Conclusão

Apesar da crescente preocupação com os temas envolvendo EDCs, algumas dessas substâncias, por mais que reportadamente danosas, ainda se mantêm em uso devido ao seu importante papel socioeconômico. Por isso, mesmo com todo o conhecimento adquirido sobre os perigos dos herbicidas e a diminuição do uso em algumas culturas, não há perspectiva de aposentá-los por completo.

Entender como esses herbicidas interagem com os seres vivos levará ao desenvolvimento de novas maneiras de driblar seus efeitos nocivos, assim como a uma regulamentação mais apropriada do uso dessas substâncias.

Enquanto isso, a pesquisa e desenvolvimento de métodos biodegradáveis e menos tóxicos são essenciais para garantir a segurança alimentar e a preservação do meio ambiente.

Referências

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Monografia: A11 - Ametrina**, 2024.

ASONGALEM, E. A.; AKINTONWA, A. Embryotoxic Effects of Oral Ametryn Exposure in Pregnant Rats. **Environmental Contamination and Toxicology**, Lagos, 1996.

BARREA, Luigi. et al. Gestational obesity: An unconventional endocrine disruptor for the fetus. **Biochemical Pharmacology**, Itália, 2022.

p.1-4

BESZTERDA, Monika; FRAŃSKI, Rafał. Endocrine disruptor compounds in environment: As a danger for children health. **Pediatric Endocrinology Diabetes and Metabolism**, Poznań, 2018. p.88-90.

BORGES, Rodrigo Barbosa. **Otimização das condições de extração e análise de herbicidas triazínicos com o emprego de cartuchos de extração em fase sólida (SPE) à base de monólitos poliméricos**, 2016. Trabalho de conclusão de curso (licenciatura em Química) - Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás, Câmpus Inhumas, 2016.

BRAY, Leslie D. et al. Dietary Exposure Assessment of the Triazine Herbicides. Carolina do Norte.

CALDERÓN-SEGURA, María Elena. et al. Metabolic activation of herbicide products by *Vicia faba* detected in human peripheral lymphocytes using alkaline single cell gel electrophoresis. **ScienceDirect**, México, 2007. p.1143-1147.

CHEN, Chong. et al. Ecological risk assessment of current-use pesticides in an aquatic system of Shanghai, China. **Chemosphere**, Shanghai, 2020.

CLAVER, Ana. et al. Study of the presence of pesticides in surface waters in the Ebro river basin (Spain). **Chemosphere**, Zaragoza, 2006. p.1437-1439.

COUTINHO, Cláudia F.B. et al. Pesticidas: mecanismo de ação, degradação e toxidez. **Pesticidas: r.ecotoxicol. e meio ambiente**, Curitiba, v. 15, 2005. p. 68.

DAAM, Michiel A. et al. Lethal toxicity of the herbicides acetochlor, ametryn, glyphosate and metribuzin to tropical frog larvae. **Ecotoxicology**, São Paulo, 2019.

DANTAS, T.A. et al. Leydig cell number and sperm production decrease induced by chronic ametryn exposure: a negative impact on animal reproductive health. **Environ Sci Pollut Res Int**, Brasil, 2015. p. 8527-8534.

DARBRE, Philippa D. Endocrine Disruptors and Obesity. **Current Obesity Reports**, Reino Unido, 2017. p.18-24.

ECHEVERRÍA-SÁENZ, Silvia; SPÍNOLA-PARALLADA, Manuel; SOTO, Ana Cristina. Pesticides Burden in Neotropical Rivers: Costa Rica as a Case Study. **Molecules**, Costa Rica, 2021. p.1-4.

ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Endocrine Disruptor Screening and Testing Advisory Committee (EDSTAC) Final Report. EPA, 2021. Disponível em: <https://www.epa.gov/endocrine-disruption/endocrine-disruptor-screening-and-testing-advisory-committee-edstac-final>. Acesso em: 31 maio 2024.

FUHRMANA, Vivian Futran Fuhrmana; TAL, Alon; ARNON, Shai. Why endocrine disrupting chemicals (EDCs) challenge traditional risk assessment and how to respond. **Journal of Hazardous Materials**, Israel, 2014. p. 590-595.

HEINDEL, Jerrold J.; NEWBOLD, Retha; SCHUG, Thaddeus T. Endocrine Disruptors and Obesity. **Nature Reviews: Endocrinology**, Estados Unidos da América, 2015. p. 653-656.

HOTCHKISS, Andrew K. et al. Fifteen Years after “Wingspread”—Environmental Endocrine Disruptors and Human and Wildlife Health: Where We are Today and Where We Need to Go. **Toxicological Science**, Carolina do Norte, 2008. p. 235-236.

JACOMINI, Analu Egydio. et al. Assessment of ametryn contamination in river water, river sediment, and mollusk bivalves in São Paulo state, Brazil. **Arch Environ Contam Toxicol**, Ribeirão Preto, 2011.

JIN, Yuanxiang. et al. Exposure of mice to atrazine and its metabolite diaminochlorotriazine elicits oxidative stress and endocrine disruption. **ScienceDirect**, China, 2014.

KOPP, Renate. et al. Exposure to endocrine disrupting chemicals perturbs lipid metabolism and circadian rhythms. **ScienceDirect**, Alemanha, 2017.

LAABS, Volker. et al. Pesticides in surface water, sediment, and rainfall of the northeastern Pantanal basin, Brazil. **J Environ Qual**, Alemanha, 2002.

LEI Nº 14.785/2023

LI, Yilin. et al. Pollution characteristics, ecological and health risks of herbicides in a drinking water source and its inflowing rivers in North China. **Environmental Pollution**, China, 2023. p. 1-2.

LIM, Soo. et al. Chronic Exposure to the Herbicide, Atrazine, Causes Mitochondrial Dysfunction and Insulin Resistance. **Plos one**, Coréia do Sul, 2009. p.1-6.

LIN, Heng-Dao. et al. Proteomic analysis of ametryn toxicity in zebrafish embryos. **Wiley Environmental Toxicology**, Taiwan, 2018. p.579-582.

MACHADO, Carolina S. et al. Health risks of environmental exposure to metals and herbicides in the Pardo River, Brazil. **Environ Sci Pollut Res Int**, São Paulo, 2017. p.1-2.

MAHESH, Gajanuru Basappa; MANU, Basavaraju. Removal of ametryn and organic matter from wastewater using sequential anaerobic-aerobic batch reactor: A performance evaluation study. **Journal of Environmental Management**, Índia, 2019. p.1-2.

MARCHI, Giuliano; MARCHI, Edilene Carvalho Santos; GUIMARÃES, Tadeu Gracioli. Herbicidas: mecanismos de ação e uso. **Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária**, Planaltina, 2008. p. 18-21.

MERCURIO, Philip. et al. Contribution of transformation products towards the total herbicide toxicity to tropical marine organisms. **Scientific Reports**, Queensland, 2018.

MSIBI, Sithembiso Sifiso. et al. Impacts of Agricultural Pesticide Contamination: An Integrated Risk Assessment of Rural Communities of Eswatini. **Toxics**, Taiwan, 2023. p.1-4.

MURRO, Isanna. et al. Endocrine Disruptors and Obesity: An Overview.

Bentham Science, Itália, 2022. p. 798-801.

NEWBOLD, Retha R. et al. Developmental exposure to endocrine disruptors and the obesity epidemic. **ScienceDirect**, Estados Unidos da América, 2007. p. 290-293.

ORMAD, M.P. et al. Pesticides removal in the process of drinking water production. **Chemosphere**, Zaragoza, 2008. p.97-99.

PAN, Xinyun; XU, Li; HE, Zhenyu; WAN, Yanjian. Occurrence, fate, seasonal variability, and risk assessment of twelve triazine herbicides and eight related derivatives in source, treated, and tap water of Wuhan, Central China. **Chemosphere**, República Popular da China, 2023.

POGRMIC-MAJKIC, Kristina. et al. Atrazine effects on antioxidant status and xenobiotic metabolizing enzymes after oral administration in peripubertal male rat. **SciVerse ScienceDirect**, Sérvia, 2012.

RDC N° 294/2019

REGNIER, Shane M.; SARGIS, Robert M. Sargis. Adipocytes under assault: environmental disruption of adipose physiology. **Biochimica et Biophysica Acta**, Chicago, 2013. p.520-522.

ROCHA, Carolina Mendes. et al. Environmental photochemical fate of pesticides ametryn and imidacloprid in surface water (Paranapanema River, São Paulo, Brazil). **Environmental Science and Pollution Research Institute**. São Paulo, 2022, p. 42290-42291.

SANTOS, Thais G.; MARTINEZ, Cláudia B.R. Atrazine promotes biochemical changes and DNA damage in a Neotropical fish species. **Chemosphere**, Paraná, 2012. p.1118-1119.

SANTOS, Tamires. et al. Toxicological evaluation of ametryn effects in Wistar rats. **Experimental and Toxicologic Pathology**. São Paulo, 2015, p.1-8

SEVERI-AGUIAR, G.D.C. et al. Action Mode of Triazines and Toxic Effects on Vertebrates. **Nova Science**, São Paulo, 2014. p.133-143.

TAKAYASU, Tatunori. et al. Postmortem distribution of ametryn in the blood and organ tissues of an herbicide-poisoning victim. **Journal of Analytical Toxicology**, Vol. 34. Japão, 2010, p. 287-288.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **EPA's Endocrine Disruptor Screening Program Has Made Limited Progress in Assessing Pesticides**, USEPA, 2011. p. 1

VALOIS, Afonso Celso Candeira. Importância dos Transgênicos para a Agricultura. **Cadernos de Ciência & Tecnologia**, Brasília, v.18, 2001. p.27-36.

WARNE, Michael St.J.; KING, Olivia; SMITH, Rachael A. Ecotoxicity thresholds for ametryn, diuron, hexazinone and simazine in fresh and marine waters. **Environmental Science and Pollution Research Institute**, Austrália, 2018, p. 1-6.]

WEI, Dandan. et al. Exposure to herbicides mixtures in relation to type 2 diabetes mellitus among Chinese rural population: Results from different

statistical models. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, China, 2023.
p.1-7.

ZHANG, Ruohan. et al. Occurrence and ecological risks of 156 pharmaceuticals and 296 pesticides in seawater from mariculture areas of Northeast China. **Science of the Total Environment**, Dalian, 2021.

2020. Risk Assessment of Pesticide Mixtures in Australian Rivers Discharging to the Great Barrier Reef. **Environmental Science & Technology**, Estados Unidos da América, 2020.