



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO AGRÁRIO
Núcleo de Estudos Agrários e Desenvolvimento Rural – NEAD
SBN, Quadra 01, Bloco F, Lote 30 – 11º andar - Ed. Palácio da Agricultura.
Asa Norte - Brasília - DF - CEP: 70.040-908
Telefone: (61) 2020-0170 / 2020-0168

OFÍCIO Nº 90/2014/NEAD - MDA

Brasília, 24 de março de 2014.

Ao Senhor

[Dirceu Brás Aparecido Barbano](#)

Diretor Presidente

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

SIA, Trecho 5, Área Especial 57,

Lote 200 – Bloco D – subsolo

CEP 71205-050

Brasília, DF

Assunto: Reavaliação Toxicológica dos agrotóxicos a base de 2,4-Diclorofenoxiacético (2,4-D).

Prezado Senhor,

Tendo em vista **(1)** a Recomendação nº 60/2013/MPF/PR/DF do Ministério Público Federal (MPF), direcionada à Presidência da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio), recomendando aguardo da reavaliação toxicológica dos agrotóxicos a base de 2,4-Diclorofenoxiacético (2,4-D) antes de deliberar sobre a liberação comercial de sementes de soja e de milho geneticamente modificadas que apresentam tolerância ao agrotóxico 2,4-D, **(2)** a Recomendação nº 59/2013/MPF/PR/DF do MPF/PR/DF direcionada à ANVISA para que inicie e conclua a reavaliação toxicológica do herbicida 2,4-D, no prazo de 180 (cento e oitenta) dias, bem como **(3)** o impacto dessa reavaliação na liberação comercial de plantas transgênicas, em especial soja e milho geneticamente modificadas, para tolerar altas doses de agrotóxicos a base de 2,4-D sem desencadear um efeito letal nessas plantas, embora destinadas à alimentação humana e animal, o Grupo de Estudo em Agrobiodiversidade (GEA) – coordenado pelo Núcleo de Estudos e Desenvolvimento Rural (NEAD) do Ministério do Desenvolvimento Agrário (MDA) – em conjunto com organizações da sociedade civil referenciadas abaixo vêm, manifestar seu apoio à reavaliação toxicológica dos agrotóxicos a base de 2,4-Diclorofenoxiacético (2,4-D) a ser emitida por essa Agência.

Para isto, solicita-se que Anvisa leve em consideração as informações técnicas e as recomendações contidas no parecer em anexo intitulado “**Parecer Técnico sobre**

riscos para a saúde humana e animal associados ao uso de herbicidas à base de 2,4-D em plantas convencionais e transgênicas Tolerantes a Herbicidas”, elaborado à pedido do GEA.

Em complemento, considera-se importante que a Anvisa leve em consideração a Nota Técnica elaborada por Pignati & Lima (2013), além das informações apresentadas durante Audiência Pública referente às plantas tolerantes ao 2,4-D, organizada pelo Ministério Público Federal em 12 dezembro de 2013, com destaque especial àquelas expostas pela Dr^a. Karen Friedrich (Fiocruz).

Por fim, ressalta-se a importância da inclusão do glifosato, do glufosinato de amônio e do 2,4-D no monitoramento de resíduos por meio do Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos - PARA, bem como a inclusão da soja e do milho na lista de alimentos a serem analisados.

João Guilherme Vogado Abrahão
Coordenador do GEA
Diretor Interino do NEAD

Relação de entidades que manifestaram apoio à Parecer Técnico (Anexo I):

1. Associação Brasileira de Agroecologia (ABA),
2. Agricultura Familiar e Agroecologia (AS-PTA),
3. Conselho Federal de Nutricionistas (CFN),
4. Associação Gaúcha de Proteção ao Ambiente Natural (AGAPAN),
5. Movimento Ciência Cidadã (MCC),
6. Instituto Nacional do Câncer (INCA),
7. Centro Ecológico IPÊ,
8. Terra de Direitos (TDD),
9. Assembleia Permanente de Entidades em Defesa do Meio Ambiente (APEDEMA/RS),
10. Instituto Biorregional do Cerrado (IBC),
11. Instituto Oca Brasil,
12. Núcleo de Cultura e Extensão da ESALQ (NACE-PTECA/ESALQ-USP),
13. Rede Agroecologia da Unicamp,
14. Fórum Brasileiro de Soberania e Segurança Alimentar e Nutricional (FBSSAN),
15. Federação de Órgãos para Assistência Social e Educacional (FASE),
16. Núcleo Trabalho, Meio Ambiente e Saúde para a Sustentabilidade (Núcleo Tramas/UFC),
17. Associação Brasileira de Saúde Coletiva (Abrasco),
18. Coordenação do Fórum Nacional de Combate aos impactos dos Agrotóxicos,
19. Fórum Estadual de Combate aos Impactos dos Agrotóxicos (Fecia/RJ),
20. Articulação Nacional de Agroecologia (ANA),
21. Centro de Desenvolvimento Agroecológico Sabiá (Centro Sabiá),
22. Rede Ecovida de Agroecologia,
23. Associação amigos das Águas (AMA),
24. Instituto do Cerrado,
25. Movimento dos trabalhadores Rurais Sem Terra (MST),
26. Confederação das Cooperativas de Reforma Agrária do Brasil (CONCRAB),
27. Instituto André Voisin,

28. Centro de Estudos do Trabalho, Ambiente e Saúde da UNESP (CETAS/UNESP),
29. Associação Agroecológica TIJUPÁ,
30. Centro de Apoio a Projetos de Ação Comunitária (CEAPC/PA),
31. Comissão Pastoral da Terra (CPT),
32. Movimentos dos Pequenos Agricultores (MPA Brasil),
33. Associação Nacional de Agricultura Camponesa (ANAC),
34. Cooperativa Mista de Produção e Comercialização Camponesa do Rio Grande do Sul Ltda. (CPC/RS),
35. Associação para o Desenvolvimento da Agroecologia (AOPA),
36. Associação Paraense de Apoio a Comunidades Carentes (APACC),
37. Grupo de Pesquisa e Extensão em Sistemas Agroflorestais do Acre (PESACRE),
38. Rede Cerrado,
39. Central do Cerrado,
40. Movimento de Mulheres do Norte Paraense (MMNEPA),
41. Fórum Mudanças Climáticas e Justiça Social (FMCJS),
42. Conselho Indigenista Missionário (Cimi),
43. Centro de Estudos e Pesquisas para o Desenvolvimento do Extremo Sul (CEPEDES),
44. Central Única dos Trabalhadores (CUT),
45. Federação dos Trabalhadores na Agricultura Familiar (Fetraf),
46. Centro de Estudos do Cerrado da Chapada dos Veadeiros (Centro UnB Cerrado),
47. 4ª Conferência Nacional de Segurança Alimentar e Nutricional (CNSAN),
48. Centro Brasileiro de Estudos de Saúde (CEBES),
49. Instituto de Defesa do Consumidor (IDEC),
50. Movimento das Mulheres Camponesas (MMC).

ANEXO 1 - Parecer Técnico¹ sobre riscos para a saúde humana e animal associados ao uso de herbicidas à base de 2,4-D em plantas convencionais e transgênicas Tolerantes a Herbicidas (TH)

Histórico e posicionamento internacional

O ácido 2,4-Diclorofenoxiacético (2,4-D) foi o primeiro herbicida seletivo descoberto para o controle de plantas espontâneas latifoliadas (folhas largas) anuais. É um Regulador de Crescimento Vegetal, já que substitui um hormônio natural das plantas, a auxina. Mas ao contrário da substância natural, o 2,4-D acumula-se em grande quantidade nos tecidos vegetais², ao invés de oscilar em funções dos ciclos hormonais da planta. Isto gera um crescimento celular exagerado, causando a morte da planta quando seu sistema de transporte molecular encontra-se bloqueado e destruído.

Associado ao 2,4,5-T³, constitui o Agente Laranja, potente herbicida usado durante a guerra do Vietnã para facilitar a penetração do exército americano nas florestas daquele país. Apesar de a indústria atribuir ao 2,4,5-T a maior parte dos problemas de malformações fetais causadas pelo 2,4-D, isto não é consenso na comunidade científica, pois vários estudos recentes permitem considerar o 2,4-D como um agrotóxico que apresenta também riscos graves e irreversíveis para a saúde humana.

Nesses últimos anos, os herbicidas à base de 2,4-D sofreram reduções de diversos usos em várias regiões do mundo. O herbicida é totalmente proibido na Dinamarca, na Suécia e na Noruega (desde 1997). Mais recentemente, vários estados do Canadá (Quebec, desde 2006, Newfoundland e Labrador, e Nova Scotia) criaram leis contra seu uso em ambientes públicos (Bachand & Gue, 2011). O herbicida é também proibido em várias províncias da África do Sul (ACB, 2012), bem como em vários municípios dos estados de Santa Catarina e do Rio Grande do Sul⁴, no Brasil. Na Austrália, o Pesticides and Veterinary Medicines Authority – APVMA cancelou o registro dos herbicidas 2,4-D do tipo HVE (éster altamente volátil) pelo fato de eles representarem riscos inaceitáveis para o meio ambiente⁵.

Na União Europeia (UE), o estatuto do 2,4-D está ameaçado por causa das suas potencialidades de desregulador endócrino. De fato, o novo Regulamento CE 1107/2009 referente à autorização de comercialização de agrotóxicos, em vigor desde 2011, prevê a proibição de uso de alguns produtos por meio da definição de “critérios de exclusão”. Substâncias que possuem efeitos comprovados de desregulação endócrina, com impactos negativos à saúde humana, poderão então ser excluídas do mercado. Mas para a medida entrar em vigor, ainda falta a Comissão Europeia adotar uma definição de Desregulador Endócrino, inicialmente previsto para o final do ano 2013. Entretanto, a CE decidiu atrasar o processo e lançou nova consulta pública sobre o tema dos desreguladores endócrinos sob o motivo de a EFSA considerar não haver consenso internacional sobre seus efeitos em baixa dose. Essa decisão está em contradição com a

¹ Parecer elaborado por Gilles Ferment, biólogo, pesquisador independente, membro do GEA.

² Por ser altamente sistêmico, o 2,4-D é transportado na planta inteira, sendo acumulado preferencialmente nos tecidos em crescimento das raízes.

³ Ácido 2,4,5 – Triclorofenoxiacético.

⁴ Poder Judiciário de Santa Catarina, 29/06/2010.

⁵ Disponível em http://www.apvma.gov.au/products/review/current/2_4_d.php, Acessado em 17/02/2014.

vontade de Parlamento Europeu, que adotou o Relatório Westlund⁶ em março de 2013, que exige a redução da exposição da população aos desreguladores endócrinos e uma revisão da estratégia europeia sobre medidas preventivas para o tema.

Já a Agência de Proteção Ambiental dos EUA renovou recentemente sua autorização de comercialização no território nacional, apesar da contestação do Conselho de Defesa dos Recursos Naturais, que solicitava ao Governo o banimento do herbicida (NRDC, 2012). Por outro lado, o Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA) decidiu submeter a estudos mais rigorosos as sementes transgênicas resistentes ao herbicida 2,4-D, de elevada toxicidade. A decisão veio do entendimento de que a liberação dessas sementes “pode afetar significativamente a qualidade do ambiente humano”⁷.

1) Riscos para a saúde humana dos herbicidas a base de 2,4-D

De um ponto de vista regulatório, e segundo as informações fornecidas na base de dados do Pesticide Action Network (Kegley *et al.*, 2013), o 2,4-D apresenta toxicidade aguda moderada, é potencialmente cancerígeno e suspeito de causar alterações endócrinas. Por outro lado, não é classificado como inibidor de colinesterase e nem como sendo tóxico para o sistema reprodutivo. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) classificou o 2,4-D como Extremamente Tóxico (Classe I) para a saúde.

a) Perturbações endocrinológicas

O conceito de desregulador endócrino está em permanente evolução e ainda não há definição totalmente aceita pelas comunidades científica e reguladora. Entretanto, o tema ganhou peso na cena internacional com a Declaração de Berlaymont⁸, de maio de 2013, assinada por mais de 100 pesquisadores especialistas no assunto, que ressaltam a urgência de se adequar os processos de avaliação do risco na União Europeia para fornecer subsídios à tomada de decisão sobre os impactos negativos de inúmeras substâncias químicas que desregulam o sistema endócrino (bisfenol, agrotóxicos e solventes, entre outros). No Brasil, vários autores já manifestaram preocupações em relação aos impactos dessas substâncias sobre a saúde pública (Meyer *et al.*, 1999; Waissmann, 2002; Friedrich, 2013).

De fato, um desregulador endócrino não resulta num impacto direto na morte celular e, portanto, não apresenta toxicidade aguda. Entretanto, ele causa mudanças nos processos fisiológicos e de comunicação celular, podendo gerar situações de risco a saúde extremamente diversos e graves. Um desregulador endócrino potencial é, por exemplo, “uma substância ou uma mistura externa que impregna no meio ambiente e nos organismos animais e humanos, com a capacidade de interferir na produção, no metabolismo, no transporte ou nos efeitos dos hormônios” (Benachour *et al.*, 2012). A dose, o tempo e mesmo o período de exposição são fatores importantes a serem

⁶ Relatório disponível em <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//NONSGML+REPORT+A7-2013-0027+0+DOC+PDF+V0//EN>. Acessado em 14/02/14.

⁷ Environmental review to delay two engineered crops. New York Times, 10/05/2013. Disponível em http://www.nytimes.com/2013/05/11/business/energy-environment/environmental-review-to-delay-two-engineered-crops.html?_r=0, acessado em 17/02/2014.

⁸ Documento disponível em http://www.brunel.ac.uk/_data/assets/pdf_file/0005/300200/The_Berlaymont_Declaration_on_Endocrin_e_Disrupters.pdf. Acessado em 14/02/14.

considerados para avaliar seus possíveis impactos na saúde. Mas a quantidade da substância em si não fornece muitas informações, já que quantidades negligenciáveis do produto atuando durante vários meses ou anos podem causar mais perturbações do que uma simples exposição em dose alta. Cabe salientar que interferências em rotas biológicas geradas por perturbações endócrinas podem causar danos sérios e irreversíveis à saúde humana durante o desenvolvimento fetal e infantil, inclusive por efeitos transgeracionais⁹.

Nesse sentido, e refletindo sobre o potencial teratogênico de algumas substâncias químicas, o relatório do Instituto Nacional de Saúde Pública do Quebec (Canadá) (Samuel & St-Laurent, 2006) reconhece que “uma gama de agentes químicos, incluindo herbicidas usados nos gramados (ex: 2,4-D, dicamba, MCPP) foram associados a tais efeitos, usando doses que eram consideradas sem consequências nefastas sobre a saúde humana, porque são equivalentes às doses de referência (Greenlee *et al.*, 2004)”.

Na literatura científica, um grande número de pesquisas aponta o 2,4-D como sendo desregulador endócrino, já que este afeta vários processos hormonais e hormônio-dependentes, com efeitos estrogênicos (Ghandi *et al.*, 2000; Kanyama *et al.*, 2005), androgênicos (Kobal *et al.*, 2000; Kim *et al.*, 2005) e anti-tiróide (Van den Berg *et al.*, 1991; Florsheim & Velcoff, 1962). Bortolozzi *et al.* (2004) observaram disfunções dos neurotransmissores e neurohormônios dopamina e serotonina em cérebros de ratos quando expostos ao 2,4-D. Em peixes expostos ao 2,4-D durante sete dias, Xie *et al.* (2005) observaram aumento significativo dos níveis de vitellogenina no plasma (considerado como marcador molecular para perturbações endócrinas), em comparação aos controles. Além disto, o estudo de Sturtz *et al.* (2010) mostrou que o 2,4-D afeta o processo de síntese da progesterona, hormônio central nos processos biológicos do ciclo menstrual em fêmeas, e da prolactina, que está envolvida no processo de lactação. Sturtz *et al.* (2008) revelaram ainda que o 2,4-D inibe o processo de amamentação em ratos fêmeas alimentadas com uma dieta incluindo pequenas doses do herbicida. Consequentemente, a progênie sofre perda de peso (Sturtz *et al.*, 2010). Testes realizados numa linha de células humanas hepáticas HepG2 *in vitro* expostas a concentrações baixas de um produto comercial à base de sal de 2,4-D demonstraram uma alteração da expressão de vários genes associados, entre outras funções biológicas, à resposta imunitária, à resposta ao estresse, ao ciclo celular e à reparação do DNA (Bharadwaj *et al.*, 2005).

Em populações humanas, um estudo revelou uma correlação entre a exposição ao 2,4-D e as concentrações de alguns hormônios envolvidos nos processos reprodutivos (Hormônio Luteinizante, em especial), sugerindo efeitos endócrinos do agrotóxico (Garry *et al.*, 2001).

b) Genotoxicidade, toxicidade do sistema reprodutivo e cancerogenicidade

Ainda é difícil determinar com precisão os vários modos de ação das substâncias desreguladores endócrinas, bem como de verificar se estes podem ocorrer simultaneamente. Os principais efeitos dos desreguladores endócrinos são androgênico-ou estrogênico-dependentes. Os receptores das membranas ou dos núcleos celulares, as proteínas de transporte, mas também as enzimas esteroidogênicas (que permitem a

⁹ Um exemplo “clássico” de efeitos transgeracionais gerados por desreguladores endócrinos diz respeito ao DES (dietilstilboestrol) que, quando tomado por mulheres grávidas, foi responsável pelo desenvolvimento de cânceres da vagina nas filhas após a puberdade (Brackbill & Berendes, 1978, citado em Benachour *et al.*, 2012).

síntese de hormônios esteroides) são potencialmente alvos de xenobióticos. Além disto, enzimas podem metabolizar essas substâncias em elementos capazes de ativar a transcrição de receptores (em fatores de crescimento, estrogênicos ou androgênicos), ou alterar outras rotas biológicas capazes de modificar a expressão de genes, inclusive aqueles implicados em câncer (oncogenes), por exemplo. Um xenobiótico com atividade de desregulação endócrina pode também se fixar diretamente no DNA ou modificar sua estrutura química por meio de efeitos epigenéticos, conduzindo a efeitos genotóxicos. Nesse sentido, os efeitos observados nos campos da genotoxicidade, da toxicidade do sistema reprodutivo e da cancerogenicidade de determinada substância química podem estar resultantes da ação de um desregulador endócrino.

Nesse contexto, alguns estudos constataram perturbações nas funções reprodutivas ligadas a alterações genéticas em células ovarianas de hamster (Gonzalez et al., 2005) e em células testiculares (Madrigal-Budhaidar *et al.*, 2001) quando expostas ao 2,4-D, durante a fase adulta. Lerda & Rizzi (1991) já tinham observado aumentos nos níveis de asthenospermia, necrospermia, e teratospermia em trabalhadores rurais que aplicaram 2,4-D. Mais recentemente, Mosinger *et al.* (2013), estudando os efeitos do tratamento antilipídico à base de clofibrate¹⁰, concluíram que um baixo nível de clorofenoxy pode causar necrospermia e ter impactos negativos sobre a fertilidade humana em machos.

Os herbicidas à base de 2,4-D foram também apontados por induzir efeitos genotóxicos. Arias (2003) os observou por meio de trocas entre cromátides irmãs (envolvidas em processos de reparação de DNA e então ligadas à formação de tumores em caso de disfunção destas) em embriões de frangos. Korte & Jalal (1982) e Holland *et al.* (2002) observaram genotoxicidade do 2,4-D *in vitro*. Vários estudos publicados na literatura científica apontam também o caractere teratogênico do 2,4-D (Schardein, 1993, citado em Schreinemachers, 2003), este gerando defeitos físicos nos fetos de ratos (Fofana *et al.*, 2000; Chernoff *et al.*, 1990).

Alguns estudos epidemiológicos, realizados em populações humanas expostas no longo prazo aos herbicidas clorofenoxy, dentro os quais o 2,4-D, indicam também maiores taxas de problemas graves de saúde em relação ao resto da população. Schreinemachers (2003), por exemplo, conduziu um estudo epidemiológico em quatro estados produtores de trigo dos EUA (Montana, Minnesota, Dakota do Sul e Dakota do Norte), onde 85 % das lavouras da gramínea são tratadas com herbicidas clorofenoxy. O autor observou então maiores riscos para as populações que moram em grandes regiões produtoras de trigo em desenvolver malformações fetais que afetam os sistemas circulatório e respiratório, em relação às populações que moram em áreas poucas produtoras. Anotou também que as crianças concebidas no momento da aplicação dos herbicidas (abril-junho) desenvolveram significativamente mais malformações fetais de que o normal. Além disto, Schreinemachers (2000) já tinha observado uma correlação entre as taxas de mortalidades por câncer (em especial câncer da próstata) dos moradores desses estados, e a área cultivada com trigo. Em paralelo, Arbuckle *et al.* (2001) observaram em mulheres grávidas do Ontário (EUA) que o risco de abortos precoces (antes da 12^a semana) era moderadamente aumentado pela exposição aos herbicidas a base de ácido fenoxiacético.

Enfim, vários estudos apontam para uma relação de causa a efeito entre o uso de 2,4-D e o desenvolvimento de linfomas não-Hodkinianos no homem (Hardell *et al.*,

¹⁰ Vainio *et al.* (1983) já mostraram a similaridade estrutural e funcional do clofibrate e do 2,4-D. Citado em Neumiester (2014).

1981; Hoar *et al.*, 1986; Zahm *et al.*, 1990; Pearson *et al.*, 1993; Hardell & Erickson, 1999; McDuffic *et al.*, 2001) e no cão (Hayes *et al.*, 1991). Em paralelo, outros autores descrevem o agrotóxico 2,4-D como sendo carcinogênico (Ruinstein *et al.*, 1984; Miligi *et al.*, 2006 e referências por eles citadas). Por outro lado, estudos epidemiológicos apontam uma relação entre uso de 2,4-D e o desenvolvimento da doença neurodegenerativa de Parkinson (Tanner *et al.*, 2009).

c) Outros componentes a serem considerados na avaliação do risco do 2,4-D

O 2,4-D é produzido a partir do 2,4-diclorofenol (2,4-DCP) e este é frequentemente observado como impureza nos produtos formulados à base de 2,4-D. Além disto, é um metabólito de degradação em plantas, em especial no caso das plantas geneticamente modificadas para tolerar o herbicida (esse aspecto será tratado em detalhe no item 2c) deste parecer técnico). O 2,4-DCP pode ser considerado como sendo genotóxico, toxicidade do sistema reprodutivo e hepatotóxico (Bukowska, 2003; Aydin *et al.*, 2009; Zhang *et al.*, 2004; Bukowska *et al.*, 2000), e alguns autores o consideram como sendo mais tóxico do que o princípio ativo (Bukowska, 2003). Incluir o 2,4-DCP na avaliação do risco do 2,4-D torna-se ainda mais importante quando se considera que este representa um poluente muito frequente nos ambientes aquáticos de vários países (em especial nos rios), proveniente das atividades agrícolas (Crespín *et al.*, 2001), e com o qual a população já está em contato de modo crônico. A relevância deste argumento está no fato de agora em diante serão aplicados herbicidas que conterão 2,4-DCP sobre plantas, cujas sementes ou suas partes que serão ingeridas como alimentos terão resíduos desta molécula.

Além disto, ainda existe a possibilidade de o 2,4-D ser contaminado por dioxinas cloradas, altamente cancerígenas, que podem ser produzidas inadvertidamente durante o processo de fabricação do herbicida¹¹. A TCDD (2,3,7,8-Tetraclorodibenzop-dioxina) é reconhecida como sendo altamente cancerígena para o ser humano, baseando-se em evidências científicas obtidas em estudos sobre os mecanismos biológicos que conduzem ao câncer bem como em estudos epidemiológicos (NTP, 2011). Nesse sentido, McBride *et al.* (2011) conduziram um estudo na Nova Zelândia com veteranos de guerra do Vietnã. Os resultados revelaram associação positiva entre a exposição dessas substâncias com cânceres. Outros estudos realizados com veteranos de guerra do Vietnã apontaram as dioxinas como responsáveis pelo câncer urológico (Hoenemeyer, 2013) e câncer de próstata (Ansbaugh, *et al.*, 2013). É também um potente desregulador endócrino com efeitos significativos sobre a reprodução (Heiden *et al.*, 2006). A Anvisa, estabelece a quantidade de limite máximo de dioxina permitido 0,01ppm (parte por milhão) em um quilo de 2,4-D. A Anvisa estabeleceu esta dosagem por ser a substância altamente tóxica e prejudicial à saúde dos organismos biológicos. Porém, apesar de existir um valor estabelecido de dioxina de um quilo de 2,4-D, Pignati & Lima (2013) levantam a seguinte pergunta: Quem no Brasil analisa, avalia, controla e fiscaliza as

¹¹ Apesar das empresas agroquímicas apontarem o 2,4,5-T como responsável pela presença de dioxinas no Agente Laranja, movimentos da sociedade civil organizada já apontaram casos esporádicos de contaminação de 2,4-D por dioxinas (Beyong Pesticide, 2004). Nesse contexto, Holt *et al.* (2010) analisaram duas formulações comerciais de 2,4-D na Austrália e concluíram que os níveis de dioxina observados em lotes de 2005 e 2006 eram comparáveis aos níveis dos anos 80-90, questionando a eficácia e/ou aplicação das medidas que visam diminuir esses resíduos por parte da indústria. Mais além, os mesmos autores observaram em outro estudo que as quantidades de dioxina nos produtos podem ser multiplicadas quando submetidos à luz solar (Holt *et al.*, 2012). Paralelamente, o ex presidente da Academia Americana de Medicina Ambiental (AAEM), Robin A. Bernhoft, afirmou que “o 2,4-D é considerado a causa de todos os cânceres e defeitos genéticos nos filhos de ex-combatentes americanos no Vietnã e de vietnamitas, causado pelo Agente Laranja” (Tavares, 2013).

quantidades de dioxina no 2,4-D? O fato de não haver segurança de os produtos à base de 2,4-D estarem livre de dioxina – altamente tóxica e persistente no meio ambiente - implica na consideração dessas dioxinas na avaliação do risco do 2,4-D.

Em paralelo, cabe lembrar que a grande maioria dos modelos de avaliação do risco para classificação de agrotóxicos serve apenas para analisar a exposição a um princípio ativo ou produto formulado. Ora, na prática as populações estão expostas a misturas de vários agrotóxicos e seus contaminantes químicos cujos efeitos sinérgicos (ou de potencialização) são desconhecidos ou não são levados em consideração (Carneiro *et al.*, 2012; Augusto *et al.*, 2012; Friedrich, 2013). Essa questão é de suma importância para a saúde das populações rurais e dos agricultores, que entram em contato com vários agrotóxicos no mesmo dia/semana. Algumas associações de agrotóxicos são indissociáveis, tal como é o caso do agrotóxico de nome comercial *Tordon*® (Dow Agrosiences Industrial LTDA.) que é a mistura de dois agrotóxicos, o 2,4-D e o Picloram, um dos mais utilizados no Brasil (Pignati & Lima, 2013). Mais além, essas preocupações devem ser estendidas aos consumidores, que ingerem diariamente resíduos de dezenas de agrotóxicos. Nesse sentido, Grailot *et al.* (2012), estudando efeitos sinérgicos de agrotóxicos na dieta da população francesa, concluíram que “essas informações sugerem um efeito genotóxico combinado da mistura de agrotóxicos em baixas doses, onde se observa um efeito significativamente maior dessa mistura do que o esperado com a resposta dos componentes individualmente”.

Nesse contexto, cabe pontuar a certa inconsistência científica que representa o Limite Máximo de Resíduos, baseado na Ingestão Diária Aceitável (IDA) em determinado alimento. Em primeiro lugar, esses limites são baseados nos princípios da toxicologia clássica, que buscam uma relação crescente entre a quantidade do produto testado e a amplitude dos efeitos negativos observados. Ora, as perturbações endocrinológicas são geralmente desencadeadas por pequenas quantidades do xenobiótico, que entre em contato com o organismo com frequência, ao longo do tempo. As reações observadas são geralmente sexo-dependentes, e não seguem uma correlação crescente. De fato, as curvas observadas podem ser na forma de U, de U invertido ou de J, indicando que uma alta dose do produto pode ter menos efeitos no organismo do que uma pequena dose. Além disto, é importante lembrar que os LMRs são calculados apenas a partir do estudo do princípio ativo do herbicida, desconsiderando os efeitos biológicos dos outros ingredientes da formula comercial, chamados de “substâncias inertes”. Ora, grande parte dessas substâncias, mesmo se não tóxicas em si, interage biologicamente com o princípio ativo do herbicida, conferindo-lhe outras propriedades físico-químicas, e então outros riscos. A literatura científica hoje é rica em estudos que comprovam a maior toxicidade do Roundup quando comparado ao glifosato só¹², principalmente por causa da ação biológica do POE-15 (polyethoxylated tallowamine), adjuvante presente nas formulações comerciais do herbicida. No caso do 2,4-D, Holland *et al.* (2002) observaram maiores efeitos genotóxicos com a formulação comercial do que com o princípio ativo. Enfim, o LMR desconsidera os potenciais efeitos sinérgicos dos coquetéis de agrotóxicos aos quais são submetidos os consumidores e os agricultores, e desconsidera também a possibilidade de vias múltiplas de exposição - em especial no que diz respeito ao trabalhador rural – apesar destas modificarem a toxicocinética de um determinado agrotóxico, podendo torná-lo ainda mais nocivo (Carneiro *et al.*, 2012; Friedrich, 2013).

d) Exposição

¹² Ver, entre outras, Mesnage *et al.* (2012 e 2014) e Gasnier *et al.* (2009).

Como a maior parte dos agrotóxicos, suas vias de exposições mais frequentes são representadas pelo contato na pulverização e manuseio do produto (via dérmica), pela inalação das partículas aéreas (via respiratória) e pelo consumo de resíduos de 2,4-D ou dos seus metabólitos de degradação em alimentos e/ou na água (via oral). Essas exposições podem ter um caráter agudo, mas são em geral crônicas no caso do consumidor, do agricultor e dos moradores das zonas rurais, que estão expostos a doses capazes de desencadear efeitos endocrinológicos graves. Nessas populações rurais, as vias de penetração do agrotóxico no organismo podem ocorrer simultaneamente (dérmica, respiratória e oral). Além disso, cabe lembrar que a quantidade de agrotóxicos absorvida pelos agricultores e trabalhadores rurais que aplicam agrotóxicos depende diretamente do método de aplicação, dos adjuvantes ao princípio ativo, da frequência de aplicação e do uso – ou não – do equipamento de proteção individual (EPI). De modo geral, a avaliação do risco de agrotóxicos é conduzida considerando um uso adequado do EPI pelos usuários, enquanto são vários os estudos ao redor do mundo que mostram uma realidade diferente. As pessoas que aplicam agrotóxicos possuem em geral baixo nível escolar, não usam EPI ou usam material quebrado e/ou inadequado (Matthews, 2008; Neumeister & Isenring, 2011; Baharuddin *et al.*, 2011; entre outros estudos). Tampouco, na avaliação de risco são levadas em conta situações de risco que podem proporcionar usos frequentes de doses acima do permitido.

As duas primeiras vias de exposições mencionadas acima podem resultar em sintomas graves de intoxicação aguda (Bradberry *et al.*, 2000 e 2004; Klasco, 2005, citado em Samuel & St-Laurent, 2006). Vários sinais clínicos ou sintomas foram relatados após uma exposição importante ao 2,4-D. Em caso de exposição cutânea (o 2,4-D é parcialmente absorvido pela pele), os sintomas encontrados são náuseas, diarreias, perdas dos reflexos musculares e perda da sensibilidade nas extremidades. Nesse contexto, cabe salientar a análise realizada por Neumiester (2014) que demonstra quão pouco se sabe sobre a absorção dérmica do 2,4-D, e em especial das suas diversas formulações comerciais. Enquanto a indústria tende a subestimar a quantidade de produto absorvida por via dérmica, Neumiester (2014) aponta estudos que observaram uma taxa de absorção dérmica de até 58% (+/-23% SD) em modelos animais. Mais além, alguns estudos apontam para um efeito potencializar do uso de alguns produtos na pele (protetor solar, repelente contra insetos, entre outros), o que aumentaria a quantidade efetivamente absorvida pelas pessoas expostas.

A inalação pode causar uma sensação de queimadura na garganta e no peito, perda de apetite e de peso, fraqueza perda de coordenação e efeitos sobre o sistema nervoso, entre outros. Por causa da alta volatilidade dos sais que os compõem e de seus efeitos em baixa dose, os herbicidas à base de auxina sintética (dicamba e 2,4-D, entre outros) podem causar mais problemas de deriva do que os demais tipos de herbicidas (Egan *et al.*, 2014 e referências por eles citadas), o que amplia consideravelmente o tamanho da população exposta via inalação ao produto, com destaque especial para a família e a vizinhança dos trabalhadores rurais que manuseiam o produto. Quando penetra em ambientes fechados – como dentro das casas, o 2,4-D pode ficar ativo durante vários meses, já que não fica exposto à luz solar, limitando sua degradação. Num estudo de análise de toxinas presentes no ar de casas norte-americanas, o 2,4-D foi detectado em 63% das habitações (Rudel *et al.*, 2003). Em estudo similar, o 2,4-D foi detectado em 83% das amostragens domésticas no estado de Carolina do Norte e em 98% das amostragens em habitações do estado do Ohio (EUA). Fato marcante nesse último estudo, realizado em 2008 sobre 135 casas, é que apenas um proprietário informou uso doméstico recente de 2,4-D (Morgan *et al.*, 2008). Enfim, alguns ésteres

altamente voláteis (tais como o 2,4-D EE e o 2,4-D BE) podem evaporar-se no local de aplicação e se deslocar a uma distância de até 65 km pelo ar (APMVA, 2013).

2) Avaliação toxicológica do 2,4-D e uso em plantas transgênicas

a) Aumento de uso de 2,4-D na escala nacional

Parte deste subsídio à Anvisa sobre reavaliação toxicológica do 2,4-D é motivado pela iminente liberação comercial de plantas geneticamente modificadas para tolerar altas doses de herbicidas à base de 2,4-D, sem desencadear um efeito letal nessas plantas, permitindo seu cultivo com a aplicação desses agrotóxicos em pré e pós-emergência. Tais plantas transgênicas receberam autorização para plantio apenas no Canadá – mas ainda não foram comercializadas em escala significativa - e pedidos de autorização para consumo estão sendo analisados na UE¹³, no Japão e no México. No Brasil, vários eventos¹⁴ transgênicos de plantas tolerantes ao 2,4-D estão na pauta das liberações comerciais da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança, por requerimento da empresa Dow AgroScience. Por outro lado, ONGs de vários países, inclusive do Brasil, acionaram o Secretario Executivo da Convenção sobre Diversidade Biológica (CBD) para este solicitar ao governo brasileiro, entre outros, que fosse conduzida uma avaliação ambiental socioeconômica e sanitária dos pedidos de liberação comercial de plantas tolerantes ao 2,4-D, incluindo as consequências do aumento de herbicida, de forma completa, independente e transparente¹⁵. Além disto, cabe destacar que são vários os movimentos da sociedade civil, de pequenos agricultores, e de pesquisadores que se opõem fortemente à liberação comercial de plantas tolerantes ao 2,4-D. O Genok, centro de estudo em biossegurança da Noruega, emitiu um parecer contrário à liberação comercial (importação para alimentação humana e animal) de uma soja tolerante ao 2,4-D¹⁶, exatamente o mesmo evento atualmente em processo de avaliação no Brasil. O Centro de Biossegurança da África (ACB), ainda, elaborou um relatório técnico¹⁷ criticando a decisão do Governo da África do Sul em liberar comercialmente a importação de milho tolerante ao 2,4-D para a alimentação humana e animal naquele país.

É importante destacar que todos os possíveis impactos negativos sobre a saúde humana resultantes do uso de herbicidas à base de 2,4-D serão amplificados – de modo quantitativo e qualitativo - pelo uso de plantas tolerantes ao 2,4-D, considerando que essa tecnologia tem como objetivo fomentar o uso de tal herbicida para o controle de plantas espontâneas. O desenvolvimento de plantas geneticamente modificadas para tolerar os herbicidas à base de 2,4-D permite sua aplicação em lavouras de plantas de

¹³ A Agência Europeia de Segurança Alimentar (EFSA em sigla inglês) está esperando uma versão completa do pedido de liberação comercial para importação e consumo humano e animal. <http://registerofquestions.efsa.europa.eu/roqFrontend/questionsListLoader?unit=GMO>.

¹⁴ Atualmente, são quatros os eventos na pauta da CTNBio (02-2014) que possuem pelo menos a transformação genética relativa à tolerância ao 2,4-D.

¹⁵ Request for intervention to uphold the right of everyone to the enjoyment of the highest attainable standard of physical and mental health – GM crops engineered to be resistant to three herbicides: 2,4-D, glufosinate ammonium and glyphosate. Submetida pelo African Centre for Biosafety, Network for a GM Free Latin America, Pesticide Action Network, North America, GRAIN, Red Nacional de Acción Ecologista (RENACE), Terra de Direitos e AS-PTA Agricultura Familiar e Agroecologia. 13 de março 2013.

¹⁶ Assessment of the technical dossier submitted under EFSA/GMO/NL/2011/91 for approval of transgenic soya event DAS-68416-4 from Dow AgroSciences LLC. Centre for Biosafety – GenØk. November 2011.

¹⁷ African Center for Biosafety. WHAT YOU SHOULD KNOW ABOUT DOW'S 2,4-D GM MAIZE. Factsheet. July 2012.

folhas largas, tal como a soja e o algodão, e isto em qualquer momento do ciclo vegetativo, não sendo mais restrito a um uso em pré-emergência. Aumenta também seu potencial de uso em determinadas espécies de folhas estreitas “levemente sensíveis”, tal como o milho. Nesse sentido, além do aumento esperado de resíduos de 2,4-D nessas plantas – tal como será desenvolvido no item b) a seguir - a Anvisa não pode omitir na sua reavaliação um aumento significativo da exposição por via dérmica e respiratória desse herbicida nas populações das zonas rurais.

Como já acontece com a soja RR, é altamente provável que produtores terão que enfrentar dificuldades de manejo nas lavouras de plantas tolerantes ao 2,4-D por causa da seleção de populações de espécies espontâneas naturalmente resistentes ao 2,4-D (Mortensen *et al.*, 2012). De fato, Benbrook (2012) informou a existência de 16 espécies de plantas já tolerantes ao 2,4-D nas lavouras dos EUA. Já o International Survey of Herbicide Resistant Weeds referenciou 50 populações de plantas, de 30 espécies, resistentes aos herbicidas da família das auxinas sintéticas (à qual pertence o 2,4-D). Três dessas populações foram encontradas no Brasil (Heap, 2013). Mais além, e contrariamente às afirmações sem constatação científica pelas empresas de biotecnologia, a comercialização de plantas tolerantes a vários princípios ativos não assegura o impedimento de invasão nas lavouras por populações de espécies espontâneas resistentes a esses diferentes herbicidas. Cita-se, por exemplo, Bernards *et al.* (2012), que descobriram mais uma espécie resistente ao 2,4-D nas lavouras do Nebraska e informaram que o *Amaranthus tuberculatus* possui populações tolerantes a seis famílias de herbicidas. De modo geral, a resistência a duas ou mais famílias de herbicidas não representa um evento raro. Já existem 108 populações (38 espécies que pertencem a 12 famílias) de ervas ruderais registradas como sendo resistentes a dois ou mais tipos de herbicidas, sendo que 44% destas que foram identificadas após 2005 (Heap, 2011, citado em Mortensen, 2012).

Em consequência desse fenômeno de resistência de espécies espontâneas nas lavouras, a tecnologia de tolerância a herbicidas (TH) conduz a um aumento quantitativo de herbicidas em relação às lavouras convencionais. Em paralelo, o uso da tecnologia TH troca o uso diversificado dos produtos por um ou dois únicos herbicidas, ao longo do ciclo de produção, em pré e pós-emergência. A experiência mostra que quando as plantas RR chegaram no mercado nos EUA em meados da década de 1990, os produtores passaram a usar cada vez mais herbicidas à base de glifosato por hectare. Para o período de 1996-2011, Benbrook (2012) constatou que a aplicação de herbicidas nas lavouras de plantas TH dos EUA aumentou 239 milhões de quilos, sendo 70 % desse aumento atribuído ao cultivo da soja transgênica. Nesse sentido, a adoção de plantas tolerantes ao 2,4-D irá aumentar consideravelmente as quantidades desse herbicida nos grandes países produtores de grãos transgênicos, inclusive no Brasil. No caso do milho nos EUA, Benbrook (2012) estima que esse aumento possa alcançar em 2019 trinta vezes o valor de 2010¹⁸.

b) Quantificação de resíduos de 2,4-D nas plantas GM para tolerância

A tecnologia de tolerância ao 2,4-D permite um uso totalmente diferente do herbicida pelos produtores, quando comparado às lavouras convencionais. No caso do cultivo de soja, o 2,4-D é atualmente usado apenas em pré-emergência, sete dias antes da semeadura. Na prática, a soja transgênica possibilita o uso do 2,4-D na lavoura em

¹⁸ Essa estimativa foi calculada para uma área potencial de 55% plantada com milho tolerante ao 2,4-D, usando uma média de 2,4 aplicações do herbicida por ciclo de produção (enquanto a recomendação é de até 3 aplicações) e dose média de 0,94 kg/ha (enquanto a recomendação é de até 1,12 kg/ha).

qualquer momento da pós-emergência, em dose máxima, e tantas vezes quanto o produtor julgar necessário¹⁹. Além disso, a tecnologia TH permite diminuir significativamente o período entre a última aplicação do herbicida e o consumo dos grãos.

O uso diferenciado dos herbicidas nas lavouras TH e a experiência adquirida com os resíduos de glifosato na soja RR (Riesemberg & Silva, 2010) deixam supor um aumento de resíduos de 2,4-D nas plantas tolerantes a esse herbicida. De fato, o termo de “tolerância” representa aqui a capacidade da planta em acumular o agrotóxico sem provocar reações fisiológicas letais para ela. Cabe lembrar que o LMR de glifosato na soja passou de 0,2 mg/kg para 10 mg/kg (equivalente a um aumento de 50 vezes do limite), após a liberação comercial da soja RR, tolerante ao glifosato. Seguindo o mesmo raciocínio, a Anvisa aumentou o LMR de glifosato no milho de 0,1 mg/kg para 1 mg/kg (equivalente a um aumento de 10 vezes do limite) alguns meses após a liberação comercial do milho RR²⁰. Atualmente, os Limites Máximos de Resíduos (LMR) de 2,4-D são de 0,1 e 0,2 mg/kg na soja e no milho, respectivamente.

Apesar de as plantas TH serem cultivadas em larga escala há cerca de quinze anos, existe uma escassa quantidade de dados referentes ao acúmulo de resíduos de herbicidas nessas variedades transgênicas. Segundo Kleter *et al.* (2011), nenhuma conclusão geral pode ser elaborada no que diz respeito à natureza ou às quantidades de resíduos presentes nas plantas TH, já que seria necessária uma abordagem caso a caso. No entanto, os programas de monitoramento de resíduos de agrotóxicos da UE, dos EUA e do Canadá não incluem as plantas TH nas suas análises. Do mesmo modo, a Anvisa, no Brasil, não realiza estudos de quantificação de glifosato ou de glufosinato de amônio nem no milho nem na soja²¹, principais plantas TH cultivadas no país. Comparar os resíduos realmente presentes nas partes comestíveis das plantas TH disponíveis no mercado com as normas pré-estabelecidas no momento da liberação comercial de tais variedades transgênicas forneceria dados de biossegurança importantes em relação ao consumo de plantas TH. Mas isto não está sendo feito. Tampouco há garantias de que será feito.

c) Caracterização dos resíduos do 2,4-D presentes em plantas transgênicas

De modo geral, a modificação genética sofrida pela planta resulta num mecanismo de ação dos herbicidas diferente nesses organismos do que em plantas convencionais. Além do caráter quantitativo dos herbicidas acumulados nas plantas TH – substancialmente superiores ao acúmulo que normalmente ocorre em plantas convencionais (Duke *et al.*, 2003; Arregui *et al.*, 2004; Bohn *et al.*, 2014), existem diferenças qualitativas nos metabólitos acumulados. Exemplificando com o glufosinato

¹⁹ Em caso de liberação comercial de plantas tolerantes ao 2,4-D, os órgãos reguladores de agrotóxicos (MAPA, Anvisa e Ibama) deverão estabelecer recomendações legais para o novo uso de herbicidas a base de 2,4-D em pós-emergência, em determinada espécie, indicando as dosagens permitidas, bem como o número e o período de aplicações a serem respeitados pelos produtores. Entretanto, é reconhecido que essas recomendações nem sempre estão seguidas pelos usuários.

²⁰ Como apontado pelo Ministério do Desenvolvimento Agrário (NEAD, 2009) durante o processo de Consulta Pública lançado pela Anvisa sobre a revisão de LMR de glifosato no milho, estudos científicos (em especial Gasnier *et al.*, 2009) já tinham observados efeitos citotóxicos e sinais de desregulação endócrina com o uso de 0,5 ppm de glifosato.

²¹ Desde 2001, a Anvisa coordena o Programa de Avaliação de Resíduos em Alimentos (PARA) que visa avaliar continuamente os níveis de resíduos de agrotóxicos nos alimentos in natura que chegam à mesa do consumidor. Entretanto, glifosato, glufosinato de amônio e 2,4-D não fazem parte dos agrotóxicos monitorados, e milho e soja não entram no escopo do PARA.

de amônio e seu metabolismo de degradação, Muller *et al.* (2001) observam que “o principal metabólito em beterraba açucareira foi o N-acetyl L-glufosinate, além de traços de MPP e 4-(hydroxymethylphosphinyl)butanoic acid (MPB)”. Por outro lado, os autores observaram que “em beterraba açucareira não transgênica, o glufosinato foi transformado em quantidade limitada de MPP e traços de MPB”. Do mesmo modo, Droge-Laser *et al.* (1994) observaram que “em plantas transgênicas que expressam o gene Pt-N-acetyltransferase (pat)²² - plantas Pt-resistentes - i-Pt foi acetilado, resultando em duas formas de N-acetyl-Pt (ac-Pt)”. Por outro lado, observaram que “em plantas transgênicas que expressam apenas uma baixa atividade de acetilação codificada pelo gene pat, bem como em plantas não modificadas geneticamente, três elementos de metabolismo foram identificados: 4- methylphosphinico-2-oxo-butanoic acid, 3- methylphosphinopropanoic acid (MPP), e 4-methylphosphinico-2-hydroxy-butanoic acid (MHB)”. Sendo metabólitos diferentes, se tratam então de riscos toxicológicos diferentes.

No caso do 2,4-D, seu metabolismo de degradação em plantas transgênicas apresenta também diferenças substanciais com aquele que normalmente ocorre em plantas convencionais. A expressão de transgenes AAD (ariloxialcanoato dioxigenases), que pertencem a uma classe de enzimas bacterianas, permite clivar o 2,4-D em 2,4-DCP e glioxilato, componentes com baixa fitotoxicidade. Nesse sentido, o principal metabólito de degradação do 2,4-D em plantas transgênicas aparece ser o 2,4-DCP – por meio de desalquilação do 2,4-D – enquanto essa via metabólica é apenas minoritária nas plantas suscetíveis (Wright *et al.*, 2010, Laurent *et al.*, 2000). Ora, como mencionado anteriormente, o 2,4-DCP é considerado por alguns autores como sendo genotóxico, reprotóxico e hepatotóxico em mamíferos (Bukowska, 2003; Aydin *et al.*, 2009; Zhang *et al.*, 2004; Bukowska *et al.*, 2000). Cabe destacar que se a maior parte do 2,4-DCP é metabolizada em outros componentes nas plantas, principalmente em glicosil-conjugados por meio da adição de glicoses, esses componentes podem ser hidrolisados pela flora bacteriana do sistema digestivo – após consumo da planta – e o 2,4-DCP será liberado. Mais além, alguns autores observaram a formação de dioxinas e furanos tóxicos a partir de clorofenóis (Wittsiepe *et al.*, 2000), e a ocorrência de tal cenário no organismo humano não pode ser descartada. Nesse sentido, Laurent *et al.* (2006) concluíram que “após o tratamento por 2,4-D, as plantas tolerantes ao 2,4-D podem não ser aceitáveis para o consumo humano”. Cabe destacar ainda que o metabolismo do 2,4-DCP em plantas ainda não é totalmente conhecido, já que depende da espécie considerada. Um novo metabólito do 2,4-DCP em rabanete foi recentemente descoberto (Pascal-Lorber *et al.*, 2012). Por outro lado, se o metabolismo do 2,4-DCP aparece ser o mesmo em algodão transgênico e convencional (Laurent *et al.*, 2006), ainda pouco se sabe sobre seu metabolismo em soja e milho tolerantes ao 2,4-D. Enfim, a biodisponibilidade em animais dos produtos do metabolismo de xenobióticos obtidos em plantas ainda representa um amplo debate científico, e uma abordagem caso a caso é recomendada pelos especialistas (Pascal-Lorber *et al.*, 2012 e referências por eles citadas).

Nesse contexto, é altamente provável que a Anvisa não possua informações suficientes relativas ao metabolismo do 2,4-D em plantas transgênicas para poder regular a questão. Em nossa opinião, caberia à CTNBio fornecer essas informações à Anvisa, já que se tratam de efeitos específicos às plantas transgênicas tolerantes à herbicidas. No entanto, esta Comissão tem se recusado a considerar o uso de herbicidas na avaliação do risco para a saúde das plantas transgênicas, argumentando que compete

²² O gene pat é responsável pela “tolerância” aos herbicidas à base de glufosinato de amônio em plantas transgênicas.

à Anvisa tal avaliação. Na prática, não é incomum a CTNBio deliberar sobre os riscos para a saúde dessas plantas TH recorrendo a estudos de toxicidade/nutrição que comparam ratos alimentados com rações à base de planta transgênica que não receberam o tratamento por herbicida (e então sem resíduos) com animais alimentados com a planta isogênica. Nesse contexto, os efeitos observados são desprovidos de consistência e de informações pertinentes já que os grãos testados estavam livres dos resíduos de herbicidas normalmente presentes nas plantas TH. Isto conduz a uma avaliação do risco que não leva em consideração os riscos reais da tecnologia. A Comissão se permite tal falta de rigor científico recorrendo a um parecer da CONJUR do MCTI de 2007, que conclui que “dúvida alguma deve mais persistir de que, no âmbito das competências atribuídas àquela Comissão, não se pode absolutamente entender-se compreendida qualquer outra relacionada à análise ou manifestação sobre resíduos de herbicidas em plantas geneticamente modificadas tolerantes a estes (...)”. Essa conclusão se embasa principalmente sobre a competência do MAPA e da Anvisa em autorizar o uso de determinado herbicida (registro) e fixar LMR específico, respectivamente²³. Ora, em nenhum momento foi questão da CTNBio substituir os órgãos de registro e fiscalização nas suas atribuições legais, mas sim da Comissão emitir opinião científica sobre os mecanismos de metabolismo desses herbicidas em plantas transgênicas, e transmitir essa informação para esses órgãos Oerfs poderem levar em consideração essas diferenças quantitativas e qualitativas de metabólitos nessas plantas, em especial quando ocorre um processo de reavaliação de um desses herbicidas, tal como é o caso corrente do 2,4-D. Sem essas informações, específicas a cada evento de planta geneticamente modificada para tolerar um herbicida, consideramos que a Anvisa está impossibilitada de determinar doses limites para consumo humano (LMR) dos metabólitos de degradação do 2,4-D.

3) Conclusões

1. Há informação científica suficiente para comprovar que o 2,4-D pode ser incluído nas categorias de produto genotóxico, toxicidade do sistema reprodutivo, neurotóxico e desregulador endócrino.
2. É esperado um aumento substantivo do uso de herbicidas à base de 2,4-D, caso sementes transgênicas resistentes ao produto venham a ser liberadas para cultivo comercial no Brasil.
3. É esperado aumento de resíduos de agrotóxicos derivados de 2,4-D nos grãos de milho e soja, caso estes venham a ser liberados.
4. O uso do índice de IDA do princípio ativo não deve ser usado como método único para se calcular o LMR do produto quando aplicado em plantas transgênicas resistentes a herbicidas. A facilidade de aplicação do produto nas lavouras geneticamente modificadas pode encurtar o período entre a última aplicação do produto e seu consumo, expondo animais e seres humanos a maiores riscos.

²³ Cabe destacar que a análise efetuada pela CONJUR do MCTI não comentou o item XX do artigo 14 da Lei de Biossegurança que estipula que compete à CTNBio “identificar atividades e produtos decorrentes do uso de OGM e seus derivados potencialmente causadores de degradação do meio ambiente ou que possam causar riscos à saúde humana”. Nesses termos, parece evidente que os metabólitos específicos dos herbicidas obrigatoriamente e sistematicamente associados ao uso de plantas TH devem ser entendido como sendo “produtos decorrentes do uso de OGM” e “potencialmente causadores de degradação do meio ambiente ou que possam causar riscos à saúde humana”.

4) Recomendações

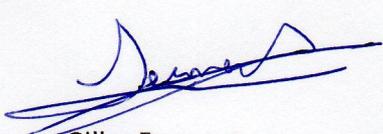
Frente ao exposto nesse parecer técnico, recomenda-se que a **reavaliação do 2,4-D para uso comercial em plantas convencionais** considere:

- Os estudos mencionados nesse parecer técnico sobre o potencial de desregulação endócrino do produto;
- Os estudos mencionados nesse parecer técnico sobre o potencial de genotoxicidade, reprotoxicidade e cancerogenicidade do produto;
- Os dados brutos e a possibilidade de reproduzir em laboratório nacional independente os referidos estudos;
- Todos os estudos toxicológicos relacionados aos adjuvantes, substâncias consideradas até então inertes; mas que um número crescente de estudos tem demonstrado suas ações tóxicas, conforme consta nesse parecer técnico;
- A existência de efeitos sinérgicos do agrotóxico 2,4 D com outros agrotóxicos utilizados em misturas, com os adjuvantes que possuem perfil tóxico semelhante;
- A subestimação da absorção dérmica do produto pelos órgãos reguladores, tal como defendida por Neumiester (2014), com destaque especial para a saúde dos trabalhadores rurais;
- As discussões científicas internacionais referentes ao conceito de desregulador endócrino e a evolução dos marcos regulatórios, a respeito, em especial na UE;
- As diversas formulações, sais e ésteres com os quais o produto poderá ser associado, que apresentam riscos toxicológicos diferentes, mas também a capacidade de volatilidade variável, com altos riscos de disseminação no meio ambiente e contaminação das populações rurais;
- O grau de inconsistência científica dos indícios de LMR e IDA em representar os riscos reais associados ao consumo de resíduos de agrotóxicos, por considerarem apenas o princípio ativo e seus principais metabolitos, omitindo os efeitos dos adjuvantes e os efeitos sinérgicos dos outros agrotóxicos presentes nos alimentos;
- A inexistência de monitoramento do IA 2,4-D por programas de monitoramento em alimentos de origem animal e vegetal, alimentos processados, na água, no solo, no meio ambiente;
- A presença de dioxina no produto e os níveis máximos atualmente estabelecidos, que são elevados e portanto alvo de amplo debate internacional face o perigo que a persistência e a concentração desta substância representam para saúde;
- A inexistência de laboratório oficial para verificação dos teores de dioxina declarados pelos fabricantes nos produtos registrados;

- As estratégias internacionais estabelecidas na Convenção de Estocolmo, da qual o Brasil é signatário, para redução nos níveis internacionais de acumulação de dioxinas;

Em paralelo, frente ao exposto nesse parecer técnico, recomenda-se que a **reavaliação do 2,4-D para uso comercial em plantas transgênicas** considere:

- O baixo nível de conhecimento científico existente frente aos mecanismos de metabolismo do produto em plantas transgênicas tolerantes a herbicidas;
- A quantidade inédita de conjugados de 2,4-DCP em plantas transgênicas que, uma vez consumidas pelo ser humano, poderão liberar 2,4-DCP livre além de gerar potencialmente componentes altamente tóxicos tais como dioxinas e furanos;
- O conseqüente aumento drástico do uso do produto na agricultura brasileira, que pretende “remediar” aos problemas de manejo de populações de ervas ruderais resistentes ao glifosato, em, pelo menos, centenas de milhares de hectares;
- O vácuo legislativo existente sobre as competências respectivas da Anvisa e da CTNBio, o que leva a inoperância destes órgãos, frente à avaliação do risco para a saúde humana do consumo de resíduos de herbicidas, qualitativamente e quantitativamente específicos às plantas transgênicas;
- A realidade social brasileira relativa ao uso de agrotóxicos, onde EPI e outras recomendações de uso (dosagem, frequência, condições climáticas) do produto não serão sistematicamente seguidas pelos aplicadores e outros trabalhadores rurais, nos quais parte significativa possui nível escolar limitado.



Gilles Ferment

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACB. African Center for Biosafety. WHAT YOU SHOULD KNOW ABOUT DOW'S 2,4-D GM MAIZE. Factsheet. July 2012.
2. ANSBAUGH N, SHANNON J, MORI M, FARRIS PE, GARZOTTO M. Agent Orange as a risk factor for high-grade prostate cancer. *Cancer*,119(13):2399-404, 2013.
3. APVMA (2013): Annex to the APVMA's Preliminary Review Findings (Environment) Part 1: 2,4-D Esters Volume 1: Review Summary APRIL 2006. May 2013. Australian Pesticides & Veterinary Medicines Authority (APVMA).
4. Arbuckle TE, Lin ZQ, Mery LS: An exploratory analysis of the effect of pesticide exposure on the risk of spontaneous abortion in an Ontario farm population. *Environ Health Perspect* 2001, 109:851–857.
5. Arias E (2003). Sister chromatid exchange induction by the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in chick embryos. *Ecotoxicol Environ Saf* 55(3):338-43.
6. Arregui MC, Lenardon A, Sanchez D, Maitre MI, Scotta R, Enrique S: Monitoring glyphosate residues in transgenic glyphosate-resistant soybean. *Pest Manag Sci* 2004, 60:163-166.
7. AUGUSTO et al, 2012. Dossiê Abrasco - Um Alerta sobre os Impactos dos Efeitos dos Agrotóxicos na Saúde. [Agrotóxicos, saúde, ambiente e sustentabilidade](http://greco.ppgi.ufrj.br/DossieVirtual/pages/dossie). [acesso em 25 out. 2013]. Disponível em: <http://greco.ppgi.ufrj.br/DossieVirtual/pages/dossie>.
8. Aydin, H., Alper Baran , Abit Aktas , Kamber Demir , Elif Sahin , Abdullah Kayar , Serhat Pabuccuoglu and Suzan Daglioglu , 2009. Effects of Soybean Extract and L-Tryptophan on 2, 4-Dichlorophenol Induced Testicular Toxicity in Mice. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 8: 774-778.
9. Bachand, N. & Gue, L (2011). Pesticide Free? Oui! 2011 progress report: A comparison of provincial cosmetic pesticide bans. David Suzuki Foundation. http://www.davidsuzuki.org/publications/downloads/2011/Bilan_reglementations_pesticides_2011_EN_VF.pdf.
10. Baharuddin MR, Sahid IB, Noor MA, Sulaiman N & Othman F (2011): Pesticide risk assessment: A study on inhalation and dermal exposure to 2,4-D and paraquat among Malaysian paddy farmers. *J Environ Sci Health B*. 46(7): 600-7
11. BHARADWAJ L., DHAMI K., SCHNEBERGER D., STEVENS M., RENAUD C. ET A. ALI (2005). Altered gene expression in human hepatoma HepG2 cells exposed to low-level 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and potassium nitrate. *Toxicol. In Vitro*, vol. 19 (5), p. 603-19.
12. Benachour, N., Clair, E., Mesnage, R. & Séralini, G.E. 2012. Endocrine Disruptors: New Discoveries and Possible Progress of Evaluation. *Advances in Medicine and Biology*. Volume 29. Chap I. ISBN 978-1-61324-361-9.

13. Benbrook, C.M. 2012. Impacts of genetically engineered crops on pesticide use in the U.S. -- the first sixteen years Environmental Sciences Europe 2012, 24:24 doi:10.1186/2190-4715-24-24.
14. Bernardis, M.L., Roberto J. Crespo, Greg R. Kruger, Roch Gaussoin & Patrick J. Tranel. A Waterhemp (*Amaranthus tuberculatus*) Population Resistant to 2,4-D. Weed Science, 2012; 60 (3): 379 DOI: 10.1614/WS-D-11-00170.
15. Beyond Pesticides. July 2004. 2,4-D chemicalWATCHFactsheet.
16. Bøhn, T., M. Cuhra, T. Traavik, M. Sanden, J. Fagan, R. Primicerio, 2014. Compositional differences in soybeans on the market: Glyphosate accumulates in Roundup Ready GM soybeans. Food Chemistry 153 (2014) 207–215.
17. Bortolozzi AA, Evangelista DeDuffard AM, Duffard RO, Antonelli MC (2004). Effects of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid exposure on dopamine D2-like receptors in rat brain. Neurotoxicol Teratol 26(4):599-605.
18. Brackbill Y, Berendes HW. Dangers of diethylstilboestrol: Review of a 1953 paper. *Lancet*. 1978 Sep 2; 2(8088): 520.
19. BRADBERRY S.M., PROUDFOOT A.T. ET J.A. VALE (2004). Poisoning due to chlorophenoxy herbicides. *Toxicol. Rev.*, vol. 23 (2), p. 65-73.
20. BRADBERRY S.M., WATT B.E., PROUDFOOT A.T. ET J.A. VALE (2000). Mechanisms of toxicity, clinical features, and management of acute chlorophenoxy herbicide poisoning: a review. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, vol. 38 (2), p. 111-22.
21. Bukowska, B. 2003. Effects of 2,4-D and its metabolite 2,4-dichlorophenol on antioxidant enzymes and level of glutathione in human erythrocytes. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2003 Aug;135(4):435-41.
22. CARNEIRO, F. F.; PIGNATI, W.; RIGOTTO, R, M.; AUGUSTO, L. G. S.; RIZZOLO, A.; FARIA, N. M. X.; ALEXANDRE, V. P.; FRIEDRICH, K.; MELLO, M. S. C. Dossiê ABRASCO - Associação Brasileira de Saúde Coletiva – Um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde. Parte 1 - Agrotóxicos, Segurança Alimentar e Nutricional e Saúde. Rio de Janeiro: ABRASCO, 2012.
23. Chernoff N, Setzer RW, Miller DB, Rosen MB, Rogers JM. 1990. Effects of chemically induced maternal toxicity on prenatal development in the rat. *Teratology* 42:651–658.
24. Crespin, M.A., M. Gallego and M. Valcarcel, 2001. Study of the degradation of the herbicides 2, 4-D and MCPA at different depths in contaminated agricultural soil. *Environ. Sci. Technol.*, 35: 4265-4270.
25. Droge-Laser, W. Ulrich Siemeling, Alfred Pühler, and Inge Broer, 1994. The Metabolites of the Herbicide i-Phosphinothricin (Glufosinate). *Plant Physiol.* (1994) 105: 159-166.
26. [Duke SO](#), [Rimando AM](#), [Pace PF](#), [Reddy KN](#), [Smeda RJ](#) 2003. Isoflavone, glyphosate, and aminomethylphosphonic acid levels in seeds of glyphosate-treated, glyphosate-resistant soybean. [J Agric Food Chem](#). 2003 Jan 1;51(1):340-4.

27. Egan, J. F., Kathryn M. Barlow , and David A. Mortensen 2014. A Meta-Analysis on the Effects of 2,4-D and Dicamba Drift on Soybean and Cotton. *Weed Science*, 62(1):193-206.
28. Florsheim, W.H. & S.M. Velcoff, 1962. Some effects of 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid on thyroid function in the rat: effects of iodine accumulation. *Endocrinology*.72:327-333.
29. Fofana D, Kobae H, Oku S, Nishi J, Miyata K. 2000. Prenatal developmental effects of pure 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) on the rat. *Congenit Anom* 40:287–296.
30. FRIEDRICH K. Desafios para a avaliação toxicológica de agrotóxicos no Brasil: desregulação endócrina e imunotoxicidade. [internet]. [Vigilância Sanitária em Debate 2013; Vol. 1 N. 2](#). p. 2-15.[acesso em 23 fev. 2014]. Disponível em: <http://www.visaemdebate.incqs.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/article/view/30/34>.
31. GANDHI R., WANDJI S-A. ET S. SNEDEKER (2000). Critical Evaluation of Cancer Risk from 2,4-D. *Rev. Environ. Contam. Toxicol.*, vol. 167, p. 1–33.
32. GARRY V.F., TARONE R.E., KIRSCH I.R., ABDALLAH J.M., LOMBARDI D.P., LONG L.K., BURROUGHS B.L., BARR D.B. ET J.S. KESNER (2001). Biomarker correlations of urinary 2,4-D levels in foresters: genomic instability an endocrine disruption. *Environ. Health Perspect.*, vol. 109 (5), p. 495-500.
33. Gasnier, C., Dumont, C., Benachour, N., Clair, E., Chagnon, M.C. & Séralini, G.E. 2009. Glyphosate-based herbicides are toxic and endocrine disruptors in human cell lines. *Toxicology* 262, 184–191.
34. Gonzalez M, Soloneski S, Reigosa MA, Larramendy ML (2005). Genotoxicity of the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic and a commercial formulation, 2,4-dichlorophenoxyacetic acid dimethylamine salt. I. Evaluation of DNA damage and cytogenetic endpoints in Chinese Hamster ovary (CHO) cells. *Toxicol In Vitro* 19(2):289-97.
35. Graillot V., Takakura N., Le Hegarat, L., Fessard V., Audebert M. and Cravedi J-P. 2012. Genotoxicity of pesticide mixtures present in the diet of the French population. *Environmental and Molecular Mutagenesis* **53**:173-184.
36. GREENLEE A.R., ELLIS T.M. ET R.L. BERG (2004). Low-dose agrochemicals and lawn-care pesticides induce developmental toxicity in murine preimplantation embryos. *Environ. Health Perspect.*, vol. 112 (6), p. 703-709.
37. Hardell L, Eriksson M (1999). A case-control study of non-Hodgkin lymphoma and exposure to pesticides. *Cancer* 85:1353-1360.
38. Hardell L, Eriksson M, Lenner P, et al (1981). Malignant lymphoma and exposure to chemicals especially organic solvents, chlorophenols and phenoxy acids: A case-control study. *Br J Cancer* 43:169-176.
39. Hayes HM, Tarone RE, Cantor KP, Jessen CR, McCurnin DM, Richardson RC. Case-control study of canine malignant lymphoma: positive association with dog

- owner's use of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid herbicides. *J Natl Cancer Inst* 83:1226–1231 (1991).
40. Heap, 2013. International Survey of Herbicide Resistant Weeds. Disponível em <http://www.weedscience.org/Summary/UspeciesMOA.asp?lstMOAID=24&FmH-RACGroup=Go>. Consultado em 09/05/13.
 41. Heap I. 2011. International Survey of Herbicide Resistant Weeds. *Weed- Science.org*. (12 October 2011; www.weedscience.org)
 42. Heiden TK, Carvan MJ 3rd & Hutz RJ (2006): Inhibition of follicular development, vitellogenesis, and serum 17beta-estradiol concentrations in zebrafish following chronic, sublethal dietary exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicol Science* 90(2):490-9
 43. HOAR SK, BLAIR A, HOLMES FF, ET AL: Agricultural herbicide use and risk of lymphoma and soft-tissue sarcoma. *JAMA* 256:1141-1147, 1986.
 44. HOENEMEYER LA. Urologic cancer risks for veterans exposed to Agent Orange. *Urol Nurs*. 33(2): 87-90, 99. 2013
 45. Holland NT, Duramad P, Rothman N, Figgs LW, Blair A, Hubbard A, Smith MT. Micronucleus frequency and proliferation in human lymphocytes after exposure to herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in vitro and in vivo. *Mutat Res*. 2002 Nov 26;521(1-2):165-78.
 46. Holt E, Weber R, Stevenson G & Gaus C (2010): Polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans (PCDD/Fs) impurities in pesticides: a neglected source of contemporary relevance. *Environmenta Science & Technology* 44(14):5409-15. doi: 10.1021/es903915k.
 47. Holt E, Weber R, Stevenson G & Gaus C (2012) Formation of dioxins during exposure of pesticide formulations to sunlight. *Chemosphere* 88(3):364-70. doi: 10.1016/j.chemosphere.2012.03.058.
 48. Kanayama T, Kobayashi N, Mamiya S, Nakanishi T, Nishikawa J (2005): Organotin compounds promote adipocyte differentiation as agonists of the peroxisome proliferator-activated receptor <gamma>/retinoid X receptor pathway. *Mol Pharmacol* 67(3):766-774.
 49. Kegley, S.E., Hill, B.R., Orme S., Choi A.H., 2013. *PAN Pesticide Database*, Pesticide Action Network, North America (San Francisco, CA, 2010), <http://www.pesticideinfo.org>. Consultado em 05/05/2013.
 50. Kim HJ, Park YI & Dong MS (2005): Effects of 2,4-D and DCP on the DHT-induced androgenic action in human prostate cancer cells. *Toxicol Sci* 88 (1):52–9.
 51. KLASCO RK (ED): TOMES ® SYSTEM (ELECTRONIC VERSION). THOMSON MICROMEDEX, GREENWOOD VILLAGE, COLORADO, USA. (Edition expires December 31 2005). (The reference for the TOMES ® System includes MEDITEXT® Medical Managements, HAZARDTEXT ® Hazard Managements, INFOTEXT ® Documents, and ERG2004 - 2004 Emergency Response Guidebook Documents.)

52. Kleter, G.A., Unsworth, J.B., Harris, C.A. (2011) The impact of altered herbicide residues in transgenic herbicide-resistant crops on standard setting for herbicide residues, *Pest Management Science* 67, 10: 1193–1210. DOI 10.1002/ps.2128
53. KOBAL S., CEBULJ-KADUNC N. ET V. CESTNIK (2000). Serum T3 and T4 concentrations in the adult rats treated with herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, vol. 440 (7), R171-2.
54. Korte C & Jalal SM (1982): 2,4-D induced clastogenicity and elevated rates of sister chromatid exchanges in cultured human lymphocytes. *J Hered.* 73(3):224-6.
55. Laurent, F.; Debrauwer, L.; Rathahao, E.; Scalla, R. 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid metabolism in transgenic tolerant cotton (*Gossypium hirsutum*). *J. Agric. Food Chem.* 2000, 48, 5307–5311.
56. Laurent, F. L.; Debrauwer, L.; Pascal-Lorber, S. Metabolism of [14C]-2,4-dichlorophenol in edible plants. *Pest Manag. Sci.* 2006, 62, 558–564.
57. Lerda D, Rizzi R. 1991. Study of reproductive function in persons occupationally exposed to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D). *Mutat Res* 262:47–50
58. Madrigal-Budhaidar E, et al (2001). Induction of sister chromatid exchanges by 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in somatic and germ cells of mice exposed in vivo. *Food Chem Toxicol* 39(9):941-6.
59. Matthews GA (2008): Attitudes and behaviours regarding use of crop protection products—A survey of more than 8500 smallholders in 26 countries. *Crop Protection* (27):834–846.
60. MCBRIDE D, COX B, BROUGHTON J, TONG D. The mortality and cancer experience of New Zealand Vietnam war veterans: a cohort study. *BMJ Open* 3(9):e003379, 2013.
61. McDuffic HH, Pahwa P, McLaughlin JR, Spinelli JJ, Fincham S, Dosman JA, Robson D, Skinnider LF, Choi NW (2001). Non-Hodgkin's lymphoma and specific pesticide exposures in men: Cross-Canada study of pesticides and health. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 10(11):1155-63.
62. MCKINLAY R, PLANT JA, BELL JNB, Voulvoulis N. Endocrine disrupting pesticides: implications for risk assessment. *Environ. Int.* 2008; 34(2):168-183.
63. Mesnage, R., Bernay, B. & G.-E. Séralini 2012. Ethoxylated adjuvants of glyphosate-based herbicides are active principles of human cell toxicity. *Toxicology*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2012.09.006>.
64. Mesnage R., Defarge N., Spiroux de Vendômois J., Séralini G.E. 2014. Major pesticides are more toxic to human cells than their declared active principles. *Biomedical Research International*, 2014.
65. MEYER A, Sarcinelli P N, Moreira JC. Estarão alguns grupos populacionais brasileiros sujeitos à ação de disruptores endócrinos? *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro: 15 (4):845-850, out-dez, 1999.

66. MILIGI L, COSTANTINI AS, VERALDI A, BENVENUTI A; WILL, VINEIS P. Cancer and pesticides: an overview and some results of the Italian multicenter case-control study on hematolymphopoietic malignancies. *Ann NY. Acad Sci.* 2006; 1076: 366-77.
67. Morgan, M. K., Linda S Sheldon, Kent W Thomas, Peter P Egeghy, Carry W Croghan, Paul A Jones, Jane C Chuang & Nancy K Wilson 2008. Adult and children's exposure to 2,4-D from multiple sources and pathways *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* 18, 486–494.
68. Mortensen, D.A., J. Franklin Egan, Bruce D. Maxwell, Matthew R. Ryan & Richard G. Smith 2012. Navigating a Critical Juncture for Sustainable Weed Management. *BioScience*, Vol. 62, No. 1 (January 2012), pp. 75-84.
69. Mosinger B, Redding KM, Parker MR, Yevshayeva V, Yee KK, Dyomina K, Li Y & Margolskee RF (2013): Genetic loss or pharmacological blockade of testes-expressed taste genes causes male sterility. *Proc Natl Acad Sci (PNAS) U S A.* doi/10.1073/pnas.1302827110.
70. Muller, B.P. et al. 2001. Metabolism of the herbicide glufosinate-ammonium in plant cell cultures of transgenic (rhizomania-resistant) and non-transgenic sugarbeet (*Beta vulgaris*), carrot (*Daucus carota*), Purple foxglove (*Digitalis purpurea*) and thorn apple (*Datura stramonium*). *Pest. Manag. Sci.*, 57, 46-56.
71. NEAD/MDA, 2009. Posicionamento do NEAD em relação à Consulta Pública nº 56, de 28 de julho de 2009. Brasília, 29 de setembro de 2009. 8p.
72. Neumeister L & Isenring R (2011): Paraquat. Unacceptable health risks for users. 3rd Edition. Berne Declaration, Pesticide Action Network UK, PAN Asia and the Pacific. 67p.
73. Neumeister L., 2014. The risks of the herbicide 2,4-D. A joint publication of Test-biotech, GeneWatch UK and Pesticides Action Network (PAN) Europe. 39p.
74. NRDC, Lurking in the Weeds: A Lawn Care Pesticide Threatens Health and is Poised to Get Worse. Natural Resources Defense Council February 2012.
75. NTP (2011): Report on Carcinogens, Twelfth Edition p. 397. National Toxicology Program (NTP). U.S. Department of Health and Human Services. Disponível em <http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/twelfth/roc12.pdf>. Consultado em 14/02/14.
76. Pascal-Lorber, S., Sabrina Despoux, Emilien L. Jamin, Cécile Canlet, Jean-Pierre Cravedi, and François Laurent, 2012. Metabolic Fate of 2,4-Dichlorophenol and Related Plant Residues in Rats. *J. Agric. Food Chem.* 2012, 60, 1728–1736.
77. PERSSON, B. et al. 1993. Some occupational exposures as risk factors for malignant lymphomas. *Cancer* 72: 1773–1778.
78. Pignati & Lima (2013). NOTA TÉCNICA SOBRE OS IMPACTOS NA SAÚDE E AMBIENTE DO HERBICIDA 2,4-D. UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO. INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA. 24p.
79. Riesemberg, A. & M. Silva, 2010. Crônica de uma contaminação anunciada. In: Fernandes et al. (2010). Seminário sobre proteção da Agrobiodiversidade e Direito

- dos Agricultores. Propostas para enfrentar a contaminação transgênica do milho. Atas, Discussões e Encaminhamentos. Brasília : MDA . Serie NEAD Debate. 329p.
80. RUBINSTEIN C, JONE C, TROSKO JE, CHANG CC. Inhibition of intercellular communication in cultures of Chinese hamster V79 cells by 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid. *Fundam Appl Toxicol*, 1984; 4: 731-739.
 81. Rudel, R.A., D.E. Camann, J.D. Spengler, L.R. Korn, J.G. Brody. 2003. Phthalates, alkylphenols, pesticides, polybrominated diphenyl ethers, and other endocrine-disrupting compounds in indoor air and dust. *Environmental Science & Technology*, 37(20): 4543-4553. doi:10.1021/es0264596.
 82. Samuel, O. & L., St-Laurent, 2006. Opinião científica. Perfil toxicológico do 2,4-D e riscos para a saúde associados com uso em meio urbano. Direção da Toxicologia humana, Instituto Nacional de Saúde Pública do Quebec. Janeiro 2006.
 83. Schardein JL. 1993. *Chemically Induced Birth Defects*. 2nd ed. New York:Marcel Dekker, Inc.
 84. Schreinemachers, D.M. 2003. Birth malformations and other adverse perinatal outcomes in four US wheat producing states. *Env Health Perspec* 111(9) 1259-1264.
 85. Schreinemachers DM. 2000. Cancer mortality in four northern wheat-producing states. *Environ Health Perspect* 108:873-881.
 86. Sturtz N, Jahn GA, Deis RP, Rettori V, Duffard RO, Evangelista de Duffard AM (2010). Effect of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid on milk transfer to the litter and prolactin release in lactating rats. *Toxicology*.
 87. Sturtz N, Deis RP, Jahn GA, Duffard R, Evangelista de Duffard AM (2008). Effect of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid on rat maternal behaviour. *Toxicology* 247(2-3): 73-79.
 88. Tanner, C. et al., 2009. Occupation and Risk of Parkinsonism: A Multicenter Case-Control Study. *Arch Neurol*. 2009;66(9):1106-1113. doi:10.1001/archneurol.2009.195.
 89. TAVARES JB. Nova geração de transgênicos pode deixar lavouras brasileiras mais tóxicas. Disponível em: <http://dw.de/p/19h3p> Acessado em 10/09/2013.
 90. Van den Berg KJ, van Raaij JAGM, Bragt PC, Notten WRF. 1991. Interactions of halogenated industrial chemicals with transthyretin and effects on thyroid hormone levels *in vivo*. *Arch Toxicol* 65:15-19.
 91. Vainio H, Linnainmaa K, Kahonen M, Nickels J, Hietanen E, Marniemi J & Peltonen P (1983): Hypolipidemia and peroxisome proliferation induced by phenoxyacetic acid herbicides in rats. *Biochem Pharmacol*. 32(18):2775-9.
 92. WAISSMANN W. Health surveillance and endocrine disruptors. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro: v.18, n.2, mar./abr. 2002.

93. Wittsiepe J, Kullmann Y, Schrey P, Selenka F and Wilhelm M, Myeloperoxidase-catalyzed formation of PCDD/F from chlorophenols. *Chemosphere* **40**:963–968 (2000).
94. Xie, L., K. Thripleton, M.A. Irwin, G.S. Siemering, A. Mekebri, D. Crane, K. Berry, and D. Schlenk. 2005. Evaluation of Estrogenic Activities of Aquatic Herbicides and Surfactants Using a Rainbow Trout Vitellogenin Assay. *Toxicological Sciences*. **87**: 391-398.
95. Zahm SH, Weisenburger DD, Babbitt PA, Saal RC, Vaught JB, Cantor KP, Blair A. A case-control study of non- Hodgkin's lymphoma and the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) in Eastern Nebraska. *Epidemiology* **1**:349–356 (1990).
96. Zhang, J., H. Shen, X. Wang, J. Wu and Y. Xue, 2004. Effects of chronic exposure of 2, 4-dichlorophenol on the antioxidant system in liver of freshwater fish *Carassius auratus*. *Chemosphere*, **55**: 167-174.