

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Cristina Simões Schlinker

Norma brasileira de potabilidade: análise das quantidades de agrotóxicos permitidas na
água sob a perspectiva da saúde de crianças e adolescentes

Rio de Janeiro

2022

Cristina Simões Schlinker

Norma brasileira de potabilidade: análise das quantidades de agrotóxicos permitidas na água sob a perspectiva da saúde de crianças e adolescentes

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de concentração: Toxicologia Ambiental.

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Rabello Alves.

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Ana Cristina Simões Rosa.

Rio de Janeiro

2022

Título do trabalho em inglês: Brazilian drinking water regulation: analysis of pesticides limits allowed in water from children's health perspective.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Catálogo na fonte
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde
Biblioteca de Saúde Pública

S344n Schlinker, Cristina Simões.
Norma brasileira de potabilidade: análise das quantidades de agrotóxicos permitidas na água sob a perspectiva da saúde de crianças e adolescentes / Cristina Simões Schlinker. -- 2022.
131 f. : il. color. ; graf. ; tab.

Orientador: Sérgio Rabello Alves.
Coorientadora: Ana Cristina Simões Rosa.
Dissertação (mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2022.

1. Agroquímicos - toxicidade. 2. Água Potável. 3. Saúde da Criança. 4. Controle Social Formal. 5. Poluentes Químicos. 6. Qualidade da Água. I. Título.

CDD – 23.ed. – 628.16

Cristina Simões Schlinker

Norma brasileira de potabilidade: análise das quantidades de agrotóxicos permitidas na água sob a perspectiva da saúde de crianças e adolescentes

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de concentração: Toxicologia Ambiental.

Aprovada em: 31 de março de 2022.

Banca Examinadora

Dra. Aline do Monte Gurgel
Fundação Oswaldo Cruz - Instituto Aggeu Magalhães

Dra. Ariane Leites Larentis
Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Dra. Karen Friedrich
Ministério Público do Trabalho - Coordenadoria Nacional de Defesa do Meio Ambiente do Trabalho

Dra. Ana Cristina Simões Rosa (Coorientadora)
Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Dr. Sérgio Rabello Alves (Orientador)
Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Rio de Janeiro

2022

A todas as crianças do Brasil.

AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores, Sérgio Rabello Alves e Ana Cristina Simões Rosa, pela oportunidade de estudar um tema que me é muito caro.

À Ariane Leites Larentis, por oferecer a disciplina “Toxicologia em uma Perspectiva Crítica Aplicada à Saúde, ao Trabalho e ao Ambiente”, que me foi fonte de inspiração.

À Karen Friedrich e à Aline do Monte Gurgel, pelas brilhantes aulas sobre toxicologia e agrotóxicos.

Ao Luiz Cláudio Meirelles, pelas valiosas sugestões que contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho.

À Elaine Sampaio Imenes, pela troca de experiências e saberes durante o curso “Processo de Regulação de Agrotóxicos”.

A todos os professores da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, que contribuíram para minha formação em Saúde Pública e Meio Ambiente.

A todos os colegas do mestrado, que participaram deste trabalho com suas sugestões durante nossa formação.

A todos os professores da PUC-Rio que contribuíram para minha formação em Direito da Saúde, especialmente à Maici Barboza dos Santos Colombo pelas aulas encantadoras sobre direito das crianças e adolescentes.

A todos que possibilitaram a construção deste trabalho.

*Nas favelas, no Senado
Sujeira pra todo lado
Ninguém respeita a Constituição
Mas todos acreditam no futuro da nação
Que país é esse?
Que país é esse?
Que país é esse?*

RUSSO, 1987, Faixa 1

RESUMO

A norma brasileira de potabilidade da água reconhece que há um grupo de substâncias, dentro do qual estão inclusos os agrotóxicos, que pode representar riscos à saúde da população. Este trabalho se propôs a verificar se os valores máximos permitidos para agrotóxicos na água potável asseguram a saúde de crianças e adolescentes. O estudo consistiu em uma pesquisa documental. Primeiramente, foi feita a caracterização dos ingredientes ativos de agrotóxicos mais vendidos no Brasil no período de 2010 a 2020. Para os ingredientes ativos mais vendidos sujeitos a monitoramento na água potável, foi verificada a classificação quanto a potencial carcinogenicidade e desregulação endócrina. Em seguida, foi apontado o fundamento jurídico que visa a garantir o direito à saúde para crianças e adolescentes. Por fim, os agrotóxicos da norma brasileira de potabilidade foram comparados com os constantes nas diretrizes da Organização Mundial de Saúde e nas normatizações dos Estados Unidos e da União Europeia. Constatou-se que 12 agrotóxicos que estiveram dentre os mais vendidos no período de 2010 a 2020 constam no padrão de potabilidade da água. Destes 12, 10 (83%) são classificados como desregulador endócrino conhecido ou como possível desregulador endócrino, e 8 (67%) como carcinogênico, provavelmente carcinogênico, ou possivelmente carcinogênico. Esclareceu-se que crianças e adolescentes são detentores de direitos. Entretanto, mostrou-se que, da forma como são calculados, os valores permitidos para agrotóxicos não têm a intenção de protegê-los. Esses valores consideram a massa corporal de um adulto. Logo, as quantidades permitidas de agrotóxicos na água potável são superiores àquelas que o Ministério da Saúde acredita que não acarretaria em risco à saúde de crianças e adolescentes. Ademais, percebeu-se que efeitos graves e irreversíveis à saúde, que podem afetar proporcionalmente muito mais as crianças, como desregulação endócrina, não são considerados no estabelecimento de tais valores. Estes efeitos não possuem limiar de toxicidade. Os resultados do estudo indicaram que é necessário adequar o padrão de potabilidade para agrotóxicos, e orientaram em relação a melhor prática a ser adotada, a saber: a utilização de valores de referência baseados em limites de quantificação de agrotóxicos em água. Estes valores devem ser usados para avaliar, principalmente, o plano de segurança da água e os processos de tratamento dessa água.

Palavras-chave: agrotóxicos, água potável, saúde da criança, regulamentação, contaminantes químicos.

ABSTRACT

The Brazilian drinking water regulation recognizes a group of substances, including pesticides, which can represent a risk to people's health. This documental research verifies if pesticides limits in drinking water protects children's health. At first, this study characterized the most traded active ingredients for chemical pesticides between 2010 and 2020. Furthermore, it was verified the classification according to carcinogenicity and endocrine disruption for the soldest pesticides monitorized in drinking water. Subsequently, it presented legal basis that assures children's right to health. Finally, pesticide's limits established in the Brazilian drinking water regulation were compared with World Health Organization guidelines, and also with United States and the European Union standards. This comparison analyzed pesticides parameters and also the reasoning behind those values definition. The Brazilian drinking water regulation lists 12 of the soldest active ingredients between 2010 and 2020. Among those, 10 (83%) are classified as known or potential endocrine disruptors, and 8 (67%) are classified as carcinogenic, probably carcinogenic, or possibly carcinogenic. It was verified that although children have rights, maximum allowed values for pesticides in drinking water does not intend to protect them. Regarding to calculation methodology, Brazilian rules takes into consideration a 60kg adult. As a result, Ministry of Health sets limits for pesticides in drinking water that pose appreciable risks to children's health. Moreover, it became clear that severe and irreversible effects on children's health, such as endocrine disrupting, are not considered in pesticide limits calculation. The results of this study indicate that it is necessary to update the Brazilian drinking water standard for pesticides and metabolites. It also guides towards the practice to be adopted, namely the utilization of reference values based on limits of quantification of pesticides in water. Such reference values must be used to evaluate the water safety plan and its treatment process.

Keywords: pesticides, drinking water, child health, regulation, chemical pollutants.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1 -	Evolução da venda de IAA autorizados no Brasil, para o período de 2010 a 2020, em toneladas.....	57
Gráfico 2 -	Distribuição percentual dos IAA identificados nos relatórios de comercialização de 2010 a 2020, segundo a forma de divulgação dos dados.....	60
Gráfico 3 -	Distribuição percentual da venda de IAA de 2010 a 2020, segundo a forma de divulgação dos dados.....	61
Quadro 1 -	IAA mais vendidos (em toneladas) no Brasil, no período de 2010 a 2020.....	62
Quadro 2 -	Relação dos IAA mais vendidos no período de 2010 a 2020 sujeitos a monitoramento na água para consumo humano.....	63
Quadro 3 -	Classificação química e agrônômica dos IAA mais vendidos no período de 2010 a 2020 sujeitos a monitoramento na água para consumo humano.....	64
Quadro 4 -	Classificação de IAA quanto à carcinogenicidade e desregulação endócrina.....	66
Quadro 5 -	Informações sobre as variáveis utilizadas no cálculo das IDT e <i>RfD</i> dos parâmetros agrotóxicos da norma brasileira de potabilidade da água.....	91

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Agentes classificados pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer	21
Tabela 2 -	IAA identificados nos relatórios e IAA divulgados de forma individualizada no período de 2010 a 2020.....	60
Tabela 3 -	Quantidade dos dez IAA mais vendidos em cada ano.....	62
Tabela 4 -	Valores referenciais de concentração (em $\mu\text{g L}^{-1}$) de agrotóxicos e metabólitos em água potável.....	76
Tabela 5 -	Parâmetros agrotóxicos da norma brasileira de potabilidade da água e condições de contorno utilizadas na derivação do VMP, do VG e do <i>MCL</i>	83
Tabela 6 -	Valores de concentração de agrotóxicos e metabólitos em água considerando o cenário de exposição de bebês.....	89
Tabela 7 -	Condições de contorno para o parâmetro glifosato, apresentadas na 2ª edição das Diretrizes para Qualidade da Água Potável.....	100
Tabela 8 -	Condições de contorno sugeridas pelo Ministério da Saúde para cálculo do VMP do glifosato, considerando a IDT da Agência Nacional de Vigilância Sanitária.....	100
Tabela 9 -	Variáveis utilizadas pelo Canadá e pela Austrália na derivação de valores de concentração para o glifosato em água potável.....	102

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<i>AERU</i>	<i>Agriculture And Environment Research Unit</i>
<i>AHS</i>	<i>Agricultural Health Study</i>
AMPA	Ácido aminometilfosfônico
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<i>ATSDR</i>	<i>Agency for Toxic Substances and Disease Registry</i>
<i>CAS</i>	<i>Chemical Abstracts Service</i>
CRFB	Constituição da República Federativa do Brasil
DDT	Diclorodifeniltricloroetano
DE	Desregulador endócrino
ECA	Estatuto da Criança e do Adolescente
<i>EFSA</i>	<i>European Food Safety Authority</i>
EUA	Estados Unidos da América
<i>FAO</i>	<i>Food And Agriculture Organization</i>
FI	Fatores de incerteza
GM	Gabinete do Ministro
IAA	Ingrediente ativo de agrotóxico
<i>IARC</i>	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
IBAMA	Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis
IDT	Ingestão diária tolerável
<i>IRIS</i>	<i>Integrated Risk Information System</i>
<i>ITER</i>	<i>International Toxicity Estimates for Risk</i>
<i>IUPAC</i>	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
<i>LOAEL</i>	<i>Lowest Observed Adverse Effect Level</i>
MAPA	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
<i>MCL</i>	<i>Maximum Contaminant Level</i>
<i>MCLG</i>	<i>Maximum Contaminant Level Goal</i>
MS	Ministério da Saúde
NE	Não estabelecido
<i>NOAEL</i>	<i>No Observable Adverse Effect Level</i>
<i>NOEL</i>	<i>No Observed Effect Level</i>

<i>NPDWR</i>	<i>National Primary Drinking Water Regulations</i>
<i>NSDWR</i>	<i>National Secondary Drinking Water Regulations</i>
ODS	Objetivos de Desenvolvimento Sustentável
<i>OECD</i>	<i>Organization for Economic Co-operation and Development</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PL	Projeto de Lei
<i>REACH</i>	<i>Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals</i>
<i>RfD</i>	<i>Reference Dose</i>
<i>SDWA</i>	<i>Safe Drinking Water Act</i>
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
UE	União Europeia
<i>USEPA</i>	<i>United States Environmental Protection Agency</i>
VBS	Valor baseado na saúde
VG	Valor-guia
VMP	Valor máximo permitido
VP	Valor paramétrico
<i>WHO</i>	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	16
2.1	AGROTÓXICOS.....	16
2.2	DESAFIOS E OPORTUNIDADES RELACIONADOS A EFEITOS DE SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS.....	19
2.2.1	Desafios relacionados a efeitos de misturas de substâncias químicas.....	23
2.2.2	Desafios relacionados a curvas dose-resposta não monotônicas.....	25
2.2.2.1	Desregulação endócrina: desafios e oportunidades.....	27
2.2.3	Desafios relacionados a efeitos de substâncias químicas em crianças e adolescentes.....	30
2.2.3.1	A vulnerabilidade única das crianças na agenda global de saúde.....	32
2.3	DIRETRIZES PARA QUALIDADE DA ÁGUA POTÁVEL DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, PORTARIA BRASILEIRA DE POTABILIDADE, E VISÃO GERAL DA NORMATIZAÇÃO ESTRANGEIRA (ESTADOS UNIDOS E UNIÃO EUROPEIA).....	33
2.3.1	Considerações e princípios gerais da Organização Mundial de Saúde relativos à qualidade da água potável.....	33
2.3.2	Histórico da legislação brasileira de potabilidade da água e critérios de formulação do padrão para agrotóxicos e metabólitos.....	39
2.3.3	A Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos e os padrões nacionais de potabilidade da água.....	44
2.3.4	A qualidade da água destinada ao consumo humano na União Europeia.....	46
2.3.4.1	Princípio da precaução.....	48
3	OBJETIVOS.....	52
3.1	OBJETIVO GERAL.....	52
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	52
4	METODOLOGIA.....	53
4.1	CLASSIFICAÇÃO QUANTO AO TIPO DE PESQUISA.....	53
4.2	DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	53
4.3	FONTES DE DADOS.....	54

4.4	DELIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	56
4.5	ASPECTOS ÉTICOS.....	56
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	57
5.1	CARACTERIZAÇÃO DOS INGREDIENTES ATIVOS DE AGROTÓXICOS QUÍMICOS MAIS VENDIDOS NO BRASIL NO PERÍODO DE 2010 A 2020.....	57
5.2	EFEITOS CRÔNICOS DE INGREDIENTES ATIVOS DE AGROTÓXICOS.....	65
5.3	FUNDAMENTO JURÍDICO QUE VISA A GARANTIR O DIREITO À SAÚDE PARA CRIANÇAS E ADOLESCENTES.....	70
5.4	COMPARAÇÃO DOS AGROTÓXICOS DA PORTARIA BRASILEIRA DE POTABILIDADE COM AQUELES DAS DIRETRIZES DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE E COM OS CONSTANTES NAS NORMATIZAÇÕES DOS ESTADOS UNIDOS E DA UNIÃO EUROPEIA.....	75
6	CONCLUSÃO.....	106
	REFERÊNCIAS.....	107
	ANEXO A – INFORMAÇÕES RELATIVAS ÀS VARIÁVEIS UTILIZADAS NO CÁLCULO DO VMP DO GLIFOSATO POR OCASIÃO DE SEU ESTABELECIMENTO NA PORTARIA MS Nº 1.469/2000.....	129

1 INTRODUÇÃO

As principais intervenções de saúde pública do século XX tinham como foco combater as doenças infecciosas e a mortalidade infantil. Essas ações produziram importantes resultados e contribuíram para a redução desses problemas. Entretanto, neste mesmo período, começaram a surgir novos desafios, impulsionados por um novo padrão de doenças (CASTRO *et al.*, 2019).

Deficiências de desenvolvimento, incluindo transtorno de déficit de atenção, hiperatividade e autismo, se tornaram cada vez mais comuns. A incidência de vários tipos de câncer aumentou, assim como de doenças cardíacas, hipertensão, diabetes e asma (NATIONAL INSTITUTE OF ENVIRONMENTAL HEALTH SCIENCES; UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2017). Hoje, as doenças crônicas não transmissíveis constituem a principal carga de doença para o sistema de saúde brasileiro (INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION, 2019). Evidências de que estas doenças estão associadas à exposição a poluentes ambientais estão crescendo (BOUCHARD *et al.*, 2011; GRANDJEAN *et al.*, 2015; LANDRIGAN; ETZEL, 2014; RAANAN *et al.*, 2016; ROBERTS; KARR; COUNCIL ON ENVIRONMENTAL HEALTH, 2012).

Os poluentes ambientais afetam as pessoas de diferentes formas, durante todas as fases do desenvolvimento, inclusive na idade adulta. Entretanto, os primeiros anos de vida são os mais sensíveis aos efeitos da exposição às nocividades ambientais (UNITED NATIONS INTERNATIONAL CHILDREN'S EMERGENCY FUND, 2021). Exposições a baixas concentrações de substâncias químicas no início da vida são capazes de causar doenças e mortes na infância, bem como doenças crônicas não transmissíveis, que podem se manifestar em qualquer tempo ao longo da vida (SUK *et al.*, 2016). Entre as substâncias químicas consideradas especialmente tóxicas para crianças estão os agrotóxicos (NATIONAL PESTICIDE INFORMATION CENTER, 2021).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou que, em 2016, 1,6 milhão de vidas e 45 milhões de anos de vida saudável foram perdidos devido a exposições a determinadas substâncias químicas. Contudo, os dados estão disponíveis somente para um pequeno número de substâncias, e as pessoas são expostas a muito mais substâncias químicas todos os dias (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

A água é não apenas necessária, mas indissociável da vida. Embora, historicamente, a morbimortalidade causada pela água destinada ao consumo humano

tenha sido relacionada à contaminação biológica e às doenças infecciosas, a cada dia fica mais evidente que a contaminação química da água, produzida pelos problemas crescentes de poluição, e as doenças crônicas não transmissíveis associadas precisam receber a mesma atenção (UNITED NATIONS INTERNATIONAL CHILDREN'S EMERGENCY FUND, 2021).

Neste contexto, destaca-se que o Brasil é um dos maiores consumidores de agrotóxicos do mundo (HESS; NODARI; LOPES-FERREIRA, 2021). O uso intensivo de agrotóxicos impõe risco potencial à saúde da população, que pode ser exposta a partir da contaminação de matrizes hídricas (CARNEIRO *et al.*, 2015).

Dentre as ferramentas desenvolvidas para intervir nos fatores do meio ambiente que determinam, condicionam e influenciam a saúde humana, tem-se a norma brasileira de potabilidade da água, que estabelece o padrão de potabilidade a ser observado em todo território nacional (BRASIL, 2021a). Este padrão é composto por diversos parâmetros, inclusive por agrotóxicos.

Proteger a saúde das populações vulneráveis, especialmente a das crianças e dos adolescentes, é a missão central da saúde pública. Sendo a água um dos requisitos mais básicos para os seres humanos, ameaças emergentes à saúde, relacionadas à contaminação da água potável, exigem consideração cuidadosa (MORRIS, 1995). Logo, discutir aspectos vinculados ao padrão brasileiro de potabilidade de água vigente é de suma importância. Por isso, este trabalho se propôs a investigar a seguinte questão: os valores máximos permitidos para os agrotóxicos e metabólitos do padrão brasileiro de potabilidade da água asseguram a saúde de crianças e adolescentes?

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 AGROTÓXICOS

A Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (*Food and Agriculture Organization, FAO*) define agrotóxico como qualquer substância, ou mistura de substâncias, destinada à prevenção, à destruição ou ao controle de qualquer praga, incluindo vetores de doenças humanas ou de animais, espécies indesejadas de plantas ou animais, que causam prejuízo ou interferem de qualquer outra forma na produção, elaboração, armazenagem, transporte ou comercialização de alimentos, para os homens ou os animais, de produtos agrícolas, de madeira e produtos de madeira, ou que podem ser administrados aos animais para combater insetos, aracnídeos ou outras pragas dentro ou sobre seus corpos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1990).

No Brasil, o termo agrotóxico é definido no art. 2º da Lei nº 7.802 de 1989, que assim estabelece:

Art. 2º Para os efeitos desta Lei, consideram-se:

I - agrotóxicos e afins:

a) os produtos e os agentes de processos físicos, químicos ou biológicos, destinados ao uso nos setores de produção, no armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas, nas pastagens, na proteção de florestas, nativas ou implantadas, e de outros ecossistemas e também de ambientes urbanos, hídricos e industriais, cuja finalidade seja alterar a composição da flora ou da fauna, a fim de preservá-las da ação danosa de seres vivos considerados nocivos;

b) substâncias e produtos, empregados como desfolhantes, dessecantes, estimuladores e inibidores de crescimento (BRASIL, 1989, p. 1).

A Lei nº 7.802/1989 (BRASIL, 1989, p. 1) define, também, “componentes” como “os princípios ativos, os produtos técnicos, suas matérias-primas, os ingredientes inertes e aditivos usados na fabricação de agrotóxicos e afins”. Já o termo “princípio ativo” (ou “ingrediente ativo”) é definido no Decreto nº 4.074 de 2002¹ (BRASIL, 2002, p. 1) como “agente químico, físico ou biológico que confere eficácia aos agrotóxicos e afins”.

Então agrotóxico químico é qualquer substância, ou mistura de substâncias, introduzida deliberadamente no ambiente, com a intenção de matar ou causar danos a seres vivos. Para atenderem a estas necessidades, os agrotóxicos químicos são desenvolvidos para produzirem efeitos biológicos (VANDENBERG *et al.*, 2012).

Substâncias químicas destinadas a perturbar certas funções em uma espécie, afetam

¹ O Decreto nº 4.074 de 2002 regulamenta a Lei nº 7.802/1989.

também outras, inclusive os seres humanos (ENDOCRINE SOCIETY; INTERNATIONAL POLLUTANTS ELIMINATION NETWORK, 2014; HESS; NODARI; LOPES-FERREIRA, 2021). Assim, a questão de saber se os agrotóxicos químicos têm efeitos biológicos é respondida de forma inequívoca em sua concepção, a questão é quais outros efeitos são induzidos por esses agentes biologicamente ativos, e não, se eles existem (VANDENBERG *et al.*, 2012).

Inúmeras formulações comerciais, de diferentes princípios ativos, estão atualmente disponíveis no mercado brasileiro. Devido a esta diversidade, costuma-se classificar os agrotóxicos como forma de facilitar o entendimento quanto ao organismo-alvo ou tipo de praga a ser controlada, quanto ao grupo químico, e quanto à toxicidade (GARCIA *et al.*, 2012).

Para que possam ser produzidos, exportados, importados, comercializados e utilizados no Brasil, os agrotóxicos devem atender ao art. 3º da Lei nº 7.802 de 1989, que determina:

Art. 3º Os agrotóxicos, seus componentes e afins, de acordo com definição do art. 2º desta Lei, só poderão ser produzidos, exportados, importados, comercializados e utilizados, se previamente registrados em órgão federal, de acordo com as diretrizes e exigências dos órgãos federais responsáveis pelos setores da saúde, do meio ambiente e da agricultura² (BRASIL, 1989, p. 1).

Portanto, para obter o registro no Brasil, o agrotóxico deve passar por avaliação de três órgãos do governo federal: da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), do Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA) e do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). Cada um destes órgãos é responsável por um determinado tipo de avaliação do produto, de modo complementar e independente do outro (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2020e).

Assim, é de responsabilidade da Agência Nacional de Vigilância Sanitária elaborar um dossiê toxicológico avaliando a toxicidade do produto para a saúde da população (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2020e). Cabe ao Instituto

² Observa-se que o Projeto de Lei (PL) nº 6.299/2002, aprovado em caráter de urgência na Câmara dos Deputados em 09 de fevereiro de 2022 e encaminhado à apreciação do Senado Federal, retira a função histórica dos órgãos federais responsáveis pelos setores da saúde e do meio ambiente sobre a regulação dos agrotóxicos, e confere ao órgão federal responsável pela agricultura (Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento) maior poder de decisão sobre esses produtos, que são capazes de afetar a saúde e o ambiente. Essa flexibilização do atual quadro regulatório pode fazer com que o Brasil se consolide como um grande mercado para produtos obsoletos, que não são permitidos em países-membros da Comunidade Europeia e da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (*Organization for Economic Co-operation and Development, OECD*) (FRIEDRICH; SILVEIRA; *et al.*, 2021).

Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis fazer um dossiê ambiental avaliando o potencial poluidor do produto (INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE E DOS RECURSOS NATURAIS RENOVÁVEIS, 2020). Já ao Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento é atribuída a responsabilidade de elaborar um dossiê agrônômico avaliando a eficácia do produto no controle de seres vivos considerados nocivos (MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO, 2012). Todas essas avaliações dos órgãos federais são feitas a partir de estudos aportados pelo solicitante do registro (BRASIL, 2002).

O art. 3º, § 6º, da Lei nº 7.802/1989 estabelece as condições em que não é permitido o registro de agrotóxicos no Brasil:

§ 6º Fica proibido o registro de agrotóxicos, seus componentes e afins:

- a) para os quais o Brasil não disponha de métodos para desativação de seus componentes, de modo a impedir que os seus resíduos remanescentes provoquem riscos ao meio ambiente e à saúde pública;
- b) para os quais não haja antídoto ou tratamento eficaz no Brasil;
- c) que revelem características teratogênicas, carcinogênicas ou mutagênicas, de acordo com os resultados atualizados de experiências da comunidade científica;
- d) que provoquem distúrbios hormonais, danos ao aparelho reprodutor, de acordo com procedimentos e experiências atualizadas na comunidade científica;
- e) que se revelem mais perigosos para o homem do que os testes de laboratório, com animais, tenham podido demonstrar, segundo critérios técnicos e científicos atualizados;
- f) cujas características causem danos ao meio ambiente (BRASIL, 1989, p. 1).

O art. 31 do Decreto nº 4.074/2002 (BRASIL, 2002), por sua vez, regulamenta as proibições estabelecidas na Lei nº 7.802/1989. Inicialmente, o Brasil (2002) proibia o registro de agrotóxicos que apresentassem evidências de teratogenicidade, carcinogenicidade, mutagenicidade, ou que provocassem distúrbios hormonais ou danos ao aparelho reprodutor. Entretanto, o Decreto nº 4.074/2002 foi alterado pelo Decreto nº 10.833, de 7 de outubro de 2021. A partir de então, o Brasil (2002) passou a proibir o registro de agrotóxicos que apresentem evidências de teratogenicidade, carcinogenicidade, mutagenicidade, ou que provoquem distúrbios hormonais ou danos ao aparelho reprodutor somente se não for possível determinar o limiar de dose que permita proceder com as demais etapas de avaliação de risco à saúde³ (BRASIL, 2021b).

Neste ponto é importante observar que os testes atualmente preconizados pelas agências regulatórias são insuficientes, e falhos, para avaliar rigorosamente os produtos

³ A questão da determinação de um limiar de dose que permita proceder com as demais etapas de avaliação de risco à saúde será problematizada ao longo da seção de resultados e discussão deste trabalho. Ver discussão na página 105.

químicos novos e aqueles já em uso (FRIEDRICH, 2013; KASSOTIS *et al.*, 2020; LA MERRILL *et al.*, 2020). Por isso, características impeditivas de registro podem se tornar conhecidas apenas após o registro. E o registro de agrotóxico no Brasil não possui previsão legal para renovação ou revalidação (BRASIL, 1989, 2002). Uma vez concedido, o registro possui validade indeterminada, entretanto pode ser cancelado nos casos de reavaliação, de impossibilidade de serem sanadas irregularidades identificadas, ou quando for constatada fraude (BRASIL, 2002).

A reavaliação de registro de agrotóxico pode decorrer tanto de alertas de organizações internacionais como de iniciativas do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento; da Agência Nacional de Vigilância Sanitária; e do Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis, quando constatarem que o agrotóxico apresenta indícios de redução de eficiência agrônômica, alteração dos riscos à saúde humana ou alteração dos riscos ao meio ambiente, respectivamente. Contudo, devido a interesses conflitantes, por parte dos demandantes de registro, o processo de reavaliação de agrotóxicos não costuma ser simples, tendendo a ser judicializado, o que prolonga a vida útil desses produtos no mercado, a despeito de seus potenciais impactos para a saúde (GURGEL, 2017).

2.2 DESAFIOS E OPORTUNIDADES RELACIONADOS A EFEITOS DE SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS

Estabelecer relações causais entre exposições a poluentes químicos ambientais e efeitos à saúde humana é difícil devido à complexidade e às limitações deste processo (HENNEKENS; BURING, 1987). Estudos epidemiológicos, muitas vezes, requerem longos períodos de tempo para sua execução, grandes populações, e grande volume de recursos financeiros. A disponibilidade de tais estudos para a maioria das substâncias químicas é restrita devido às barreiras éticas para a condução de estudos toxicológicos em seres humanos, e à falta de informações quantitativas sobre a concentração a que as pessoas foram expostas, ou sobre a exposição simultânea a outros agentes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017c). Já os estudos realizados em animais de laboratório fornecem resultados que podem ser difíceis de serem extrapolados para os contextos reais. O número relativamente pequeno de animais experimentais usados e as doses relativamente altas administradas criam incertezas quanto à relevância de descobertas

específicas para a saúde humana⁴ (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017c). Devido a estas controvérsias, vários estudos podem gerar resultados contraditórios. Muitas vezes, o melhor que se pode alcançar são associações plausíveis baseadas em modelagem matemática, estatísticas, combinações de estudos de laboratório e de campo (ADAMS, 2003). Por isso, muito frequentemente, deve-se chegar a um ponto em que se torna prudente agir com base na premissa de que existe uma relação causal, ao invés de se esperar mais evidências (HENNEKENS; BURING, 1987). Neste ponto, invoca-se o princípio da precaução.

O pensamento causal persiste nas tentativas de encontrar fatores isolados como explicações para fenômenos observados, entretanto a experiência mostra que o mecanismo causal para qualquer efeito deve consistir em um grupo de componentes que atuam em conjunto (ROTHMAN; GREENLAND; LASH, 2008). Hoje há o entendimento de que as doenças crônicas não transmissíveis são multifatoriais, sendo frequentemente o resultado de fatores genéticos e ambientais (UNITED NATIONS ENVIRONMENT PROGRAMME, 2019).

No desenvolvimento de regulamentações regendo substâncias químicas introduzidas no meio ambiente, nem todas as funções ou sistemas do corpo humano são estudados para efeitos crônicos de longo prazo. Os testes de toxicidade do neurodesenvolvimento, por exemplo, não são exigidos, muito embora efeitos desta natureza possam ocorrer em níveis considerados aceitáveis pelas normativas (ROTHMAN; GREENLAND; LASH, 2008). As medidas de toxicidade aguda, por sua vez, não são capazes de refletir o espectro de toxicidade, ou perigo, associado à exposição a uma substância química. Algumas substâncias químicas, por exemplo, podem produzir efeitos carcinogênicos ou teratogênicos em doses que não originam qualquer evidência de toxicidade aguda (EATON; KLAASSEN, 2001). Por isso é imprescindível que ao serem estabelecidas medidas legais referentes à concentração de substâncias químicas no ambiente, sejam apresentadas informações detalhadas sobre as bases teóricas que

⁴ A estratégia dos testes toxicológicos tradicionais, baseada na exposição de animais experimentais a altas doses, foi justificada na necessidade de se ter poder estatístico suficiente para observar altas incidências de respostas tóxicas usando números relativamente pequenos de animais experimentais em períodos relativamente curtos de tempo. Nestas condições, é impossível administrar baixas doses porque a percentagem de animais que estaria mostrando um efeito se tornaria muito pequena. Em muitos casos, as doses diárias utilizadas nos testes de toxicidade com animais são ordens de grandeza maior do que as exposições humanas esperadas. Por isso, a utilização de testes de altas doses, com animais experimentais, para prever efeitos em seres humanos é controversa. Além disso, as altas doses administradas podem causar respostas tóxicas evidentes que impedem a detecção de interações biológicas entre a substância química e várias vias de sinalização que levam a efeitos adversos sutis, mas importantes (NATIONAL RESEARCH COUNCIL (U.S.), 2007).

fundamentaram o estabelecimento de tais limites.

Nos últimos 50 anos, indústrias, governos e laboratórios de pesquisa universitários documentaram os efeitos à saúde e ao meio ambiente de centenas de produtos químicos manufaturados (UNITED NATIONS ENVIRONMENT PROGRAMME, 2019). As principais iniciativas que têm contribuído para a expansão sistemática do conhecimento sobre os perigos dos produtos químicos são o Programa de Produtos Químicos de Alta Produção da Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (*Organization for Economic Co-operation and Development, OECD*), e os dossiês de registro *REACH*⁵ da União Europeia. Assim, alguns produtos químicos e substâncias de alta produção como chumbo, mercúrio, amianto e PCBs são bem estudados. No entanto, ainda falta um abrangente inventário de efeitos à saúde e ao meio ambiente de milhares de outros produtos químicos (UNITED NATIONS ENVIRONMENT PROGRAMME, 2019).

A Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (*International Agency for Research on Cancer, IARC*) é uma agência da Organização Mundial de Saúde especializada em câncer, que tem como objetivo promover a colaboração internacional na pesquisa do câncer (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, [s. d.]). Grupos de trabalho interdisciplinares, formados por cientistas especialistas, revisam os estudos publicados, avaliam a força das evidências disponíveis, e geram monografias críticas, além de uma lista de classificação de potencial carcinogênico, que é atualizada regularmente (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, [s. d.]). Esta lista contém, atualmente, 1035 agentes, classificados conforme Tabela 1.

Tabela 1- Agentes classificados pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer

Grupo	Descrição/classificação	Nº de agentes
Grupo 1	Cancerígeno para humanos	121
Grupo 2A	Provavelmente carcinogênico para humanos	93
Grupo 2B	Possivelmente carcinogênico para humanos	320
Grupo 3	Não classificável quanto à sua carcinogenicidade para humanos	501

Fonte: INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (2022)

O agente é classificado como cancerígeno para humanos (Grupo 1) quando há evidências suficientes de carcinogenicidade em seres humanos, ou quando há fortes evidências em seres humanos expostos de que o agente apresenta características-chave de

⁵ *REACH* é um regulamento da União Europeia relativo ao registro, avaliação, autorização e restrição de produtos químicos.

carcinogenicidade e também há evidências suficientes de carcinogenicidade em animais experimentais. O agente é classificado como provavelmente carcinogênico para seres humanos (Grupo 2A) quando há ao menos dois dos seguintes requisitos, incluindo pelo menos um que envolva seres humanos expostos, células humanas ou tecidos humanos: evidência limitada de carcinogenicidade em seres humanos, evidência suficiente de carcinogenicidade em animais experimentais, e/ou forte evidência de que o agente apresenta características-chave de carcinogenicidade. O agente é classificado como possivelmente carcinogênico para seres humanos (Grupo 2B) quando há evidência limitada de carcinogenicidade em seres humanos, ou evidência suficiente de carcinogenicidade em animais experimentais, ou forte evidência de que o agente apresenta características-chave de carcinogenicidade. Os agentes que não se enquadram no Grupo 1, no Grupo 2A ou no Grupo 2B, são alocados no Grupo 3, e designados como agentes não classificáveis quanto a sua carcinogenicidade para seres humanos. Observa-se que o enquadramento de um agente no Grupo 3 não é uma determinação de não carcinogenicidade, tampouco de segurança. O enquadramento no Grupo 3 indica que o potencial carcinogênico de um agente é desconhecido, isto é, existem lacunas significativas na pesquisa científica (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2019).

A Agência de Proteção Ambiental dos EUA também faz avaliação de potencial carcinogênico de agrotóxicos e publica, anualmente, uma lista de classificação. Esta avaliação é feita, geralmente, com base em estudos realizados em camundongos e ratos, aportados pela empresa solicitante do registro. As descobertas em animais de laboratório são normalmente consideradas relevantes para os seres humanos, salvo prova em contrário. Como, em geral, não é feita reavaliação de classificação, e os descritores das diferentes classes de potencial cancerígeno da Agência de Proteção Ambiental dos EUA foram alterados ao longo dos anos, existem agrotóxicos com potenciais cancerígenos semelhantes alocados em diferentes classes (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2020a).

Embora exista um volume significativo de pesquisas sobre carcinogenicidade, efeitos das substâncias químicas nos sistemas endócrino, reprodutivo, imunológico e neurológico são menos explorados, ainda que haja um número crescente de publicações (RIM, 2017; UNITED NATIONS ENVIRONMENT PROGRAMME, 2019). Particular atenção tem sido dada aos desreguladores endócrinos químicos (DEs), que experimentaram uma rápida expansão na literatura científica nos últimos anos.

Para auxiliar as avaliações de risco de agrotóxicos, a Unidade de Pesquisa em

Agricultura e Meio Ambiente (*Agriculture and Environment Research Unit, AERU*), da Universidade de Hertfordshire, criou e disponibilizou gratuitamente um banco de dados de agrotóxicos (*Pesticides Properties DataBase, PPDB*) validado/revisado por pares (LEWIS *et al.*, 2016). Este banco de dados foi endossado pela União Internacional de Química Pura e Aplicada (*International Union of Pure and Applied Chemistry, IUPAC*), promovido pela Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura, e é extensivamente utilizado em todo o mundo (LEWIS *et al.*, 2016). Para cada substância são armazenados cerca de 300 parâmetros, englobando efeitos à saúde humana, como desregulação endócrina. Os dados são extraídos de uma ampla variedade de fontes, incluindo dossiês regulatórios (tais como os da Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos), publicações revisadas por pares e fichas técnicas do fabricante (LEWIS *et al.*, 2016).

2.2.1 Desafios relacionados a efeitos de misturas de substâncias químicas

A expressão “exposição a uma mistura química” tem sido tradicionalmente usada para se referir à exposição a qualquer combinação de duas ou mais substâncias químicas, que podem contribuir conjuntamente para efeitos à saúde, reais ou potenciais, em uma população receptora (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 1986; AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY, 2018). Essas misturas podem ser simples, sendo compostas de um número relativamente pequeno de substâncias conhecidas, ou complexas, quando constituídas de muitas substâncias, frequentemente, de diferentes classes químicas (AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY, 2018).

Em diversos países do mundo, a legislação que rege substâncias químicas no meio ambiente é desenvolvida, predominantemente, a partir de avaliações efetuadas com substâncias isoladas. Ou seja, níveis ou concentrações estabelecidos como aceitáveis são determinados a partir da ação de uma única substância sobre o organismo (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, [s. d.]). No entanto, na grande maioria das vezes, seres humanos e ecossistemas são expostos, concomitantemente, a uma ampla variedade de substâncias químicas. Embora diversas substâncias possam ter ações totalmente independentes, em muitos casos, duas ou mais substâncias podem atuar conjuntamente, de maneira aditiva ou não (CARPENTER; ARCARO; SPINK, 2002).

A aditividade ocorre quando o efeito da mistura representa a soma dos efeitos de

cada agente agindo isoladamente (EATON; KLAASSEN, 2001). Interações⁶ complexas entre as substâncias também podem ocorrer de modo que os efeitos toxicológicos, experimentados como resultados de tais exposições, podem diferir significativamente da aditividade (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2008). Por exemplo, um estudo do efeito da exposição a uma mistura contendo cinco agrotóxicos comumente utilizados, mostrou um efeito maior sobre as enzimas cerebrais de salmão (*Oncorhynchus* sp.) do que um simples efeito aditivo da exposição individual a cada agrotóxico (LAETZ *et al.*, 2009).

A interação abrange todas as formas de ação conjunta que se desviam da aditividade. Isso implica que o efeito combinado de duas ou mais substâncias químicas pode ser mais forte do que seria esperado com base na aditividade (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2008). A interação pode ocorrer por meio de vários mecanismos e a reação do organismo à combinação de substâncias pode ser aumentada em razão das respostas toxicológicas no local da ação (EATON; KLAASSEN, 2001). Embora esteja implícita em desvios da aditividade de efeitos, ainda é possível que a interação resulte em um efeito líquido aditivo, caso existam tipos opostos de interação que se cancelem um ao outro (GREENLAND; LASH; ROTHMAN, 2008).

Assim, quando há exposição concomitante a duas ou mais substâncias químicas pode ocorrer interação sinérgica (também conhecida como sinergismo), que é quando o efeito da mistura é maior do que a soma do efeito de cada agente agindo isoladamente. Já a potenciação ocorre quando a uma substância, sem efeito tóxico sobre um órgão ou sistema, é adicionada outra substância química tóxica, e o resultado final é um efeito muito mais tóxico (EATON; KLAASSEN, 2001).

A cada dia aumenta o reconhecimento de que componentes considerados inofensivos isoladamente, ou presentes em níveis nos quais não se espera que ocorram efeitos adversos, têm potencial de causar um efeito adverso combinado quando há exposição a uma mistura de substâncias químicas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017a).

Apesar do avanço na avaliação de efeitos de substâncias químicas individuais à saúde humana, permanecem lacunas significativas na compreensão de efeitos de misturas e de exposições de longa duração a baixas doses (UNITED NATIONS ENVIRONMENT PROGRAMME, 2019). Avaliar os riscos combinados para a saúde humana, da exposição a

⁶ A interação é entendida como a situação na qual substâncias químicas individuais, em uma mistura, influenciam a maneira como o corpo responde a outras substâncias químicas presentes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017a).

misturas de substâncias químicas, é compreensivelmente muito mais complexo do que avaliar substâncias individuais (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017a).

Atualmente, estão em desenvolvimento abordagens e métodos para avaliar a toxicidade de misturas, e várias revisões e documentos de orientação, que refletem o estado da ciência, estão disponíveis (ORGANIZATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT, 2011; MEEK *et al.*, 2011; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017a; AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY, 2018).

2.2.2 Desafios relacionados a curvas dose-resposta não monotônicas

O paradigma da toxicologia moderna, aplicado à avaliação de riscos químicos, é que a dose faz o veneno (EATON; KLAASSEN, 2001). Assim, os protocolos de testes são baseados na ideia de que há sempre uma relação linear simples entre dose e toxicidade, com doses mais altas sendo mais tóxicas, e doses mais baixas, menos tóxicas. Esta estratégia é usada para estabelecer uma dose abaixo da qual uma substância química é considerada “segura” (ENDOCRINE SOCIETY; INTERNATIONAL POLLUTANTS ELIMINATION NETWORK, 2014).

Normalmente, são feitos testes para estabelecer o Menor Nível de Efeito Adverso Observado⁷ (*Lowest Observed Adverse Effect Level, LOAEL*) e o Nível de Efeito Adverso Não Observado⁸ (*No Observable Adverse Effect Level, NOAEL*). Estes testes geralmente partem de uma alta dose, em que é observado um efeito adverso específico. Em seguida, é realizada uma série de cálculos para reconhecer a incerteza nos dados, diferenças interespecies, diferenças intraespecies, etc; e esses cálculos, que começam com o *LOAEL* ou o *NOAEL*⁹, produzem uma dose de referência que se pressupõe ser uma exposição segura¹⁰ para seres humanos. Entretanto, o intervalo de baixas doses, que presumivelmente

⁷ *LOAEL* é a menor concentração de uma substância, encontrada por meio de experimento ou observação, que causa um efeito adverso específico em um organismo alvo, sob condições definidas de exposição (DUFFUS; NORDBERG; TEMPLETON, 2007).

⁸ *NOAEL* é a maior concentração de uma substância, encontrada por meio de experimento ou observação, que não causa alteração adversa detectável em um organismo alvo, sob condições definidas de exposição, para um desfecho específico (DUFFUS; NORDBERG; TEMPLETON, 2007).

⁹ Às vezes, é utilizado o Nível de Efeito Não Observado (*No Observed Effect Level, NOEL*), que é a maior concentração de uma substância, encontrada por meio de experimento ou observação, que não causa alteração em um organismo alvo, sob condições definidas de exposição, para um desfecho específico (DUFFUS; NORDBERG; TEMPLETON, 2007).

¹⁰ Embora, no entendimento comum, a dose de referência obtida a partir da divisão de um *NOAEL* (ou outro congênere) por fatores de incerteza seja considerada segura, Faustman e Omenn (2001) alertam que o *NOAEL* não deve ser interpretado como ausência de risco. Neste sentido, Eaton e Klaassen (2001) esclarecem que os testes de toxicidade não são desenhados para demonstrar que um produto químico é seguro, mas

é o que o público em geral normalmente experimenta, raramente é testado diretamente (VANDENBERG *et al.*, 2012).

Em um sistema que responde de forma não monotônica, um teste de altas doses não pode ser extrapolado para prever os efeitos de baixas doses (BIRNBAUM, 2012). Curvas dose-resposta não monotônicas¹¹ são aquelas que exibem uma mudança no sinal da sua primeira derivada em algum lugar dentro da faixa de doses (KOHN; MELNICK, 2002). Logo, a relação entre dose e efeito não é linear. Frequentemente, as curvas dose-resposta não monotônicas têm a forma de U ou de U invertido, ou seja, apresentam uma diminuição na resposta na faixa de baixas doses, seguida por um aumento na faixa de altas doses, ou vice-versa (CONOLLY; LUTZ, 2004).

As curvas dose-resposta não monotônicas representam, então, um desafio importante para as abordagens tradicionais em toxicologia regulatória, que assume que as curvas dose-resposta são monotônicas. Para todas as respostas monotônicas, os efeitos observados podem ser lineares ou não lineares, mas a inclinação da curva não muda de sinal. Quando este princípio é violado, os testes com altas doses não podem ser usados para avaliar a segurança em baixas doses (VANDENBERG *et al.*, 2012).

Por décadas, estudos de DEs desafiaram os conceitos tradicionais em toxicologia. Isto porque os DEs podem ter efeitos em baixas doses que não são previstos por meio de doses mais altas (LA MERRILL *et al.*, 2020; VANDENBERG *et al.*, 2012). Embora os conceitos de baixas doses e curvas não monotônicas estejam inter-relacionados, a não monotonicidade não faz suposições sobre a faixa de doses testadas. Entretanto, a relação não monotônica é especialmente problemática para avaliar os impactos potenciais da exposição quando a não monotonicidade é evidente em níveis de exposição abaixo daqueles que são normalmente usados em avaliações toxicológicas (VANDENBERG *et al.*, 2012).

para caracterizar os efeitos tóxicos que um produto químico é capaz de produzir. Lembra-se, agora, que efeitos carcinogênicos e teratogênicos podem ser produzidos em doses que não originam qualquer evidência de toxicidade aguda (EATON; KLAASSEN, 2001).

¹¹ Conolly e Lutz (2004) observam que as curvas dose-resposta não monotônicas são, cada vez mais, chamadas pelo nome de hormesis. Contudo, Vandenberg e colegas (2012) chamam a atenção para o fato de que o conceito de não monotonicidade é distinto do de hormesis. A hormesis é um fenômeno dose-resposta bifásico caracterizado pela estimulação em baixas doses e pela inibição em doses altas (CALABRESE, 2014). Assim, na hormesis, os vários pontos ao longo da curva dose-resposta podem ser interpretados como benéficos ou prejudiciais, dependendo do contexto biológico ou ecológico em que ocorrem (COOK; CALABRESE, 2006). Entretanto, as estimativas de efeitos benéficos ou adversos não podem ser apuradas a partir da direção da inclinação da curva dose-resposta (THAYER *et al.*, 2005; WELTJE; VOM SAAL; OEHLMANN, 2005; THAYER *et al.*, 2006). Já a definição de curva dose-resposta não monotônica é baseada no conceito matemático de mudança de sinal da inclinação da curva ao longo da faixa de doses (VANDENBERG *et al.*, 2012).

Em um estudo de revisão sobre os efeitos em baixas doses e curvas dose-resposta não monotônicas, Vandenberg e colegas (2012) constataram que os efeitos de baixas doses e de relações não monotônicas são frequentemente observados após a exposição a doses de DEs ambientalmente relevantes. Assim concluíram que para DEs a não monotonicidade deve ser a suposição padrão, na ausência de dados suficientes para indicar o contrário.

Hoje, já não é mais conjectura se as baixas doses de DEs influenciam certos distúrbios humanos, pois estudos epidemiológicos mostram que as exposições ambientais aos DEs estão associadas a doenças e deficiências humanas (SWAN, 2008; STILLERMAN *et al.*, 2008; SOTO; SONNENSCHNEIN, 2010). Portanto, a forma da curva dose-resposta, na faixa de doses de exposição ambiental esperada aos xenobióticos pode ter consequências importantes para a estimativa dos riscos de efeitos adversos à saúde decorrentes de tais exposições (KOHN; MELNICK, 2002).

Kassotis e colegas (2020) revisaram as abordagens usadas para regulamentação de DEs na União Europeia e nos Estados Unidos, os quais têm as regulamentações mais desenvolvidas e de longo alcance. Também identificaram abordagens regulatórias em outras nações desenvolvidas e em desenvolvimento, e recomendaram a utilização de abordagens baseadas em perigo¹² para regulamentar DEs em todos os setores ou, ao menos, naqueles com potencial de exposição humana ou ecológica, em todos os países. Vandenberg e colegas (2012), ao avaliarem as curvas dose-resposta não monotônicas e os efeitos dos DEs em baixas doses já haviam concluído que eram necessárias alterações fundamentais nos testes regulatórios envolvendo substâncias químicas, para que a saúde humana fosse protegida.

2.2.2.1 Desregulação endócrina: desafios e oportunidades

De acordo com a Endocrine Society¹³ (2014), desregulador endócrino químico (DE) é uma substância química exógena, ou mistura de substâncias, que interfere com qualquer aspecto da ação hormonal. Difere dos hormônios pelo fato destes serem substâncias químicas naturais, produzidas nas células dentro das glândulas endócrinas localizadas em todo o corpo (ENDOCRINE SOCIETY; INTERNATIONAL POLLUTANTS ELIMINATION NETWORK, 2014).

¹² Perigo é uma característica intrínseca da substância (FAUSTMAN; OMENN, 2001).

¹³ *Endocrine Society* é uma organização médica internacional dedicada à pesquisa sobre hormônios e à prática clínica da endocrinologia.

Ainda que não tenham sido motivo direto do desenvolvimento deste estudo, é importante fazer algumas considerações sobre os hormônios. Os hormônios coordenam o desenvolvimento de cada indivíduo, desde uma única célula fertilizada até os muitos milhões de células especializadas que compõem o sangue, os ossos, o cérebro e os outros tecidos. À medida que um indivíduo se desenvolve, mudam as necessidades hormonais de cada órgão, que requer hormônios em quantidades precisas em momentos específicos, os quais variam em diferentes períodos da vida (ENDOCRINE SOCIETY; INTERNATIONAL POLLUTANTS ELIMINATION NETWORK, 2014). Circulando em concentrações tão baixas quanto picogramas por mililitro (JONES, 1996), os hormônios regulam a resposta do corpo a diferentes demandas nutricionais (como por exemplo, fome, inanição, obesidade, etc), que são críticas para a função reprodutiva, e essenciais para o desenvolvimento normal do corpo e do cérebro. Assim, os hormônios desempenham um papel fundamental na determinação da qualidade de vida (ENDOCRINE SOCIETY; INTERNATIONAL POLLUTANTS ELIMINATION NETWORK, 2014).

Retornando à questão sobre as substâncias químicas exógenas, é importante abordar que existem períodos da vida em que um indivíduo não é exposto a determinado hormônio e a exposição a um DE pode estimular vias hormonais que, de outra forma, estariam completamente inativas nessa fase da vida. Nestes casos, mesmo em concentrações muito baixas, qualquer DE excederá o nível hormonal do corpo, que é zero. Portanto, não há limiar de toxicidade para DEs (ENDOCRINE SOCIETY; INTERNATIONAL POLLUTANTS ELIMINATION NETWORK, 2014).

Devido ao papel do sistema endócrino em muitas funções biológicas e fisiológicas, deficiências em qualquer parte do sistema endócrino podem levar a doenças ou até mesmo à morte. Frequentemente, a produção insuficiente ou excessiva de hormônios, como o da tireoide, resulta em distúrbios metabólicos e muitas alterações físicas e neurobiológicas, devido à função do hormônio da tireoide no cérebro e no metabolismo celular diariamente (ENDOCRINE SOCIETY; INTERNATIONAL POLLUTANTS ELIMINATION NETWORK, 2014). Outras desordens hormonais podem causar infertilidade, distúrbios de crescimento e do sono, e muitas outras doenças crônicas e agudas. Ao interferir com o sistema endócrino do corpo, os DEs podem, portanto, perturbar muitas funções e serem prejudiciais à saúde (ENDOCRINE SOCIETY; INTERNATIONAL POLLUTANTS ELIMINATION NETWORK, 2014).

Para entender como os DEs perturbam o sistema endócrino, é necessário ter algum conhecimento básico sobre como os hormônios funcionam no corpo. A composição

química e a forma tridimensional de cada hormônio são únicas. Cada hormônio tem um receptor (ou receptores) correspondente, localizado nas células-alvo. A forma de um receptor é complementar a de seu hormônio, similar à maneira como uma chave (hormônio) é específica a uma fechadura (receptor). A resposta de um determinado tecido ou órgão a um hormônio é determinada pela presença de receptores nas células-alvo e da ativação do receptor pela ligação do hormônio. A capacidade de um hormônio ativar seu receptor depende de vários fatores, como da quantidade de hormônio sintetizado e liberado pela glândula endócrina, da forma como é transportado pela circulação, da quantidade que chega ao órgão-alvo, e da potência e do tempo que o hormônio pode ativar seu receptor. Estas propriedades são fundamentais para a sinalização hormonal normal. Os DEs podem interferir em qualquer uma destas etapas, ou mesmo em todas (ENDOCRINE SOCIETY; INTERNATIONAL POLLUTANTS ELIMINATION NETWORK, 2014).

Estudos envolvendo culturas de células, órgãos, animais de laboratório e populações humanas já associam a exposição aos DEs com doenças e deficiências humanas, como câncer, infertilidade, déficits cognitivos, etc, embora os mecanismos envolvidos nestes processos ainda não estejam bem estabelecidos (VANDENBERG, 2014). Os estudos mostram que efeitos hormonais induzidos quimicamente podem aparecer em doses extremamente baixas¹⁴, normalmente em um intervalo de partes por trilhão para partes por bilhão (ENDOCRINE SOCIETY; INTERNATIONAL POLLUTANTS ELIMINATION NETWORK, 2014).

Como ainda não há um método sistemático amplamente aceito para identificar os perigos dos DEs, um grupo de especialistas internacionais fez, recentemente, uma Declaração de Consenso (LA MERRILL *et al.*, 2020), onde listou dez características-chave que podem ser usadas para identificar, organizar e utilizar dados mecanísticos para avaliar os DEs. Assim, na ausência de conhecimento completo, há outras abordagens que podem ser utilizadas para avaliar DEs e evitar os custos humanos decorrentes da inação (LA MERRILL *et al.*, 2020).

Muitos distúrbios e doenças relacionadas ao sistema endócrino estão aumentando de tal forma que os fatores genéticos, por si só, não podem responder por este aumento. Dentre os fatores que podem estar envolvidos nesta questão, tem-se a exposição a substâncias químicas (BERGMAN *et al.*, 2013). Discussão recente envolve o papel dos

¹⁴ Baixas doses são definidas pelo *United States National Toxicology Program* como doses menores do que aquelas normalmente usadas em protocolos de teste padrão; isto é, doses inferiores às utilizadas em avaliações toxicológicas tradicionais (MELNICK *et al.*, 2002).

DEs, presentes no meio ambiente, na atual epidemia mundial de diabetes tipo 2, obesidade e doenças metabólicas relacionadas (HEINDEL *et al.*, 2015).

Centenas de substâncias químicas são conhecidas ou suspeitas de serem DEs, entretanto, apenas uma pequena fração destas foi investigada por meio de testes capazes de identificar efeitos evidentes em organismos intactos (BERGMAN *et al.*, 2013). Como a grande maioria das substâncias químicas em uso comercial atualmente não foi testada, há incertezas significativas sobre a verdadeira extensão dos riscos destas substâncias ao sistema endócrino (BERGMAN *et al.*, 2013).

2.2.3 Desafios relacionados a efeitos de substâncias químicas em crianças e adolescentes

Outro aspecto que coexiste e que também deve ser considerado refere-se ao fato de que há muitos estudos sobre exposições ocupacionais a substâncias químicas tóxicas e efeitos em adultos, porém só recentemente apareceram pesquisas sobre os efeitos da exposição de crianças e adolescentes a substâncias químicas ambientais (UNITED NATIONS ENVIRONMENT PROGRAMME, 2019). Estudos epidemiológicos e testes laboratoriais realizados com seres humanos e animais adultos não evidenciam o impacto das substâncias químicas, como os DEs, nas diversas fases da vida (ENDOCRINE SOCIETY; INTERNATIONAL POLLUTANTS ELIMINATION NETWORK, 2014).

A compreensão da vulnerabilidade única de crianças e adolescentes às exposições ambientais teve sua origem em uma série de episódios trágicos nas décadas de 1950 e 1960. Em cada um desses episódios, as mulheres tomaram um medicamento ou experimentaram uma exposição ambiental, durante a gravidez, que não causou danos físicos a elas, mas produziu danos terríveis e duradouros aos fetos no útero. Essas tragédias – o desastre da talidomida, o episódio do dietilestilbestrol e a doença de Minamata – documentaram a extrema vulnerabilidade de seres humanos em desenvolvimento aos perigos ambientais (ETZEL; LANDRIGAN, 2014).

Os avanços científicos da década de 2000 aumentaram o entendimento da relação entre meio ambiente e saúde, e hoje já se sabe que existem períodos particularmente vulneráveis durante a vida fetal e pós-natal, quando substâncias químicas sozinhas, ou em misturas, têm fortes efeitos nos órgãos em desenvolvimento (BERGMAN *et al.*, 2013). Dentro deste contexto, destaca-se que todos os agrotóxicos são reconhecidos por terem algum nível de toxicidade e representarem risco para crianças e adolescentes (NATIONAL

PESTICIDE INFORMATION CENTER, 2021).

Sabe-se agora que a exposição infantil a poluentes químicos desempenha um papel mais importante na etiologia de muitas doenças endócrinas e distúrbios da tireoide e dos sistemas imunológico, digestivo, cardiovascular, reprodutivo e metabólico do que se pensava ser possível (BERGMAN *et al.*, 2013). Qualquer interferência no desenvolvimento dos processos naturais pode alterar, às vezes de forma irreversível, a estrutura e/ou a função de um sistema fisiológico (ENDOCRINE SOCIETY; INTERNATIONAL POLLUTANTS ELIMINATION NETWORK, 2014).

Portanto o momento da exposição a poluentes ambientais é uma questão chave para entender quais órgãos ou tecidos podem ser afetados. Um órgão que esteja se desenvolvendo durante o momento da exposição a uma substância química tóxica é mais suscetível de ser afetado do que outro que já esteja completamente desenvolvido (ENDOCRINE SOCIETY; INTERNATIONAL POLLUTANTS ELIMINATION NETWORK, 2014).

Baixos níveis de poluentes ambientais, que podem até ser toleráveis por adultos, podem ter efeitos tóxicos nas crianças (UNITED NATIONS INTERNATIONAL CHILDREN'S EMERGENCY FUND, 2021). Isso ocorre por uma série de razões: células em crescimento são muito mais vulneráveis a toxinas (NATIONAL INSTITUTE OF ENVIRONMENTAL HEALTH SCIENCES; UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2017); a barreira hematoencefálica do cérebro não está totalmente formada e os xenobióticos podem entrar no sistema nervoso central com mais facilidade (RODIER, 1995); o feto ou recém-nascido pode carecer de enzimas essenciais para metabolizar poluentes; crianças têm maiores taxas respiratórias, menor massa corporal, e um sistema imunológico pouco desenvolvido, o que significa que as defesas são mais fracas (BERNHARDT *et al.*, 2019). Além disso, as crianças têm mais anos de vida restante do que os adultos para desenvolverem doenças crônicas multiestágios, que podem ser desencadeadas por exposições ambientais no início da vida (ETZEL; LANDRIGAN, 2014). Sistemas corporais importantes amadurecem durante a adolescência, incluindo aqueles relacionados à função hormonal, reprodutiva, e cerebral (UNITED NATIONS INTERNATIONAL CHILDREN'S EMERGENCY FUND, 2021).

Então, crianças e adolescentes são afetados por poluentes químicos presentes no meio ambiente de forma desproporcional, em comparação com os adultos. As doenças causadas pela exposição precoce a substâncias químicas podem não ser visíveis até a adolescência ou mais tarde. A exposição durante a primeira infância e a infância afeta a

capacidade da criança crescer e atingir seu pleno potencial (UNITED NATIONS INTERNATIONAL CHILDREN'S EMERGENCY FUND, 2021). Portanto, garantir ambientes saudáveis no início da vida pode ter um impacto positivo por anos e décadas (UNITED NATIONS INTERNATIONAL CHILDREN'S EMERGENCY FUND, 2021).

2.2.3.1 A vulnerabilidade única das crianças na agenda global de saúde

A Agenda 2030 para o Desenvolvimento Sustentável, adotada por todos os Estados-Membros das Nações Unidas em 2015, inclusive pelo Brasil, é um plano de ação que busca concretizar os direitos humanos¹⁵ de todos (SARLET; FENSTERSEIFER, 2021). Compreende 17 Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) e 169 metas, que têm como promessa transformadora central não deixar ninguém para trás (UNITED NATIONS INTERNATIONAL CHILDREN'S EMERGENCY FUND, 2021). Esta promessa reconhece que a dignidade da pessoa humana é fundamental e, por isso os objetivos e metas têm de ser buscados para todas as nações e povos e para todos os segmentos da sociedade (GENERAL ASSEMBLY OF THE UNITED NATIONS, 2015).

O compromisso assumido junto à Agenda 2030 não é juridicamente vinculante, o que implica que os seus efeitos ocorrem não em função da coercibilidade, mas pela pressão política de diversos atores (*stakeholders*) sobre as autoridades responsáveis pelas decisões (GRANZIERA, 2019). No entanto, o país é obrigado a monitorar a eficácia das ações, e a prestar contas de tudo que for realizado ao longo da vigência dos ODS (GRANZIERA, 2019).

Dentre os objetivos fixados, destaca-se o ODS 3, que visa a assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todos, em todas as idades (UNITED NATIONS, 2021b). A meta 3.9 é buscar, até 2030, reduzir substancialmente o número de mortes e doenças por produtos químicos perigosos, e a poluição e contaminação do ar, da água e do solo (UNITED NATIONS, 2021b).

Esta meta está diretamente relacionada a ambientes saudáveis. Sabe-se que a poluição ambiental contribui para aumentos na morbidade e mortalidade da população, especialmente quando a exposição é experimentada durante a vida fetal e a infância (UNITED NATIONS INTERNATIONAL CHILDREN'S EMERGENCY FUND, 2021).

¹⁵ Sobre direitos humanos, Machado (2020, p. 533) ensina: “O direito humano fundamental é aquele que a pessoa tem não pelo seu merecimento ou pelo seu esforço, mas o que entra em seu patrimônio simplesmente pelo fato de seu nascimento. Não importa onde nasça e como tenha nascido, de quem seja filho ou filha, não se levando em conta para o exercício do direito humano a nacionalidade, a etnia e o sexo.”

Por este motivo, os países se comprometeram a assegurar uma vida saudável para todos reduzindo as vulnerabilidades, inclusive em relação aos impactos da degradação ambiental (UNITED NATIONS INTERNATIONAL CHILDREN'S EMERGENCY FUND, 2021).

2.3 DIRETRIZES PARA QUALIDADE DA ÁGUA POTÁVEL DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, PORTARIA BRASILEIRA DE POTABILIDADE E VISÃO GERAL DA NORMATIZAÇÃO ESTRANGEIRA (ESTADOS UNIDOS E UNIÃO EUROPEIA)

2.3.1 Considerações e princípios gerais da Organização Mundial de Saúde relativos à qualidade da água potável

Devido à importância da água para a saúde, a Organização Mundial de Saúde vem publicando, ao longo dos anos, uma série de documentos para ajudar os diversos países ao redor do mundo a desenvolverem regulamentações relativas à qualidade da água potável (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021). Dentre estes documentos, destaca-se o denominado *Guidelines for Drinking-water Quality* (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022), ou Diretrizes para Qualidade da Água Potável em tradução livre, que teve, até o momento, quatro edições: a primeira em 1984, a segunda em 1993, a terceira em 2004, e a quarta em 2011.

Desde 1995, as Diretrizes para Qualidade da Água Potável são mantidas atualizadas por meio de um processo de revisão, que conduz à publicação de adendos que acrescentam ou substituem informações (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021). Esses adendos atendem às principais preocupações levantadas pelos países. A quarta edição teve até então dois adendos. Assim, a versão mais atual das Diretrizes para Qualidade da Água Potável, publicada em 2022, integra a quarta edição, de 2011, com o primeiro e o segundo adendos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022).

Conforme preconizado pela Organização Mundial de Saúde, as Diretrizes para Qualidade da Água Potável devem fazer parte de uma estratégia geral de proteção à saúde, que envolva a avaliação sistemática dos riscos em todo o sistema de abastecimento de água para consumo humano, desde a fonte e a captação até o consumidor. Tal estratégia, denominada Plano de Segurança da Água, baseia-se em muitos dos princípios e conceitos de outras abordagens de gestão de risco, em particular na abordagem de múltiplas barreiras, e na avaliação de perigos e pontos críticos de controle, como utilizado na

indústria alimentícia (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022).

Dentro deste contexto é que a Organização Mundial de Saúde descreve requisitos mínimos para proteger a saúde dos consumidores, e apresenta valores-guia (VG) numéricos para constituintes ou indicadores de qualidade da água (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). Esses valores-guia numéricos são determinados a partir da avaliação quantitativa de risco (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017a).

A avaliação quantitativa de risco é um processo que visa a calcular ou estimar o risco a um determinado organismo-alvo, sistema ou (sub)população, incluindo a identificação das incertezas associadas, após a exposição a um determinado agente; levando em consideração as características intrínsecas do agente de preocupação, bem como as características do sistema-alvo específico (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017a). Este processo é constituído de quatro etapas: identificação do perigo; avaliação da dose-resposta; avaliação da exposição humana; e caracterização do risco (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017a).

A identificação do perigo compreende o reconhecimento do tipo e da natureza dos efeitos que um agente tem capacidade inerente de causar em um organismo, sistema ou (sub)população (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017a). É a primeira etapa no processo de avaliação de risco. A avaliação da dose-resposta compreende o estudo da relação entre a quantidade de um agente administrado, ingerido ou absorvido por um organismo, sistema ou (sub)população e a mudança desenvolvida neste organismo, sistema ou (sub)população em reação a este agente (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017a). A avaliação da exposição humana a um agente, e seus derivados, engloba a quantificação do agente, a duração e a frequência da exposição (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017a). Já a caracterização do risco, compreende a determinação quantitativa da probabilidade de ocorrência de efeitos adversos, conhecidos e potenciais, incluindo incertezas associadas, de um agente em um determinado organismo, sistema ou (sub)população, sob condições de exposição definidas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017a).

A partir da identificação dos perigos, na primeira etapa de avaliação de risco, é definida a abordagem a ser utilizada para derivar os valores-guia. A Organização Mundial de Saúde usa duas abordagens distintas: uma para substâncias com limiar de toxicidade, e outra para substâncias sem limiar, principalmente substâncias cancerígenas genotóxicas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022).

Especificamente em relação à derivação de valores-guia para substâncias

cancerígenas, a Organização Mundial de Saúde leva em consideração os mecanismos potenciais pelos quais a substância pode causar câncer, a fim de decidir se uma abordagem com ou sem limiar deve ser utilizada (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). Para substâncias cancerígenas genotóxicas, a Organização Mundial de Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022) considera que o evento inicial no processo de carcinogênese é a indução de uma mutação no material genético (ácido desoxirribonucleico) de uma célula somática, e que há um risco teórico após a exposição a uma única molécula (isto é, não há limiar de toxicidade). Para substâncias cancerígenas capazes de produzir tumor, em animais experimentais ou em seres humanos, por meio de um mecanismo indireto, sem exercer atividade genotóxica, a Organização Mundial de Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022) considera que existe um limiar de toxicidade.

Observa-se, entretanto, que no meio científico não há um consenso sobre a existência de limiar de toxicidade para substâncias cancerígenas. Enquanto alguns cientistas avaliam que o potencial de cada agente está relacionado ao seu mecanismo de ação carcinogênica; outros, como por exemplo, o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), defendem que como não se tem completo conhecimento sobre a ação das substâncias cancerígenas, não é aceitável a adoção de limites de exposição para estas substâncias (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2013).

A Organização Mundial de Saúde supõe, então, que para a maioria dos tipos de toxicidade há uma dose abaixo da qual nenhum efeito adverso ocorrerá. Contudo, esta agência não explicita para quais tipos de toxicidade é feita esta suposição. Em relação à desregulação endócrina, por exemplo, nada é dito, apesar de a sociedade internacional de endocrinologia alertar que não há limiar de toxicidade para DEs (ENDOCRINE SOCIETY; INTERNATIONAL POLLUTANTS ELIMINATION NETWORK, 2014). Então, para substâncias químicas que dão origem a efeitos tóxicos que possuem limiar de toxicidade, deriva-se uma ingestão diária tolerável (IDT) a partir do desfecho mais sensível no estudo mais relevante, de preferência envolvendo a ingestão de água potável (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022).

A IDT é expressa em miligrama de substância por quilograma de massa corporal ao dia (mg kg^{-1} de mc. dia), e corresponde ao *NOAEL* ou ao *LOAEL* dividido por fatores de incerteza (FI), conforme Fórmula 1 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022):

$$\text{IDT} = \frac{\text{NOAEL ou LOAEL}}{\text{FI}} \quad \text{Fórmula 1}$$

A recomendação é que, sempre que possível, o *NOAEL* seja baseado em estudos de longo prazo, preferencialmente, de ingestão de água potável (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). No entanto, *NOAELs* obtidos de estudos de curto prazo, ou de outras fontes de exposição como, por exemplo, alimentos e ar, também podem ser usados; assim como um *LOAEL*, quando um *NOAEL* não estiver disponível (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). Lembra-se, todavia, que *NOAELs* obtidos de estudos de curto prazo não são capazes de refletir o espectro de toxicidade de uma substância. O potencial carcinogênico, por exemplo, não pode ser avaliado em estudos de curto prazo (EATON; KLAASSEN, 2001). Para que sejam observados efeitos tóxicos no curto prazo, são administradas altas doses de substâncias (NATIONAL RESEARCH COUNCIL (U.S.), 2007), e testes de altas doses não podem ser extrapolados para prever efeitos de baixas doses como desregulação endócrina (VANDENBERG *et al.*, 2012).

Em geral, o *NOAEL* para o efeito crítico em animais experimentais é dividido por um fator de incerteza de 100. Isso compreende dois fatores de 10: um para variação interespécie e outro para variação intraespécie. O fator de incerteza interespécie é utilizado para contabilizar as diferenças entre as espécies, uma vez que dados de animais experimentais são extrapolados para seres humanos; já o fator de incerteza intraespécie é utilizado para contabilizar a variabilidade entre os seres humanos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022).

Fatores de incerteza extras podem ser incorporados quando os estudos são inadequados, ou quando os efeitos são graves/irreversíveis. Estudos inadequados incluem aqueles em que é utilizado um *LOAEL*, em vez de um *NOAEL*; e estudos de duração mais curta que o desejável (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). Efeitos graves/irreversíveis que podem justificar um fator de incerteza adicional incluem estudos em que o desfecho é a malformação fetal e estudos em que o desfecho que determina o *NOAEL* está diretamente relacionado à possível carcinogenicidade. Neste último caso, um fator de incerteza adicional é aplicado para substâncias cancerígenas para as quais se utiliza uma abordagem de IDT, ao invés de uma abordagem teórica de extrapolação de risco (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). Fatores menores de 10 são usados para variação interespécie quando os humanos são sabidamente menos sensíveis do que as espécies animais estudadas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022).

Definida a IDT, estima-se o valor-guia da substância por meio da multiplicação da IDT pela massa corporal (mc) e pela fração de IDT proveniente da água potável (P); e divide-se o resultado pelo consumo diário de água (C) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022), conforme Fórmula 2:

$$VG = \frac{IDT \times mc \times P}{C} \quad \text{Fórmula 2}$$

Portanto, a derivação do valor-guia depende da IDT e dos valores escolhidos para as diferentes variáveis do cenário de exposição, como massa corporal, consumo diário de água e fração de IDT proveniente da água potável.

Para substâncias químicas sem limiar de toxicidade, como substâncias cancerígenas e genotóxicas, não se estabelece IDT. Nestes casos, tolera-se¹⁶ a exposição humana a uma substância capaz de causar dano grave e irreversível, e determina-se o valor-guia por meio de um modelo matemático, que não é verificável experimentalmente (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). Os modelos matemáticos utilizados assumem a validade de uma extrapolação linear de doses muito altas de exposição em animais de laboratório para baixas doses de exposição em seres humanos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). Portanto, esses modelos matemáticos geram números, utilizados como valores-guia, que não conduzem a qualquer compreensão do risco oriundo da exposição a substâncias químicas que possuem curvas dose-resposta não monotônicas em concentrações ambientalmente relevantes.

Geralmente, adota-se o modelo multiestágio linearizado. Este modelo calcula a estimativa de risco em um determinado nível de exposição (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). Os valores-guia, da Organização Mundial de Saúde, são apresentados como a concentração da substância na água potável associada a uma estimativa de excesso de risco de câncer ao longo da vida de 10^{-5} , isto é, 1 caso adicional de câncer por 100.000 pessoas que ingerem água potável contendo a substância no valor-guia, por 70 anos. Embora o risco envolvido possa ser considerado “pequeno”, o grande número de pessoas expostas resulta em efeitos consideráveis na saúde pública.

Destaca-se que o risco aceitável é uma função não somente do nível de risco e da força da evidência e incerteza, mas também da magnitude, reversibilidade e distribuição do risco; da disponibilidade de oportunidades para prevenir o risco; da aversão pública ao

¹⁶ Observa-se, aqui, que as recomendações da Organização Mundial de Saúde não implicam a expressão da legislação de qualquer país (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022).

risco; e dos valores e da cultura da sociedade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004a).

Para algumas substâncias químicas a Organização Mundial de Saúde não apresenta valores-guia, sob a justificativa de que tais substâncias ocorrem na água para consumo humano em concentrações bem abaixo daquelas que seriam preocupantes para a saúde. No entanto, para fornecer orientação em relação a essas substâncias, caso sejam encontradas na água para consumo humano na fase de identificação de perigos, durante o desenvolvimento de um Plano de Segurança da Água, são divulgados valores baseados na saúde (*health-based values*) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022).

Os valores-guia e as outras metas de saúde descritas nas Diretrizes para Qualidade da Água Potável não são limites obrigatórios, sendo fornecidos apenas como um ponto de partida para as autoridades de saúde pública nacionais desenvolverem regulamentos e padrões de água potável apropriados para a situação de seu país (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). A Organização Mundial de Saúde reconhece que não há uma abordagem única que seja universalmente aplicável. Portanto, a natureza e a forma das normas de água potável podem variar entre os países (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022).

No desenvolvimento e na implementação de padrões de potabilidade da água é essencial levar em consideração a legislação vigente relativa à água, à saúde e ao governo local (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). Abordagens que funcionam em um país, não necessariamente podem ser transferidas para outro. Ademais, no desenvolvimento de uma estrutura regulatória, cada país deve analisar suas necessidades e capacidades (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022).

A Organização Mundial de Saúde parte do princípio de que a água é essencial para a vida e, por isso, todas as pessoas devem ter um abastecimento satisfatório, isto é, adequado, seguro e acessível. É sabido que as intervenções para melhorar a qualidade da água de consumo humano proporcionam benefícios significativos para a saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022).

Água potável segura, como definido nas Diretrizes para Qualidade da Água Potável (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022), é aquela que não representa qualquer risco significativo à saúde, quando consumida ao longo da vida, tendo em conta as diferentes vulnerabilidades associadas às diversas fases da vida. Não obstante, ressalta-se que a Organização Mundial de Saúde considera segurança como sinônimo de nível de risco aceitável, ou seja, um assunto de julgamento (e não, um assunto de fato), que diz respeito a

toda sociedade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). Por isso, em última instância, é responsabilidade de cada país decidir se os benefícios da adoção de qualquer diretriz, ou valor-guia, como norma nacional justifica seu custo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022).

Observa-se que os valores-guia, de algumas substâncias químicas, são estabelecidos em caráter provisório, com base no nível prático de desempenho do tratamento da água ou na capacidade analítica de identificação das substâncias. Nesses casos, o valor-guia é superior ao valor calculado com base na saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022).

É oportuno esclarecer que embora as Diretrizes para Qualidade da Água Potável descrevam como desenvolver padrões de potabilidade toleráveis (de acordo com um determinado julgamento) para consumo ao longo da vida, isso não implica que a qualidade da água potável possa ser degradada até o nível dos valores-guia (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). Na verdade, a Organização Mundial de Saúde reforça que se deve fazer um esforço contínuo para manter a qualidade da água potável no nível mais alto possível (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022).

O estabelecimento de normas e padrões relativos à água de consumo humano é um processo dinâmico, que deve acompanhar a evolução da produção científica e os diferentes paradigmas utilizados, para atender as necessidades vigentes da população (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). Assim, à medida que o conhecimento aumenta, pode ser necessário fazer mudanças nos valores de referência. Do mesmo modo, pode haver mudanças na tecnologia de tratamento da água potável e nos métodos analíticos para determinação de contaminantes. À vista disso, as normas nacionais devem ser submetidas a revisões periódicas, e estruturadas de forma que as mudanças possam ser feitas prontamente (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022).

2.3.2 Histórico da legislação brasileira de potabilidade da água e critérios de formulação do padrão para agrotóxicos e metabólitos

No Brasil, por determinação do Decreto Federal nº 79.367, de 9 de março de 1977, a competência para elaborar normas e estabelecer o padrão de potabilidade da água para consumo humano é do Ministério da Saúde (BRASIL, 1977). Em cumprimento a este decreto, o Ministério da Saúde publicou, em 14 de março de 1977, a Portaria BSB nº 56, a primeira norma brasileira de potabilidade da água (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Foi a partir de então que o país passou a contar com uma referência formal, e legal, para água potável. Esta primeira portaria, que ficou em vigor por treze anos, considerava aspectos microbiológicos, físicos, químicos e organolépticos da água, e contemplava 36 parâmetros de qualidade, dentre os quais, alguns agrotóxicos (BASTOS, 2003 apud BEZERRA; DUTRA, [s. d.]; BRASIL, 2012).

A Portaria BSB nº 56/1977 foi revisada e substituída pela Portaria GM nº 36, de 19 de janeiro de 1990, que ficou vigente durante dez anos. A revisão subsequente culminou com a publicação da Portaria MS nº 1.469, de 29 de dezembro de 2000.

Em 2003, foi criada no Ministério da Saúde a Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), que ficou responsável pela atualização da norma brasileira de potabilidade da água, e pela sua implementação em todo território nacional (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012). Em função disso, a Portaria MS nº 1.469/2000 foi revogada, passando a vigorar a Portaria MS nº 518, de 25 de março de 2004 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Em dezembro de 2011 foi publicada nova portaria de potabilidade, a Portaria GM/MS nº 2.914. Em 2017, o Ministério da Saúde consolidou as diversas normas do Gabinete do Ministro publicadas de 1990 até setembro de 2017. Assim, a portaria de potabilidade passou a ser o Anexo XX da Portaria de Consolidação GM/MS nº 5 (BRASIL, 2017c). Após processo de revisão, o Anexo XX da Portaria de Consolidação GM/MS nº 5/2017 passou a vigorar na forma do Anexo da Portaria GM/MS nº 888, de 4 de maio de 2021 (BRASIL, 2021a).

É importante observar que a própria portaria brasileira de potabilidade da água vem trazendo ao longo dos anos, ao corpo da norma, a necessidade de sua revisão. Atualmente, o art. 51 do Anexo da Portaria GM/MS nº 888/2021 assim determina:

Art. 51 O Ministério da Saúde promoverá, por intermédio da SVS/MS, a revisão deste Anexo no prazo de 5 (cinco) anos ou a qualquer tempo.
Parágrafo único. Os órgãos governamentais e não-governamentais, de reconhecida capacidade técnica nos setores objeto desta regulamentação, poderão requerer a revisão deste Anexo, mediante solicitação justificada, sujeita a análise técnica da SVS/MS (BRASIL, 2021a).

Logo, é obrigação legal da Secretaria de Vigilância em Saúde fazer com que seja realizada a revisão da norma brasileira de potabilidade da água no prazo de cinco anos ou a qualquer tempo, mediante solicitação justificada sujeita à análise técnica. Apesar de a revisão ser estabelecida na norma de potabilidade, esta não prevê prazo máximo para conclusão deste processo. Neste sentido, destaca-se que a revisão do Anexo XX da

Portaria de Consolidação GM/MS nº 5/2017 foi realizada por força do Decreto nº 10.139, de 28 de novembro de 2019, que previu a necessidade, orientou, e estabeleceu prazo, até 30 de maio de 2021, para a finalização da revisão de todos os atos normativos da Administração Pública Federal (BRASIL, 2019; MINISTÉRIO DA ECONOMIA, 2019).

Cada processo de revisão da portaria de potabilidade resultou em um aumento no número de parâmetros a serem monitorados. Enquanto foram feitas relativamente poucas alterações em relação às substâncias inorgânicas que representam risco à saúde, em termos de substâncias orgânicas, sobretudo em relação aos agrotóxicos, as alterações foram mais significativas, devido ao fato de diversos princípios ativos terem ganhado mercado no país (BASTOS, 2003 apud FERNANDES NETO; SARCINELLI, 2009). Na Portaria BSB nº 56/1977 havia 13 parâmetros agrotóxicos; na Portaria GM nº 36/1990, havia 10; na Portaria MS nº 1.469/2000 (e na Portaria MS nº 518/2004) havia 22; na Portaria GM/MS nº 2.914/2011 (e no Anexo XX da Portaria de Consolidação GM/MS nº 5/2017) havia 27 parâmetros; e no Anexo da Portaria GM/MS nº 888/2021 há 40 parâmetros agrotóxicos.

Então, o padrão de potabilidade vigente no Brasil é definido, nos dias atuais, no Anexo da Portaria GM/MS nº 888/2021, que também estabelece procedimentos e responsabilidades relativos ao controle e à vigilância da qualidade da água para consumo humano proveniente de sistema, solução alternativa de abastecimento, e carro-pipa (BRASIL, 2021a).

Esse padrão de potabilidade, definido pelo Ministério da Saúde, é composto por diversos parâmetros, e deve ser observado em todo território nacional. Têm-se parâmetros bacteriológicos, organolépticos, de turbidez, de cianotoxinas e de substâncias químicas que representam risco à saúde (BRASIL, 2021a). As substâncias químicas que representam risco à saúde são divididas em quatro categorias, a saber: substâncias inorgânicas; substâncias orgânicas; agrotóxicos e metabólitos; e subprodutos da desinfecção (BRASIL, 2021a). Apesar de os agrotóxicos estabelecidos na norma brasileira de potabilidade de água serem todos substâncias orgânicas, eles foram considerados separadamente, devido à sua relevância quanto ao uso no país e risco à saúde (FERNANDES NETO; SARCINELLI, 2009).

O art. 5º do Anexo da Portaria GM/MS nº 888/2021 apresenta algumas definições. Assim:

I – água para consumo humano: água potável destinada à ingestão, preparação de

alimentos e à higiene pessoal, independentemente da sua origem;
 II – água potável: água que atenda ao padrão de potabilidade estabelecido neste Anexo e que não ofereça riscos à saúde;
 III – padrão de potabilidade: conjunto de valores permitidos para os parâmetros da qualidade da água para consumo humano, conforme definido neste Anexo;
 [...] (BRASIL, 2021a, p. 1).

Portanto, a água para consumo humano somente poderá ser considerada potável quando forem analisados e atendidos todos os parâmetros previstos no Anexo da Portaria GM/MS nº 888/2021. Cabe destacar que o conceito de água potável vai além do atendimento ao padrão de potabilidade, ou seja, para que uma determinada água para consumo humano seja considerada potável, é necessário que além de respeitar o padrão de potabilidade, a água seja produzida e distribuída de forma que não implique em risco à saúde humana (BRASIL, 2010).

É importante observar que apesar de o art. 5º, II, do Anexo da Portaria GM/MS nº 888/2021 definir água potável como a água que não ofereça riscos à saúde, existe um grupo de parâmetros do padrão de potabilidade que diz respeito, justamente, às substâncias químicas que representam risco à saúde, e dentro deste grupo tem-se a categoria dos agrotóxicos e metabólitos. Logo, a norma não é clara quanto à segurança da água quando na presença de agrotóxicos e/ou de seus metabólitos.

Observa-se, ainda, que o texto do Anexo da Portaria GM/MS nº 888/2021 não define o que é risco e nem estabelece os tipos de risco a serem controlados pela norma de potabilidade. Apesar de o termo risco ser comumente utilizado como substituto de perigo, e o dicionário Aurélio (FERREIRA, 2010), referência na língua portuguesa, apontar que risco é sinônimo de perigo, na área de toxicologia há diferença entre estes termos, e é importante compreendê-la.

De acordo com a Organização das Nações Unidas (UNITED NATIONS, 2021a), perigo é a capacidade de a substância interferir com os processos biológicos normais, isto é, é uma propriedade intrínseca baseada principalmente em uma revisão dos estudos científicos disponíveis. O risco, por sua vez, é a probabilidade de ocorrência de um efeito adverso sob condições específicas de exposição (CORRÊA; ALONZO; TREVISAN, 2014; FAUSTMAN; OMENN, 2001). Portanto, o conceito de risco é introduzido quando a exposição é considerada em conjunto com o perigo (UNITED NATIONS, 2021a). De forma resumida, a relação entre risco e perigo pode ser representada pela Fórmula 3:

$$\text{Risco} = \text{perigo} \times \text{exposição}$$

Fórmula 3

Portanto, por essa relação, o risco só será nulo quando o perigo não existir, ou não estiver presente, ou quando não ocorrer exposição.

No que se refere à apreciação de agrotóxicos para efeito de inclusão no padrão brasileiro de potabilidade, o Ministério da Saúde leva em conta os seguintes aspectos: a intensidade de uso da substância no Brasil; a presença da substância em normas vigentes de outros países, ou em diretrizes de organismos internacionais; e o registro formal de solicitação para inclusão do agrotóxico no padrão de potabilidade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012, 2013, 2020c).

A decisão por inclusão, ou exclusão, de tais substâncias no padrão de potabilidade, por sua vez, considera: o potencial tóxico e a intensidade de uso da substância química no Brasil; dados de ocorrência e de potencial ocorrência da substância em mananciais de abastecimento e em águas tratadas no país; a avaliação crítica-comparativa de padrões de potabilidade vigentes em diversos países, mais especificamente nos EUA, Canadá, Austrália, e Nova Zelândia, ou presentes em diretrizes sobre o assunto, publicadas por organismos internacionais, como a Organização Mundial de Saúde; e a possibilidade analítica de determinação das substâncias em amostras de água (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020b, c).

Na avaliação do potencial tóxico da substância química é levada em consideração a classificação quanto à carcinogenicidade, efetuada por organismos internacionais, tais como Agência Internacional de Pesquisa em Câncer, e Agência de Proteção Ambiental dos EUA; além de informações epidemiológicas ou toxicológicas, como o *NOAEL* ou congêneres, disponibilizadas ou sistematizadas por organismos internacionais, como Organização Mundial de Saúde, Agência de Substâncias Tóxicas e Registro de Doenças (*Agency for Toxic Substances and Disease Registry, ATSDR*), Sistema Integrado de Informação de Risco (*Integrated Risk Information System, IRIS*), Agência de Proteção Ambiental dos EUA, e Estimativas de Toxicidade Internacionais para Risco (*International Toxicity Estimates for Risk, ITER*) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013, 2020c).

Após selecionar os agrotóxicos que irão compor o padrão brasileiro de potabilidade, o Ministério da Saúde deriva valores máximos permitidos para tais substâncias na água, da mesma forma que a Organização Mundial de Saúde deriva os valores-guia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013, 2020b, c).

Ademais, o atendimento ao valor máximo permitido é obrigatório no Brasil, entretanto, de acordo com o art. 44, § 5º, do Anexo da Portaria GM/MS nº 888 (BRASIL, 2021a, p. 15), “a detecção de eventuais ocorrências de resultados acima do VMP deve ser

analisada em conjunto com o histórico do controle de qualidade da água”.

2.3.3 A Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos e os padrões nacionais de potabilidade da água

A *Safe Drinking Water Act (SDWA)* de 1974 foi a primeira lei a estabelecer uma estrutura regulatória para os sistemas públicos de abastecimento de água nos EUA (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2004). Esta lei, que tem como objetivo proteger a qualidade da água de consumo humano, autorizou a Agência de Proteção Ambiental dos EUA (USEPA) a estabelecer padrões mínimos para a água potável (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2021b).

Apesar de instituir dever federal na regulamentação de contaminantes na água de abastecimento público, a *SDWA* abre oportunidade para que cada estado defina e faça cumprir seus próprios padrões de potabilidade, desde que estes sejam, no mínimo, tão rigorosos quanto os padrões nacionais da Agência de Proteção Ambiental (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2017h).

Dentro deste contexto, destaca-se que a Agência de Proteção Ambiental dos EUA estabelece dois tipos de padrão de potabilidade: padrões primários, chamados *National Primary Drinking Water Regulations (NPDWR)*; e padrões secundários, ou *National Secondary Drinking Water Regulations (NSDWR)*.

Os *NPDWR* são padrões de cumprimento obrigatório, que tem o intuito de proteger a saúde pública limitando os níveis de contaminantes na água potável. Estes padrões são agrupados em seis categorias: microorganismos, desinfetantes, subprodutos da desinfecção, substâncias químicas inorgânicas, substâncias químicas orgânicas, e radionuclídeos (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2021a). A categoria das substâncias químicas orgânicas é subdividida em dois grupos: o dos contaminantes orgânicos voláteis, e o dos contaminantes orgânicos sintéticos. No grupo dos contaminantes orgânicos sintéticos estão incluídos os agrotóxicos (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2018b).

Destaca-se que os padrões primários para contaminantes químicos objetivam fornecer proteção à saúde pública por meio da redução de riscos crônicos ou de longo prazo, especificamente, de: câncer, dano a órgão, distúrbios do sistema nervoso e distúrbios do sistema reprodutivo (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2018b).

Já os *NSDWR* são apenas recomendações relativas a contaminantes que podem causar efeitos cosméticos (como descoloração da pele ou do dente) ou efeitos estéticos (como sabor, odor ou cor). Entretanto os estados podem optar por adotar os padrões secundários da Agência de Proteção Ambiental como padrões de cumprimento obrigatório (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2020b).

Desde 1974, o Congresso dos EUA revisou duas vezes o processo de avaliação de contaminantes e desenvolvimento de regulamentos para água potável previsto na *SDWA*: uma em 1986 e outra em 1996. Em 1986, o Congresso determinou a regulamentação de 83 contaminantes dentro de três anos, e a adoção de regulamentações, a cada três anos, para ao menos 25 novos contaminantes. Quando este cronograma se mostrou impraticável, o Congresso alterou a *SDWA*, em 1996, para estabelecer um processo baseado em risco, que prioriza contaminantes para regulamentação com base em efeitos à saúde e em ocorrência na água (CONGRESSIONAL RESEARCH SERVICE, 2021).

Na definição do padrão nacional de potabilidade dos EUA são utilizados, então, os preceitos da avaliação quantitativa de risco, como preconiza a Organização Mundial de Saúde. Dentro deste contexto, observa-se que a Agência de Proteção Ambiental dos EUA emprega o termo dose de referência (*Reference Dose, RfD*) ao invés de ingestão diária tolerável, quando divide o *NOAEL*, ou congêneres, por fatores de incerteza. Esta agência norte-americana alerta que esta dose de referência, calculada conforme a Fórmula 1, pode ser derivada para efeitos não cancerígenos de substâncias que também são cancerígenas e que, por isso, é essencial referir-se a outra fonte de informação, relativa à carcinogenicidade da substância, para fins de avaliação de risco (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 1989, 1990).

Sujeita à *SDWA*, a Agência de Proteção Ambiental dos EUA estabelece os padrões primários de água potável por meio de um processo de três etapas. Na primeira etapa é feita a identificação de contaminantes de potencial preocupação, a partir de informações de efeitos à saúde e de ocorrência nacional. Na segunda etapa, é estabelecido um limite almejado, denominado *Maximum Contaminant Level Goal (MCLG)* para os contaminantes que se decide regular. E na terceira etapa é especificado o nível máximo de contaminante na água de abastecimento público, ou *Maximum Contaminant Level (MCL)* (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2004).

O *MCLG* é definido, pela Agência de Proteção Ambiental dos EUA, como o nível máximo de um contaminante na água potável no qual não ocorreria qualquer efeito

adverso¹⁷, conhecido ou esperado, à saúde humana (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2018a). Este limite é um objetivo de saúde pública, cujo atendimento não é obrigatório (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2021a). Para contaminantes que causam câncer, o *MCLG* é definido como zero. Isso ocorre porque a Agência de Proteção Ambiental dos EUA entende que qualquer exposição a produtos químicos cancerígenos pode representar um risco de câncer (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2018b).

O *MCL*, por sua vez, é o maior nível permitido de um contaminante na água potável. É definido o mais próximo possível do *MCLG*, considerando a melhor tecnologia de tratamento disponível e o custo envolvido. É um limite de atendimento obrigatório (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2021a).

Por fim, observa-se que os regulamentos de contaminantes na água de abastecimento público entram em vigor, geralmente, três anos após a promulgação; e a *SDWA* exige que a Agência de Proteção Ambiental dos EUA reveja e, se necessário revise, o limite de cada agrotóxico a cada seis anos (CONGRESSIONAL RESEARCH SERVICE, 2021).

2.3.4 A qualidade da água destinada ao consumo humano na União Europeia

Desde a década de 1980, a União Europeia aplica regras que exigem um controle rigoroso da segurança da água. Isso significa que as águas residuais urbanas devem ser coletadas e tratadas, as emissões industriais gerenciadas com segurança, o uso de produtos químicos autorizado mediante estritas condições, e uma abordagem holística deve ser adotada para gerenciar os recursos hídricos transfronteiriços (EUROPEAN COMMISSION, 2018). Embora, em alguns casos, investimentos iniciais elevados ou prioridades concorrentes tenham feito com que essas regras não pudessem ser postas em prática dentro dos prazos acordados, os sistemas de gestão da água continuaram sendo submetidos a um processo de melhoria contínua (EUROPEAN COMMISSION, 2018).

A primeira diretiva comum no âmbito da União Europeia, relativa à qualidade da água destinada ao consumo humano, foi aprovada em 1980 (Diretiva 80/778/CEE). Esta

¹⁷ Observa-se que os efeitos adversos decorrentes da exposição a contaminantes químicos, objetos de prevenção ou controle, são: câncer, dano a órgão, distúrbios do sistema nervoso e distúrbios do sistema reprodutivo (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2018b).

diretiva requeria o monitoramento de cerca de 60 parâmetros, que eram categorizados em organolépticos, físico-químicos, microbiológicos, substâncias indesejáveis, e substâncias tóxicas, no qual se encontravam os agrotóxicos (EUROPEAN UNION, 1980). Esta diretiva devia ser observada por todos os Estados-Membros da Comunidade Econômica Europeia.

A revisão da Diretiva 80/778/CEE resultou na Diretiva 98/83/CE, que foi alterada em 2003, 2009 e 2015 (EUROPEAN COMMISSION, 2018). Por questões de clareza, uma vez que foram introduzidas novas alterações, a revisão subsequente deu origem à Diretiva (UE) 2020/2184, que entrou em vigor em 12 de janeiro de 2021. A partir da entrada em vigor, os Estados-Membros têm dois anos para transpor para o direito interno as disposições legislativas, regulamentares e administrativas necessárias para dar cumprimento à diretiva revista (EUROPEAN UNION, 2020).

A Diretiva (UE) 2020/2184 tem por objetivos proteger a saúde humana dos efeitos nocivos resultantes de qualquer contaminação da água destinada ao consumo humano, assegurando a sua salubridade e limpeza, e melhorar o acesso a esta água (EUROPEAN UNION, 2020). Para tanto, são estabelecidos requisitos mínimos a que deverá estar sujeita a água destinada a essa utilização. Também são determinados valores paramétricos (VP), baseados em conhecimentos científicos atuais e no princípio da precaução. Estes valores são selecionados de forma a propiciar um elevado nível de proteção à saúde do consumidor (EUROPEAN UNION, 2020). De acordo com a Diretiva (UE) 2020/2184, água de consumo humano segura pressupõe a ausência de substâncias e microrganismos nocivos (EUROPEAN UNION, 2020).

Os parâmetros estabelecidos na Diretiva (UE) 2020/2184 são agrupados, de acordo com suas características, como microbiológicos, químicos e indicadores. Há ainda um grupo de parâmetros considerados relevantes para avaliação de risco dos sistemas de distribuição doméstica, que é constituído por *Legionella* e chumbo (EUROPEAN UNION, 2020).

No geral, os valores paramétricos baseiam-se nas recomendações da Organização Mundial de Saúde e no parecer do Comitê Consultivo Científico da Comissão Europeia (EUROPEAN COMMISSION, 2018; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017b). A Comissão Europeia tem o dever de revisar os valores paramétricos ao menos de cinco em cinco anos, com base no progresso científico e técnico (EUROPEAN UNION, 2020).

Conforme Diretiva (UE) 2020/2184, parâmetros indicadores são aqueles que não têm impacto direto na saúde pública, entretanto, podem contribuir para a identificação de anomalias no tratamento da água e desempenhar um papel importante no desenvolvimento

e na salvaguarda da confiança dos consumidores em relação à qualidade da água. Por isso, devem ser monitorados (EUROPEAN UNION, 2020).

Os Estados-Membros da União Europeia devem fixar, a nível nacional, valores aplicáveis à água destinada ao consumo humano para todos estes parâmetros, que não devem ser menos restritivos do que os estabelecidos na Diretiva (UE) 2020/2184 (EUROPEAN UNION, 2020). Especificamente em relação aos parâmetros indicadores, os valores devem ser estabelecidos unicamente para efeitos de monitoramento, a fim de garantir que sejam tomadas medidas corretivas quando do descumprimento dos requisitos mínimos (EUROPEAN UNION, 2020).

É importante observar que a Diretiva (UE) 2020/2184 estabelece a proibição do abastecimento de água destinada ao consumo humano que constitua um perigo potencial para a saúde humana, ou a restrição da utilização dessa água e a adoção de qualquer outra medida corretiva necessária para proteger a saúde, independentemente de os valores paramétricos terem, ou não, sido cumpridos (EUROPEAN UNION, 2020). Nesse sentido, frisa-se que o descumprimento dos valores dos parâmetros microbiológicos e químicos, dentre os quais estão inseridos os agrotóxicos, deve ser considerado um perigo potencial para a saúde humana, a menos que este seja entendido como irrelevante pela autoridade competente (EUROPEAN UNION, 2020). Perigo, segundo a Diretiva (UE) 2020/2184, é a presença na água de um agente biológico, químico, físico ou radiológico, ou outro aspecto do estado da água, suscetível de ser prejudicial à saúde humana (EUROPEAN UNION, 2020).

Por fim destaca-se que a Diretiva (UE) 2020/2184 foi elaborada de forma a respeitar os direitos fundamentais e a observar os princípios reconhecidos na Carta dos Direitos Fundamentais da União Europeia (EUROPEAN UNION, 2020). A diretiva visa promover especialmente os princípios relacionados aos cuidados de saúde, ao acesso a serviços de interesse econômico geral, à proteção do ambiente, e à defesa do consumidor (EUROPEAN UNION, 2020).

2.3.4.1 Princípio da precaução

Os processos de avaliação de risco que objetivam evitar danos à saúde humana e ao meio ambiente requerem uma quantidade significativa de informações científicas. Estas informações são, muitas vezes, caracterizadas pela incerteza (UNITED NATIONS ENVIRONMENT PROGRAMME, 2019). Na tomada de decisão para proteger a saúde

humana e o meio ambiente, quando o conhecimento é incompleto ou há falta de certeza científica, o princípio da precaução¹⁸ é invocado (MILARÉ, 2018).

O princípio da precaução é uma ferramenta política para legitimar a ação oportuna quando há evidências científicas razoáveis para causar preocupação (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004a). Este princípio afirma que em casos de danos sérios ou irreversíveis à saúde humana ou aos ecossistemas, a reconhecida incerteza científica não deve ser usada como motivo para não se adotar uma postura precavida (MARTUZZI; TICKNER, 2004; SARLET; FENSTERSEIFER, 2021).

Neste sentido, Milaré (2018) esclarece que a incerteza científica atua em favor da saúde e do ambiente, o que acarreta ao interessado o ônus de provar que as ações pretendidas não trarão consequências indesejadas. Para justificar este entendimento, cita Mirra:

O motivo para adoção de um posicionamento dessa natureza é simples: em muitas situações, torna-se verdadeiramente imperativa a cessação de atividades potencialmente degradadoras do meio ambiente, mesmo diante de controvérsias científicas em relação aos seus efeitos científicos. Isso porque, segundo se entende, nessas hipóteses, o dia em que se puder ter certeza absoluta dos efeitos prejudiciais das atividades questionadas, os danos por elas provocados no meio ambiente e na saúde e segurança da população terão atingido tamanha amplitude e dimensão que não poderão mais ser revertidos ou reparados – serão já nessa ocasião irreversíveis (MIRRA, 1996 apud MILARÉ, 2018, p. 269).

Neste ponto, é importante esclarecer a diferença entre o princípio da prevenção e o princípio da precaução. Embora estes vocábulos, prevenção e precaução, sejam, frequentemente, utilizados como sinônimos na língua portuguesa, a doutrina jurídica do meio ambiente optou por distinguir o sentido destes termos (GRANZIERA, 2019). Assim, entende-se que a prevenção é substantivo do verbo prevenir (do latim *prae* = antes e *venire* = vir, chegar), e significa ato ou efeito de antecipar-se, chegar antes; induzindo uma conotação de generalidade, simples antecipação no tempo, mas com intuito conhecido. Já, a precaução é substantivo do verbo precaver-se (do latim *prae* = antes e *cavere* = tomar cuidado), e sugere cuidados antecipados com o desconhecido, cautela para que uma atitude ou ação não venha a concretizar-se ou a resultar em efeitos indesejáveis (MILARÉ, 2018). Resumidamente, Milaré ensina:

De maneira sintética, podemos dizer que a prevenção trata de riscos ou impactos

¹⁸ A precaução é um princípio jurídico que visa a tutelar a vida, a saúde, a qualidade ambiental e até mesmo, em alguns casos, a dignidade da pessoa humana (SARLET; FENSTERSEIFER, 2021).

já *conhecidos* pela ciência, ao passo que a precaução se destina a gerir riscos ou impactos *desconhecidos*. Em outros termos, enquanto a prevenção trabalha com o risco *certo*, a precaução vai além e se preocupa com o risco *incerto* (MILARÉ, 2018, p. 266).

Portanto, ações preventivas são tomadas quando o perigo é certo e quando se tem elementos seguros para afirmar que um determinado fato, ou circunstância, é efetivamente perigoso. A precaução, por sua vez, é invocada quando a informação científica é insuficiente, inconclusiva ou incerta e há indicações de que possíveis efeitos sobre o ambiente, a saúde das pessoas ou dos animais, ou a proteção vegetal possam ser potencialmente perigosos e incompatíveis com o nível de proteção escolhido (MILARÉ, 2018).

Observa-se que a precaução não exclui, mas defende a necessidade de melhorar a base científica para as decisões, incluindo ferramentas de avaliação de risco, melhorando a vigilância da saúde e das intervenções, e avaliando tecnologias e atividades alternativas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004a). Portanto, a precaução deve ser um processo contínuo e iterativo de busca de formas sustentáveis de reduzir os impactos adversos da atividade econômica na saúde pública (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004a). Assim, à medida que mais evidências tornam-se disponíveis, as decisões devem ser revistas para refletir melhor o risco.

Especialmente no que tange à aplicação do princípio da precaução associado à exposição a substâncias químicas, Augusto e Freitas explicam:

A aplicação do Princípio da Precaução envolve não só o reconhecimento e a exposição das inerentes incertezas no que diz respeito aos eventuais efeitos das substâncias químicas sobre os seres humanos e o meio ambiente, mas também a admissão de nossa ignorância em relação ao problema e à indeterminância. A complexidade e uma série de limites e incertezas quanto às avaliações técnicas de riscos ampliam-se quando levamos em conta que os processos saúde-doença ligados à exposição a substâncias químicas envolvem interações não-linéares de aspectos biológicos, psicológicos e sociais que são altamente acoplados, possibilitando múltiplas e inesperadas interações, as quais se tornam, muitas vezes, incompreensíveis e invisíveis aos seres humanos a curto prazo (AUGUSTO; FREITAS, 1998, p. 87).

Por fim, em relação à implementação e aos objetivos do princípio da precaução, Machado esclarece:

A implementação do princípio da precaução não tem por finalidade imobilizar as atividades humanas. Não se trata da precaução que tudo impede ou que em tudo vê catástrofes ou males. O princípio da precaução visa à durabilidade da sadia qualidade de vida das gerações humanas e à

continuidade da natureza existente no planeta (MACHADO, 2020, p. 96).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar os valores máximos permitidos (VMP) para os agrotóxicos e metabólitos do padrão brasileiro de potabilidade da água, sob a perspectiva da saúde de crianças e adolescentes.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Caracterizar os ingredientes ativos de agrotóxicos (IAA) químicos mais vendidos no Brasil no período de 2010 a 2020;
- b) Identificar a classificação quanto à carcinogenicidade e desregulação endócrina dos agrotóxicos da norma brasileira de potabilidade da água que estiveram dentre os dez ingredientes ativos mais vendidos no período de 2010 a 2020;
- c) Apontar o fundamento jurídico que visa a garantir o direito à saúde para crianças e adolescentes;
- d) Comparar os parâmetros agrotóxicos do atual padrão brasileiro de potabilidade da água com as diretrizes da Organização Mundial de Saúde, com a norma nacional dos Estados Unidos e com a norma comum no âmbito da União Europeia.

4 METODOLOGIA

4.1 CLASSIFICAÇÃO QUANTO AO TIPO DE PESQUISA

Trata-se de pesquisa aplicada e descritiva sob o ponto de vista de sua natureza e de seus objetivos. A pesquisa de natureza aplicada objetiva gerar conhecimentos para aplicação prática, dirigidos à solução de problemas específicos, e envolve verdades e interesses locais (SILVA; MENEZES, 2005). A pesquisa descritiva tem como finalidade descrever os fatos de determinada realidade por meio de um levantamento das características conhecidas deste fato (SANTOS, 2007).

Do ponto de vista dos procedimentos técnicos, a pesquisa pode ser classificada como documental. De acordo com Gil (2002, p. 45) *“a pesquisa documental vale-se de materiais que não recebem ainda um tratamento analítico, ou que ainda podem ser reelaborados de acordo com os objetos da pesquisa”*. Prodanov e Freitas (2013) observam que a utilização da pesquisa documental é destacada no momento em que se pode organizar as informações que se encontram dispersas, conferindo-lhe uma nova importância como fonte de consulta.

4.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO

A partir dos relatórios de comercialização de agrotóxicos, disponibilizados pelo Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis, foram relacionados os dez ingredientes ativos de agrotóxicos químicos mais vendidos no Brasil no período de 2010 a 2020. Aqueles constantes no padrão de potabilidade para agrotóxicos da Portaria GM/MS nº 888/2021 foram identificados quanto aos seguintes aspectos: nome comum, grupo químico e classe agrônômica, com base nas monografias da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Outras informações, apresentadas nestas monografias e julgadas relevantes, também foram listadas.

Para os agrotóxicos da norma brasileira de potabilidade da água que estiveram dentre os dez ingredientes ativos mais vendidos em cada ano do período de 2010 a 2020, buscou-se identificar a classificação quanto à carcinogenicidade e desregulação endócrina, a partir de listas de classificação internacionais e de banco de dados internacional, respectivamente. Estas classificações foram complementadas por artigos científicos publicados em periódicos indexados. Nos casos de divergência de classificação quanto à

carcinogenicidade, foram considerados os seguintes critérios: temporalidade e tipos de estudos avaliados pelas agências. Assim, diante de divergências, considerou-se a classificação mais recente, feita pela agência que utiliza todos os estudos científicos disponíveis e pertinentes ao público. Classificações baseadas, predominantemente, em estudos aportados por empresas registrantes de agrotóxicos não foram consideradas, nestes casos.

Em seguida, foi descrito o fundamento jurídico que visa a garantir o direito à saúde para crianças e adolescentes. Tal garantia perpassa pelo direito fundamental à saúde e pelo princípio constitucional da absoluta prioridade de atendimento à criança e ao adolescente, aspectos considerados nesta etapa da pesquisa.

Por fim, os parâmetros agrotóxicos constantes na norma brasileira de potabilidade da água foram comparados com aqueles das diretrizes da Organização Mundial de Saúde e com os constantes nas normatizações dos Estados Unidos e da União Europeia. Nesta comparação foram analisados os valores referenciais de agrotóxicos e metabólitos em água e as bases teóricas utilizadas na fundamentação destes valores. A análise da norma brasileira de potabilidade da água foi feita sob a perspectiva da saúde de crianças e adolescentes, e os resultados das etapas anteriores enriqueceram a discussão.

4.3 FONTES DE DADOS

Os relatórios de comercialização e as monografias dos ingredientes ativos de agrotóxicos foram obtidos no sítio eletrônico do Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (<http://ibama.gov.br/agrotoxicos/relatorios-de-comercializacao-de-agrotoxicos>) e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (<https://www.gov.br/anvisa/ptbr/setorregulado/regularizacao/agrotoxicos/monografias/monografias-autorizadas-por-letra>), respectivamente.

O potencial carcinogênico dos agrotóxicos foi consultado nas listas de classificação da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (<https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications>) e da Agência de Proteção Ambiental dos EUA (http://npic.orst.edu/chemicals_evaluated.pdf). O reconhecimento quanto à desregulação endócrina foi pesquisado no banco de dados de propriedades de agrotóxicos da União Internacional de Química Pura e Aplicada (*International Union of Pure and Applied Chemistry, IUPAC*) (<http://sitem.herts.ac.uk/aeru/iupac/atoz.htm>).

Para apontar o fundamento jurídico que visa a garantir o direito à saúde para

crianças e adolescentes foram consultados, no Portal da Legislação da Presidência da República (http://www4.planalto.gov.br/legislacao/copy_of_home), a Constituição da República Federativa do Brasil de 1988, a Lei nº 8.069 de 1990, e o Decreto nº 99.710 de 1990. Foi consultada, também, no sítio eletrônico do Ministério Público do Paraná (<https://crianca.mppr.mp.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=350>), a Declaração Universal dos Direitos da Criança de 1959.

As normas e diretrizes relativas à qualidade da água potável foram obtidas nos sítios eletrônicos dos respectivos órgãos oficiais: Portaria GM/MS nº 888/2021 (<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-gm/ms-n-888-de-4-de-maio-de-2021-318461562>); *Guidelines for Drinking-water Quality* (<https://www.who.int/publications/i/item/9789241549950>); *2018 Edition of the Drinking Water Standards and Health Advisories Tables* (<https://www.epa.gov/sites/default/files/2018-03/documents/dwtable2018.pdf>); Diretiva (UE) 2020/2184 do Parlamento Europeu e do Conselho (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32020L2184&qid=1637694501948&from=PT>). Como o Ministério da Saúde do Brasil e a Agência de Proteção Ambiental dos EUA não apresentam em norma as bases teóricas utilizadas na fundamentação dos valores máximos permitidos para agrotóxicos na água potável, mas disponibilizam tais informações em registros complementares, foram feitas consultas a esses outros documentos. Assim, foram consultados os documentos utilizados no processo de revisão do Anexo XX da Portaria de Consolidação nº 5/2017, disponibilizados pelo Ministério da Saúde. Também foram solicitadas informações ao Ministério da Saúde, via Plataforma Integrada de Ouvidoria e Acesso à Informação – Fala.BR da Controladoria-Geral da União. Foram feitas duas solicitações de acesso à informação: uma no dia 9 e outra no dia 29 de junho de 2021. As respostas da área técnica do Ministério da Saúde foram disponibilizadas em 29 de junho de 2021, via plataforma de acesso à informação, e em 3 de agosto de 2021, via e-mail. A resposta da primeira solicitação pode ser obtida no sítio eletrônico <http://www.consultaesic.cgu.gov.br/busca/dados/Lists/Pedido/Attachments/1561342/RESP_OSTA_PEDIDO_Resposta_demanda_4141665.pdf>. A resposta da segunda solicitação foi enviada por e-mail e, por isso está sendo disponibilizada na íntegra no ANEXO A deste trabalho. As bases teóricas utilizadas na fundamentação dos níveis máximos de agrotóxicos da norma nacional de potabilidade de água dos EUA foram consultadas no sítio eletrônico da Agência de Proteção Ambiental dos EUA (<https://www.epa.gov/iris>) por meio de busca do agrotóxico a partir no número de registro do *Chemical Abstracts Service* (CAS).

4.4 DELIMITAÇÕES DO ESTUDO

O estudo foi delimitado na análise dos agrotóxicos e metabólitos da norma brasileira de potabilidade da água. Não foi objeto do estudo a análise dos parâmetros bacteriológicos, organolépticos, de turbidez, de cianotoxinas, e de outras substâncias químicas que representam risco à saúde, como substâncias inorgânicas, substâncias orgânicas diversas e subprodutos da desinfecção. Portanto, estudos complementares deverão ser feitos.

4.5 ASPECTOS ÉTICOS

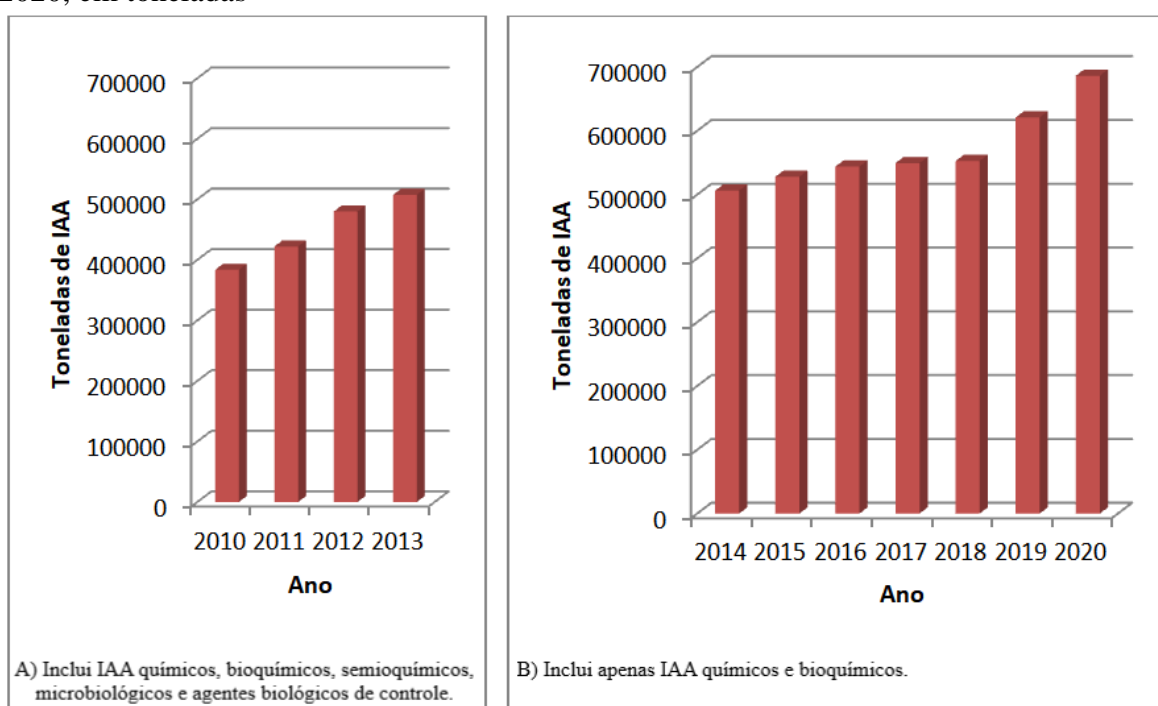
Este estudo científico não apresenta qualquer tipo de risco para as pessoas. Trata-se de pesquisa envolvendo dados secundários de acesso irrestrito, relativos a agrotóxicos em água para consumo humano. Como o estudo não envolveu pesquisa em seres humanos não foi necessária aprovação por parte do Sistema CEP/CONEP, de acordo com a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 CARACTERIZAÇÃO DOS INGREDIENTES ATIVOS DE AGROTÓXICOS QUÍMICOS MAIS VENDIDOS NO BRASIL NO PERÍODO DE 2010 A 2020

O Gráfico 1 mostra uma série histórica da venda de ingredientes ativos de agrotóxicos (IAA) autorizados no Brasil.

Gráfico 1 - Evolução da venda de IAA autorizados no Brasil, para o período de 2010 a 2020, em toneladas



Fonte: Gráfico elaborado a partir de INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE E DOS RECURSOS NATURAIS RENOVÁVEIS (2022)

Observa-se que houve um aumento de aproximadamente 79% no número de toneladas de IAA vendidos no Brasil no período de 2010 a 2020. A tendência geral foi de aumento nas vendas ao longo dos anos, porém, em 2014 houve uma pequena queda em comparação com o ano anterior.

É importante esclarecer que em 2014 o Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis alterou a forma de apresentação dos dados em seus boletins. Até 2013 os boletins apresentavam a quantidade de todos os IAA vendidos no Brasil. A partir de 2014, o Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis começou a apresentar a quantidade total de IAA vendidos em dois grupos: o dos químicos e bioquímicos; e o dos semioquímicos, microbiológicos e agentes biológicos

de controle (INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE E DOS RECURSOS NATURAIS RENOVÁVEIS, 2022). Como o foco deste estudo é a análise dos IAA constantes na norma brasileira de potabilidade de água vigente, a caracterização da comercialização centrou-se no grupo de IAA químicos e bioquímicos. Entretanto, devido à ausência de dados para considerar apenas os IAA químicos e bioquímicos nos primeiros anos da série histórica em estudo, as quantidades de IAA vendidas nos anos de 2010 a 2013, apresentadas no Gráfico 1 A, englobam os dois grupos. Já as quantidades apresentadas a partir de 2014 referem-se apenas aos IAA químicos e bioquímicos. Logo o aumento na venda de IAA químicos e bioquímicos, de 2010 a 2020, foi superior a 79%.

Outro ponto importante é que até o final de 2017, produtos classificados exclusivamente como adjuvantes eram registrados como agrotóxicos e participavam do ranking dos ingredientes ativos mais vendidos no país. A partir de 2018, produtos classificados exclusivamente como adjuvantes começaram a não aparecer mais na lista de IAA, visto que passaram a não ser mais considerados agrotóxicos, de acordo com o Ato nº 104, de 20 de novembro de 2017 (BRASIL, 2017a). Foram mantidos, como agrotóxicos, apenas os óleos registrados para alguma finalidade de uso de ação biocida (INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE E DOS RECURSOS NATURAIS RENOVÁVEIS, 2022). Portanto, este também é um fator que indica que o aumento da venda de IAA químicos e bioquímicos, de 2010 a 2020, foi superior a 79%.

Cabe observar que os dados apresentados no Gráfico 1 englobam tanto os IAA que tiveram informações de vendas divulgadas de forma individualizada quanto aqueles que não tiveram. Nota-se que, até 2020, era necessário que existissem no mínimo três empresas detentoras do registro para que os IAA tivessem suas vendas divulgadas individualmente, por questões de sigilo comercial (INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE E DOS RECURSOS NATURAIS RENOVÁVEIS, 2022). Dentro deste contexto, era possível que um IAA tivesse seus dados divulgados de forma individual em um determinado ano, e não em outro, em função das transferências de titularidades de registro de produtos formulados entre as empresas. Assim, se após a transferência existissem menos de três empresas detentoras do registro, os dados não podiam ser publicizados (INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE E DOS RECURSOS NATURAIS RENOVÁVEIS, 2022). A partir de 2021, o Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis passou a divulgar os quantitativos consolidados, em toneladas, de todos os IAA disponíveis em sua base de dados, objetivando a promoção da divulgação de informações de interesse coletivo (INSTITUTO

BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE E DOS RECURSOS NATURAIS RENOVÁVEIS, 2022).

Cabe esclarecer ainda que os dados apresentados nos boletins representam as vendas internas no Brasil, o que não implica que uma determinada quantidade tenha sido efetivamente utilizada, ou seja, lançada no meio ambiente (INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE E DOS RECURSOS NATURAIS RENOVÁVEIS, 2022). Entretanto, esses dados são indicativos de uso.

Dentro deste contexto, observa-se que os agrotóxicos só podem ser comercializados, diretamente ao usuário, mediante apresentação de receita agrônômica (BRASIL, 2002). Tal receita tem de ser expedida em no mínimo duas vias, sendo uma destinada ao usuário e outra ao estabelecimento comercial, que deve mantê-la à disposição dos órgãos fiscalizadores (BRASIL, 2002). A fiscalização de estabelecimentos de comercialização de agrotóxicos é de competência dos órgãos estaduais e do Distrito Federal responsáveis pelos setores de agricultura, saúde e meio ambiente, e não dos órgãos federais (BRASIL, 2002). Alguns estados digitalizam a informação do receituário, como o Paraná (AGÊNCIA DE DEFESA AGROPECUÁRIA DO PARANÁ, [s. d.]) contudo, outros não. Portanto, essa informação não é uniforme, não sendo amplamente utilizada no país como poderia e deveria ser.

Frisa-se, por fim, que os boletins do Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis são elaborados com base nos relatórios semestrais de comercialização apresentados pelas empresas detentoras de registro dos produtos. O Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis recebe de boa fé esses relatórios, e presume que o registrante fez o informe de forma correta (INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE E DOS RECURSOS NATURAIS RENOVÁVEIS, 2022).

A Tabela 2 mostra o número de ingredientes ativos identificados nos relatórios semestrais de produção e comercialização de produtos formulados recebidos pelo Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis em cada ano do período em estudo e o número de ingredientes ativos que tiveram suas vendas divulgadas de forma individualizada. Ressalta-se que assim como no Gráfico 1, os números apresentados de 2010 a 2013 englobam tanto os IAA químicos e bioquímicos, como os semioquímicos, microbiológicos e agentes biológicos de controle; e de 2014 a 2020, apenas os IAA químicos e bioquímicos.

Tabela 2 - IAA identificados nos relatórios e IAA divulgados de forma individualizada no período de 2010 a 2020

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
IAA total	375	382	368	372	317	320	325	329	310	315	312
IAA div.	81	81	83	85	76	78	80	88	88	89	312

Fonte: INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE E DOS RECURSOS NATURAIS RENOVÁVEIS (2022)

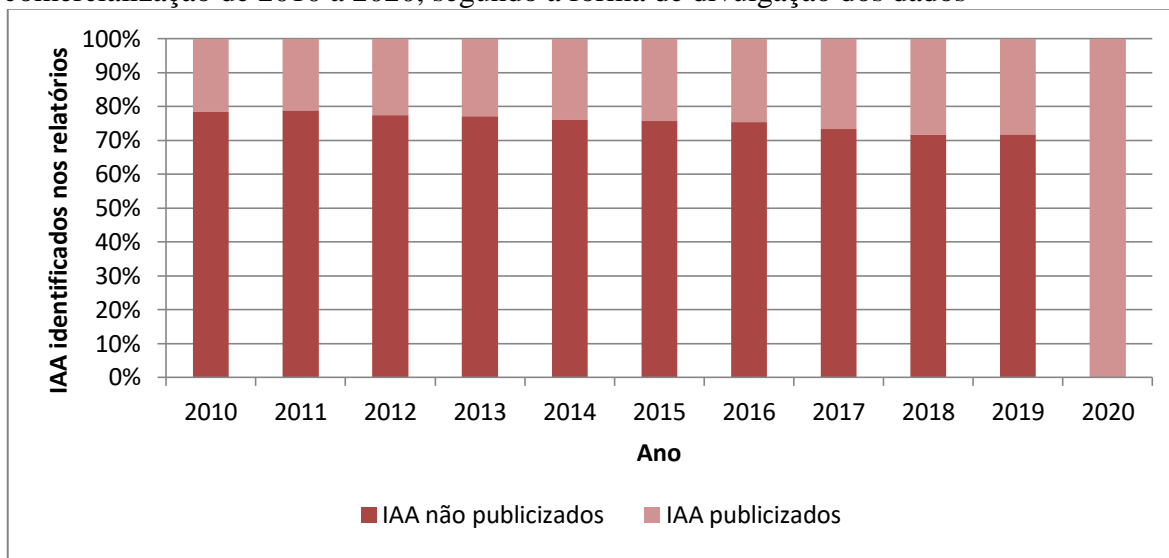
Notas: IAA total: IAA identificados nos relatórios

IAA div: IAA que tiveram informações de venda divulgadas de forma individualizada

De todos os anos estudados, 2014 foi o que divulgou a venda individualizada do menor número de ingredientes ativos e 2020, do maior. Percebe-se que todos os ingredientes ativos identificados nos relatórios de comercialização do ano de 2020 tiveram suas vendas divulgadas de forma individualizada.

O Gráfico 2 ilustra a distribuição percentual de ingredientes ativos identificados nos relatórios de comercialização segundo a forma de divulgação dos dados.

Gráfico 2 - Distribuição percentual dos IAA identificados nos relatórios de comercialização de 2010 a 2020, segundo a forma de divulgação dos dados

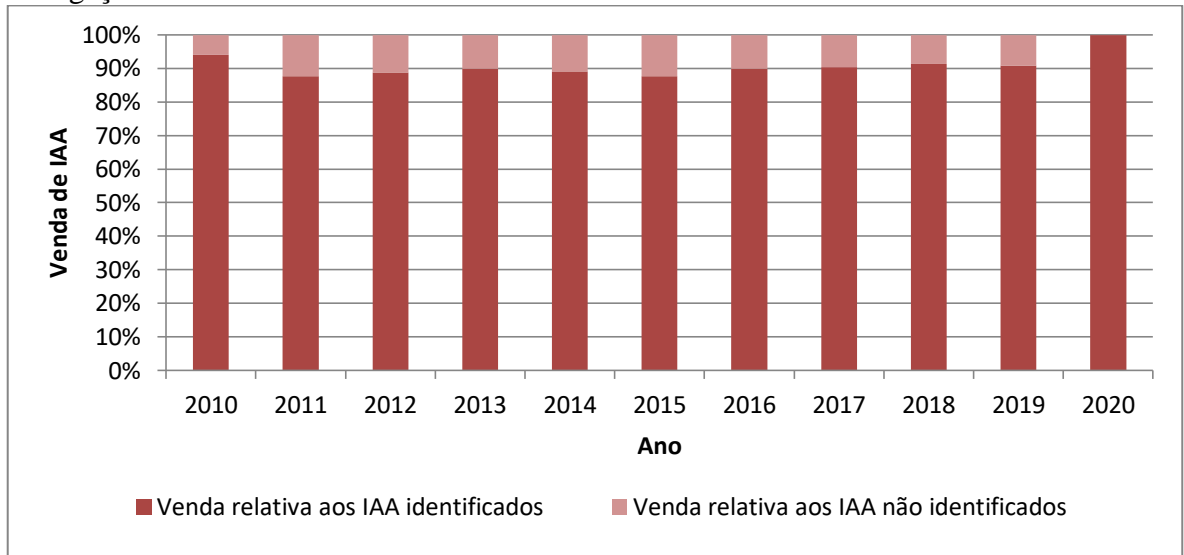


Fonte: Gráfico elaborado a partir de INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE E DOS RECURSOS NATURAIS RENOVÁVEIS (2022)

De acordo com o Gráfico 2, 79% dos ingredientes ativos identificados nos relatórios de comercialização de 2011 não tiveram informações de venda publicizadas de forma individual, e 100% dos ingredientes ativos identificados nos relatórios de 2020 tiveram informações de venda divulgadas individualmente.

O Gráfico 3 apresenta a distribuição percentual das vendas de IAA em cada ano do estudo, segundo a forma de divulgação dos dados.

Gráfico 3 - Distribuição percentual da venda de IAA de 2010 a 2020, segundo a forma de divulgação dos dados.



Fonte: Gráfico elaborado a partir de INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE E DOS RECURSOS NATURAIS RENOVÁVEIS (2022)

Portanto, os IAA que tiveram suas vendas divulgadas de forma individualizada representaram, no mínimo, 88% do total de vendas no país. Por conseguinte, os IAA que não tiveram suas vendas divulgadas de forma individualizada corresponderam, no máximo, a 12% do total de vendas no ano.

O Quadro 1 apresenta os dez IAA mais vendidos, em toneladas, no Brasil, em cada ano do período de 2010 a 2020, e a Tabela 3 mostra a quantidade comercializada destes IAA.

Quadro 1 - IAA mais vendidos (em toneladas) no Brasil, no período de 2010 a 2020

Ranking	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
1°	Glifosato	Glifosato	Glifosato	Glifosato	Glifosato	Glifosato	Glifosato	Glifosato	Glifosato	Glifosato	Glifosato
2°	Óleo mineral	Óleo mineral	Óleo mineral	2,4-D	2,4-D	2,4-D	2,4-D	2,4-D	2,4-D	2,4-D	2,4-D
3°	2,4-D	2,4-D	2,4-D	Atrazina	Acefato	Óleo mineral	Mancozebe	Mancozebe	Mancozebe	Mancozebe	Mancozebe
4°	Metamido-fós	Atrazina	Atrazina	Óleo mineral	Óleo mineral	Mancozebe	Atrazina	Acefato	Atrazina	Acefato	Atrazina
5°	Atrazina	Enxofre	Acefato	Acefato	Clorpirifós	Acefato	Óleo mineral	Óleo mineral	Acefato	Atrazina	Acefato
6°	Enxofre	Metamido-fós	Enxofre	Clorpirifós	Atrazina	Atrazina	Acefato	Atrazina	Paraquate ^(b)	Clorotalonil	Clorotalonil
7°	Óleo vegetal	Carbendazim	Diuron	Metomil	Mancozebe	Paraquate ^(b)	Paraquate ^(b)	Paraquate ^(b)	Enxofre	Paraquate ^(b)	Malationa
8°	Carbendazim	Acefato	Carbendazim	Mancozebe	Metomil	Clorpirifós	Imidacloprido	Imidacloprido	Imidacloprido	Malationa	Enxofre
9°	Mancozebe	Óleo vegetal	Óleo vegetal	Imidacloprido	Diuron	Imidacloprido	Óleo vegetal	Oxicloreto de cobre	Óleo mineral	Enxofre	Imidacloprido
10°	Glifosato sal ^(a)	Mancozebe	Mancozebe	Paraquate ^(b)	Paraquate ^(b)	Óleo vegetal	Clorpirifós	Enxofre	Oxicloreto de cobre	Clorpirifós	Clorpirifós

Fonte: INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE E DOS RECURSOS NATURAIS RENOVÁVEIS (2022)

Notas: Quadro elaborado com base em dados atualizados pelo Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis em 15 de agosto de 2020 e 14 de junho de 2021 (referente ao ano de 2020).

(a) Glifosato - sal de isopropilamina

(b) Dicloreto de paraquate

Tabela 3 - Quantidade dos dez IAA mais vendidos em cada ano

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Toneladas Vendidas	260.388	277.137	336.916	345.967	351.708	363.711	389.362	375.878	388.745	440.381	486.996
% Venda Total	72	66	71	70	69	70	72	70	71	71	71

Fonte: INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE E DOS RECURSOS NATURAIS RENOVÁVEIS (2022)

Observa-se a predominância na venda do IAA glifosato, e o destaque para o 2,4-D, que assumiu a 2ª posição por oito anos consecutivos e atingiu o 3º lugar em 2010, 2011 e 2012. Ressalta-se que a comercialização dos dez IAA mais vendidos é bastante representativa, sendo igual ou superior a 70% em todos os anos estudados, exceto nos anos de 2011 e 2014, em que a venda destes ingredientes ativos representou 66% e 69% da venda total, respectivamente.

O Quadro 2 identifica os IAA, relacionados no Quadro 1, que estão estabelecidos no padrão de potabilidade para agrotóxicos da Portaria GM/MS nº 888/2021, e a quantidade vendida de cada uma dessas substâncias no período de 2010 a 2020.

Quadro 2 - Relação dos IAA mais vendidos no período de 2010 a 2020 sujeitos a monitoramento na água para consumo humano

Nome comum	Nº CAS	Toneladas Vendidas (2010-2020)
Glifosato	1071-83-6	2.032.863,82
2,4-D	94-75-7	466.098,98
Mancozebe	8018-01-7	267.897,35
Atrazina	1912-24-9	258.604,14
Acefato	30560-19-1	229.297,61
Paraquate	4685-14-7	99.485,11 ^(a)
Clorpirifós	2921-88-2	93.015,95
Clorotalonil	1897-45-6	79.246,32
Diuron	330-54-1	72.410,75
Carbendazim	10605-21-7	68.533,06
Malationa	121-75-5	61.074,23
Metamidofós	10265-92-6	30.781,78 ^(b)

Fontes: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (2020a, b); BRASIL (2021a); INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE E DOS RECURSOS NATURAIS RENOVÁVEIS (2022)

Notas (a) Venda de dicloreto de paraquate.

(b) Venda referente apenas aos anos de 2010 e 2011, pois a comercialização de metamidofós foi proibida no Brasil em 31 de dezembro de 2011.

A comercialização das 12 substâncias químicas sinalizadas no Quadro 2, durante os anos de 2010 a 2020, representou 65% da venda total de IAA no período. Portanto os potenciais danos à saúde humana resultantes da exposição a estas substâncias merecem atenção especial.

O Quadro 3 mostra a classificação dos IAA identificados no Quadro 2 quanto ao grupo químico e à classe agrônômica, de acordo com as monografias disponibilizadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, além de outras informações importantes apresentadas ou referenciadas nestes documentos.

Quadro 3 - Classificação química e agrônômica dos IAA mais vendidos no período de 2010 a 2020 sujeitos a monitoramento na água para consumo humano

Nome comum	Grupo químico	Classe agrônômica	Outras informações relevantes
Glifosato	glicina substituída	herbicida	Principal metabólito: ácido aminometilfosfônico (AMPA)
2,4-D	ácido ariloxialcanóico	herbicida	Contaminantes de importância toxicológica para o ingrediente ativo: dioxinas
Mancozebe	alquilenobis (ditiocarbamato)	fungicida e acaricida	-
Atrazina	triazina	herbicida	Contaminante de importância toxicológica para o ingrediente ativo: N-nitrosaminas
Acefato	organofosforado	inseticida e acaricida	Principal metabólito: metamidofós
Paraquate	bipiridílio	herbicida	O registro do paraquate foi cancelado no Brasil devido à toxicidade aguda, ao potencial mutagênico, e à associação deste ingrediente ativo com a Doença de Parkinson. A produção, a importação e a comercialização de paraquate estão proibidas desde 22 de setembro de 2020. O uso do estoque remanescente foi permitido até 31 de julho de 2021.
Clorpirifós	organofosforado	inseticida, formicida e acaricida	-
Clorotalonil	isoflalonitrila	fungicida	Contaminante de importância toxicológica para o ingrediente ativo: hexaclorobenzeno
Diuron	uréia	herbicida	Contaminantes de importância toxicológica para o ingrediente ativo: tetracloroazobenzeno e tetracloroazoxybenzeno
Carbendazim	benzimidazol	fungicida	Contaminantes de importância toxicológica para o ingrediente ativo: aminohidroxifenazina e diaminofenazina
Malationa	organofosforado	inseticida e acaricida	-
Metamidofós	ME	ME	O registro do metamidofós foi cancelado no Brasil devido às características neurotóxicas, imunotóxicas, e à toxicidade deste ingrediente ativo sobre os sistemas endócrino, reprodutor e sobre o desenvolvimento embrionário. A comercialização de metamidofós está proibida desde 31 de dezembro de 2011. O uso do estoque remanescente foi permitido até 30 de junho de 2012.

Fontes: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (2020b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, m, n); BRASIL (2011, 2017b, 2020)

Nota: ME: Monografia excluída

Os IAA que estiveram dentre os dez mais vendidos em cada ano em estudo, e estão sujeitos a monitoramento na água para consumo humano, apresentam uma grande diversidade de grupos químicos, destacando-se o grupo dos organofosforados. No que tange à classe agronômica, evidencia-se a relevância dos herbicidas, tanto pelo número de ingredientes ativos utilizados para este fim, como pela representatividade das vendas desta classe de substâncias, apresentada no Quadro 2. Acaricidas, inseticidas e fungicidas também ficaram em evidência.

Verifica-se que dois ingredientes ativos, metamidofós e paraquate, tiveram o registro cancelado no Brasil, em decorrência dos danos à saúde associados. A comercialização de metamidofós está proibida desde dezembro de 2011, portanto a quantidade deste ingrediente ativo, apresentada no Quadro 2, se refere apenas às vendas nos anos de 2010 e 2011. Ambos os ingredientes ativos foram relacionados a efeitos crônicos à saúde. Apesar de o metamidofós ser o principal metabólito do acefato, este último ingrediente ativo tem, ainda atualmente, registro ativo no Brasil, o que permite sua produção, importação, exportação, comercialização e utilização. Ademais, conforme Quadro 2, o acefato foi o 5^o ingrediente ativo mais vendido, em toneladas, no período de 2010 a 2020. À vista disso, continua havendo risco potencial à saúde da população, que pode vir a ser exposta a metamidofós a partir do acefato.

5.2 EFEITOS CRÔNICOS DE INGREDIENTES ATIVOS DE AGROTÓXICOS

Para os agrotóxicos da norma brasileira de potabilidade da água que estiveram dentre os dez ingredientes ativos mais vendidos em cada ano do período de 2010 a 2020, buscou-se identificar efeitos crônicos à saúde, especificamente carcinogenicidade e desregulação endócrina, a partir de listas de classificação internacionais. Foram consultadas as listas de classificação de potencial cancerígeno da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer e da Agência de Proteção Ambiental dos EUA, e o banco de dados de propriedades de agrotóxicos da União Internacional de Química Pura e Aplicada, desenvolvido pela Unidade de Pesquisa em Agricultura e Meio Ambiente (*Agriculture & Environment Research Unit, AERU*) da Universidade de Hertfordshire. O Quadro 4 apresenta os resultados encontrados.

Quadro 4 - Classificação de IAA quanto à carcinogenicidade e desregulação endócrina

Ingrediente ativo	Carcinogenicidade		Desregulação endócrina
	IARC	USEPA	IUPAC
Acefato	-	Grupo C – Possível cancerígeno para seres humanos (1985)	Conhecido por ser desregulador endócrino ^(a)
Atrazina	Grupo 3 – Não classificável quanto à sua carcinogenicidade para humanos (1999)	Não é provável que seja cancerígeno para seres humanos (2000)	Possivelmente é desregulador endócrino ^(b)
Carbendazim	-	Grupo C – Possível cancerígeno para seres humanos (1989)	Possivelmente é desregulador endócrino ^(c)
Clorotalonil	Grupo 2B – Possivelmente carcinogênico para humanos (1999)	Provavelmente carcinogênico para seres humanos (1997)	Possivelmente é desregulador endócrino ^(d)
Clorpirifós	-	Grupo E – Evidência de não carcinogenicidade para seres humanos (1993)	Possivelmente é desregulador endócrino
2,4-D	Grupo 2B – Possivelmente carcinogênico para humanos (2018)	Grupo D – Não classificável quanto à carcinogenicidade humana (1997)	Possivelmente é desregulador endócrino ^(e)
Diuron	-	Cancerígeno conhecido/provável (1997)	Possivelmente é desregulador endócrino ^(f)
Glifosato	Grupo 2A – Provavelmente carcinogênico para humanos (2017)	Não é provável que seja cancerígeno para seres humanos (2017)	Possivelmente é desregulador endócrino ^(g)
Malationa	Grupo 2A – Provavelmente carcinogênico para humanos (2017)	Evidência sugestiva de carcinogenicidade, mas não o suficiente para avaliar o potencial de carcinogenicidade em humanos (2000)	Possivelmente é desregulador endócrino ^(h)
Mancozebe	-	Grupo B – Provável cancerígeno para seres humanos (1999)	Conhecido por ser desregulador endócrino
Metamidofós	-	Não é provável que seja cancerígeno para seres humanos (1998)	Não encontrados dados
Paraquate	-	Grupo E – Evidência de não carcinogenicidade para seres humanos (2000)	Conhecido por não ser desregulador endócrino

Fontes: INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (2021); UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (2020a); UNIVERSITY OF HERTFORDSHIRE (2022)

Notas: A data entre parênteses refere-se ao ano de publicação da monografia pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer, ou ao ano mais recente de revisão de potencial carcinogênico feita pela Agência de Proteção Ambiental dos EUA.

- (a) Desregulação da expressão hormonal no hipotálamo.
- (b) Inibição androgênica e efeito estrogênico fraco.
- (c) Aumento da produção de estrogênio e atividade da aromatase.
- (d) Ativação da proliferação de células androgênio-sensitivas.
- (e) Efeitos adrogênicos sinérgicos quando combinado com testosterona.
- (f) Inibição da ação dos andrógenos.
- (g) Desregulação da atividade da aromatase.
- (h) Inibição da secreção de catecolaminas.

Observa-se que dos 12 ingredientes ativos mais vendidos no período de 2010 a 2020 sujeitos a monitoramento na água para consumo humano, 8 (67%) são classificados como carcinogênico, provavelmente carcinogênico, ou possivelmente carcinogênico para seres humanos pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer ou pela Agência de Proteção Ambiental dos EUA.

Frisa-se que os termos “possivelmente carcinogênico” e “provavelmente carcinogênico” não possuem significado quantitativo, isto é, não dizem se um agrotóxico é mais ou menos carcinogênico do que outro. Esses termos são utilizados apenas como descritores de diferentes forças de evidência de carcinogenicidade em seres humanos, ou seja, estão relacionados às forças das associações encontradas nos estudos disponíveis para avaliação de carcinogenicidade. O agente provavelmente carcinogênico tem uma força de evidência maior do que o possivelmente carcinogênico, entretanto ambos possuem evidências de carcinogenicidade (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2019; UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2018a).

Destaca-se que os dois ingredientes ativos mais vendidos no Brasil, glifosato e 2,4-D, possuem classificações divergentes quanto à carcinogenicidade. Embora o glifosato tenha sido avaliado pelas duas agências na mesma época, a avaliação do 2,4-D foi feita em um intervalo de aproximadamente 20 anos, por uma agência e outra. Em 20 anos, têm-se novas evidências de carcinogenicidade. Isso justifica a diferença na classificação do 2,4-D.

A Agência Internacional de Pesquisa em Câncer classificou o 2,4-D como possivelmente carcinogênico para humanos com base em evidências inadequadas de carcinogenicidade em seres humanos e evidências limitadas em animais experimentais (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2018). Esta agência concluiu que há evidências fortes de que o 2,4-D induz estresse oxidativo (FERRI; DUFFARD; MARÍA EVANGELISTA DE DUFFARD, 2007; MAZHAR *et al.*, 2014; NAKBI *et al.*, 2010; POCHETTINO *et al.*, 2013; TAYEB *et al.*, 2013, 2012, 2010; TROUDI *et al.*, 2012) por meio de um mecanismo que pode operar em humanos; e evidências moderadas de que o 2,4-D causa imunossupressão, baseadas em estudos *in vivo* e *in vitro*.

Dentro deste contexto, é importante esclarecer que a classificação de potencial carcinogênico da Agência de Proteção Ambiental dos EUA é feita por ocasião do registro do agrotóxico, a partir de estudos aportados pela empresa registrante (estudos com animais experimentais), e geralmente não é reavaliada, a menos que sejam apresentados novos

dados (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2020a). A Agência Internacional de Pesquisa em Câncer, por sua vez, utiliza, no processo de avaliação de potencial carcinogênico, todos os estudos científicos disponíveis e pertinentes ao público, o que inclui estudos epidemiológicos, bioensaios de câncer com animais experimentais e evidências mecanicistas, assim como informações relativas a exposições humanas (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2019). Portanto, há diferença nos dados utilizados pelas agências para a classificação de potencial carcinogênico. A Organização Mundial de Saúde faz uma busca muito mais completa, enquanto a Agência de Proteção Ambiental dos EUA restringe sua avaliação aos estudos aportados pela empresa registrante do agrotóxico. Essa diferença em relação aos dados utilizados pelas agências pode justificar a divergência de classificação do glifosato.

Além disso, é importante destacar que há diferença, também, nos papéis das agências. Enquanto a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer é uma agência autônoma dentro da estrutura da Organização Mundial de Saúde, a Agência de Proteção Ambiental dos EUA tem dupla função: avalia o potencial carcinogênico de substâncias químicas e regulamenta estas substâncias no meio ambiente. Logo, as decisões da Agência de Proteção Ambiental dos EUA são mais suscetíveis de serem influenciadas indevidamente pela indústria ou outras partes interessadas (LARENTIS *et al.*, 2020).

Ressalta-se, agora, que o glifosato foi classificado no Grupo 2A (provavelmente carcinogênico para humanos), pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer, devido à associação observada entre linfoma não Hodgkin e exposição a este agrotóxico; associação esta que tem sido confirmada em estudos mais recentes (INSERM, 2021; LEON *et al.*, 2019; ZHANG *et al.*, 2019). Ademais, sobre a divergência de classificações, é importante esclarecer que quando se trata de um efeito grave e irreversível como carcinogenicidade, quando não há consenso, a incerteza científica atua a favor da saúde (MILARÉ, 2018). Ou seja, em casos assim a falta de consenso não é motivo para não se adotar uma postura precavida (MARTUZZI; TICKNER, 2004; SARLET; FENSTERSEIFER, 2021).

Em relação à desregulação endócrina, verifica-se que dos 12 ingredientes ativos, 10 (83%) são classificados ou como desregulador endócrino conhecido ou como possível desregulador endócrino. Isso significa que a desregulação endócrina tem sido observada após a exposição a esses ingredientes ativos, em estudos reconhecidos internacionalmente.

Os únicos 2 ingredientes ativos que não foram classificados como desreguladores endócrinos pela União Internacional de Química Pura e Aplicada, metamidofós e paraquate, já tiveram, inclusive, o registro cancelado no Brasil em decorrência de efeitos

crônicos à saúde, como mostrado no Quadro 3. Portanto, não há um agrotóxico relacionado no Quadro 4, que não esteja associado a um efeito grave e irreversível à saúde humana.

Embora os estudos científicos disponíveis não sejam suficientes para provar uma relação causal¹⁹ entre exposição a agrotóxico e câncer ou desregulação endócrina para a maioria dos ingredientes ativos, as classificações apresentadas no Quadro 4, oriundas de pareceres científicos de reconhecidas agências internacionais, indicam que os agrotóxicos podem ser potencialmente perigosos à saúde, especialmente a de crianças e adolescentes. Portanto, embora sejam insuficientes para provar uma relação causal, os estudos científicos disponíveis são suficientes para que se adote uma postura precavida.

Atualmente, existem centenas de estudos científicos publicados associando exposição a agrotóxicos e efeitos da desregulação endócrina. Recentemente, um estudo caso-controle de base populacional na Califórnia mostrou associação entre proximidade residencial pré-natal a locais de aplicação de acefato e de malationa e risco aumentado de tumores de células germinativas testiculares entre adolescentes latinos (SWARTZ *et al.*, 2022).

Outro estudo atual, com animais de laboratório, mostrou que a exposição pré-natal à atrazina pode induzir hipospádia em camundongos da geração F1, provavelmente por meio da interrupção da produção de testosterona, diminuindo a ação genômica dos andrógenos e, então, alterando a expressão de genes de desenvolvimento durante a diferenciação sexual (TAN *et al.*, 2021).

Estudo em zebrafish (*Danio rerio*) adulto mostrou que a exposição subcrônica ao carbendazim induz distúrbio do metabolismo dos glicolipídios hepáticos acompanhado de disbiose da microbiota intestinal (BAO *et al.*, 2020).

O uso de agrotóxicos e o desenvolvimento de hipotireoidismo foi avaliado no *Agricultural Health Study (AHS)*. Foram encontradas associações entre uso de 2,4-D, glifosato e malationa e risco aumentado de hipotireoidismo (SHRESTHA *et al.*, 2018).

Estudo que buscou explorar os efeitos e os mecanismos subjacentes do clorotalonil em baixas doses no desenvolvimento ovariano peripuberal de camundongos demonstrou que o clorotalonil inibiu o desenvolvimento ovariano durante a puberdade em camundongos, em níveis atualmente considerados como não tendo consequências adversas para a saúde humana (HAO *et al.*, 2019).

Outro estudo mostra que a exposição a baixas concentrações de clorpirifós altera a

¹⁹ O termo relação causal é problematizado no final desta seção.

expressão de marcadores moleculares chave envolvidos na transição epitelial-mesenquimal em células de câncer de mama (LASAGNA *et al.*, 2020).

Em estudo dos potenciais efeitos desreguladores endócrinos de compostos de fenilureia em células de neuro-hipófise *in vitro* verificou-se que as funções do receptor ativado por monoamina das células neurohipofisárias foram modificadas pelas doses de diuron aplicadas, o que fez com que os autores concluíssem que o diuron é um desregulador endócrino, ao menos *in vitro*, para a função da neurohipófise (SEPP *et al.*, 2019).

Em estudo realizado para investigar o impacto do mancozebe nas funções ovarianas de mamíferos usando modelos *in vitro* de maturação de oócitos caprinos e cultura de células da granulosa, verificou-se que o mancozebe suprimiu a viabilidade das células da granulosa, reduziu a expansão do cumulus e suprimiu a formação de placas metafásicas. Tais achados indicam que a capacidade de fertilização e o potencial de desenvolvimento dos oócitos podem ser prejudicados pelo mancozebe (DINISRI *et al.*, 2021).

Além destes estudos tomados como exemplos, há inúmeros outros que mostram os efeitos dos desreguladores endócrinos. Entretanto, é preciso compreender que na etiologia das doenças crônicas, ainda que estudos particulares apresentem associações válidas, isto é, reflitam a verdadeira relação entre exposição e doença, a causalidade geralmente permanece como um assunto de julgamento. Isso ocorre porque julgar se uma relação é causal vai além da validade do resultado de qualquer estudo individual, e inclui considerações de outros dados epidemiológicos e laboratoriais, assim como a credibilidade biológica dos achados. Apesar disso, não se pode ignorar o conhecimento que já se tem (HENNEKENS; BURING, 1987).

5.3 FUNDAMENTO JURÍDICO QUE VISA A GARANTIR O DIREITO À SAÚDE PARA CRIANÇAS E ADOLESCENTES

A Constituição da República Federativa do Brasil de 1988 (CRFB/1988) reconhece no art. 6º:

Art. 6º **São direitos sociais** a educação, **a saúde**, a alimentação, o trabalho, a moradia, o transporte, o lazer, a segurança, a previdência social, a proteção à maternidade e à infância, a assistência aos desamparados, na forma desta Constituição (BRASIL, 1988, p. 1, grifo nosso).

À vista disso diz-se que o direito à saúde é um direito social fundamental. Entretanto é importante atentar que a saúde é um direito fundamental não apenas por sua menção no art. 6º da CRFB/1988, como também, e principalmente, por conta dos direitos que integram e conformam a saúde em sua dimensão básica, como o direito à vida e à dignidade humana (SARLET; FIGUEIREDO, 2008). Portanto, a saúde é um direito fundamental não apenas formal, mas sobretudo, material. Neste sentido, Sarlet e Figueiredo esclarecem:

O que parece certo, ao fim e ao cabo, é que uma ordem constitucional que protege os direitos à vida, à integridade física e corporal e ao meio ambiente sadio e equilibrado evidentemente deve salvaguardar a saúde, sob pena de esvaziamento (substancial) daqueles direitos (SARLET; FIGUEIREDO, 2008, p. 130).

O art. 196 da CRFB/1988 estabelece:

Art. 196. A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação (BRASIL, 1988, p. 1).

Então, além de consagrar o direito fundamental à saúde, o art. 196 deixa claro que há o dever de prestação de saúde por parte do Estado, mediante o desenvolvimento de políticas públicas que visem à redução do risco de doenças, à promoção, à proteção e à recuperação da saúde. Portanto a saúde é um direito fundamental, assegurado pela CRFB/1988, que demanda duas dimensões aos seus destinatários: proteção e promoção. A proteção tem uma noção de abstenção, no sentido de não poder ferir, ou seja, de não poder fazer algo que prejudique a saúde; e a promoção tem o sentido positivo de ação, de dever tomar medidas, isto é, adotar providências para que o direito à saúde seja colocado em prática. Nota-se que na forma como foi positivado na CRFB/1988, a saúde é um direito garantido a todos, sem restrição.

Já o art. 227 da CRFB/1988, assim determina:

Art. 227. **É dever** da família, da sociedade e **do Estado assegurar à criança, ao adolescente e ao jovem, com absoluta prioridade, o direito** à vida, à saúde, à alimentação, à educação, ao lazer, à profissionalização, à cultura, à dignidade, ao respeito, à liberdade e à convivência familiar e comunitária, além de colocá-los a salvo de toda forma de negligência, discriminação, exploração, violência, crueldade e opressão (BRASIL, 1988, p. 1, grifo nosso).

Portanto tem-se na CRFB/1988 o princípio da absoluta prioridade de atendimento à criança e ao adolescente. Apesar de todos os seres humanos serem, por natureza, vulneráveis, no sentido de que são todos passíveis de serem feridos, isto é, atingidos em seu complexo psicofísico, o princípio da absoluta prioridade reconhece que crianças e adolescentes não serão atingidos do mesmo modo, em razão de circunstâncias pessoais que agravam o estado de suscetibilidade que lhes é inerente (BARBOZA, 2009). Então, embora iguais em dignidade aos adultos, as crianças e os adolescentes se revelam diferentes no que respeita à vulnerabilidade (BARBOZA, 2009).

Por isso, esse princípio constitucional diz que é preciso dar prioridade às crianças e aos adolescentes para que se consiga fazer realizar os seus direitos fundamentais. As dimensões positiva (promoção) e negativa (proteção) dos direitos fundamentais vão acarretar, por consequência, um dever do Estado de formular políticas públicas que atendam aos direitos desse grupo vulnerável, mas não apenas, vão atingir também qualquer pessoa privada.

A Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990, mais conhecida como Estatuto da Criança e do Adolescente (ECA), é o principal instrumento normativo sobre os direitos da criança e do adolescente²⁰. No art. 4º, estabelece:

Art. 4º **É dever** da família, da comunidade, da sociedade em geral e **do poder público assegurar, com absoluta prioridade, a efetivação dos direitos referentes à vida, à saúde**, à alimentação, à educação, ao esporte, ao lazer, à profissionalização, à cultura, à dignidade, ao respeito, à liberdade e à convivência familiar e comunitária.

Parágrafo único. **A garantia de prioridade compreende:**

- a) **primazia de receber proteção** e socorro **em quaisquer circunstâncias**;
- b) precedência de atendimento nos serviços públicos ou de relevância pública;
- c) **preferência na formulação e na execução das políticas sociais públicas**;
- d) destinação privilegiada de recursos públicos nas áreas relacionadas com a proteção à infância e à juventude (BRASIL, 1990a, p. 1, grifo nosso).

Verifica-se, então, que o ECA incorporou o princípio da absoluta prioridade à criança e ao adolescente e concretizou o art. 227 da CRFB/1988. Além disso, enumerou os casos em que se deve observar tal garantia de prioridade. Destacam-se a primazia de receber proteção em quaisquer circunstâncias, e a preferência na formulação e na execução das políticas sociais públicas.

Já o art. 6º do ECA dispõe:

²⁰ De acordo com o ECA, criança é a pessoa até doze anos de idade incompletos, e adolescente aquela entre doze e dezoito anos de idade (BRASIL, 1990a).

Art. 6º **Na interpretação desta Lei levar-se-ão em conta** os fins sociais a que ela se dirige, as exigências do bem comum, os direitos e deveres individuais e coletivos, e **a condição peculiar da criança e do adolescente como pessoas em desenvolvimento** (BRASIL, 1990a, p. 1, grifo nosso).

Portanto, a Lei reconhece que crianças e adolescentes não são adultos em miniatura, mas seres humanos diferentes, com características e especificidades próprias. É justamente por reconhecer crianças e adolescentes como pessoas em desenvolvimento, que se reconhece que eles têm uma vulnerabilidade intrínseca (BARBOZA, 2009).

À vista disso, esse grupo populacional não pode esperar. Uma criança ou adolescente que espera para atendimento aos seus direitos tem perda na sua fase de desenvolvimento. Por isso, todas as ações adotadas por entes públicos, e privados, precisam sempre respeitar o princípio do melhor interesse da criança e do adolescente. Por conseguinte, tem que se fazer dar preferência aos interesses deste grupo vulnerável, ainda que a execução desses direitos acabe sendo dificultosa para outras pessoas. O que vai ter prevalência é o interesse da criança e do adolescente (BARBOZA, 2011).

O princípio do melhor interesse da criança e do adolescente reconhece que a fase até a adolescência é crucial para determinar como serão a saúde e as potencialidades da pessoa, ou seja, reconhece que aquilo que é feito na infância e adolescência determina todo resto da vida da pessoa. Portanto, no período chamado de infância e adolescência existe uma preocupação maior com o desenvolvimento, e cabe ao poder público, e à sociedade em geral, favorecer para que as crianças e adolescentes se desenvolvam da melhor forma possível (BARBOZA, 2011).

O princípio do melhor interesse da criança e do adolescente vem positivado no art. 2º da Declaração Universal dos Direitos da Criança²¹, adotada pela Assembleia das Nações Unidas, de 20 de novembro de 1959, e ratificada pelo Brasil:

A criança gozará proteção social e ser-lhe-ão proporcionadas oportunidade e facilidades, por lei e por outros meios, a fim de lhe facultar o desenvolvimento físico, mental, moral, espiritual e social, de forma sadia e normal e em condições de liberdade e dignidade. Na instituição das leis visando este objetivo levar-se-ão em conta, sobretudo, os melhores interesses da criança (Organização das Nações Unidas, 1959 apud MINISTÉRIO PÚBLICO DO PARANÁ, [s. d.], p. 1)

Portanto a Declaração Universal dos Direitos da Criança de 1959 já afirmava a

²¹ Nas Cartas Internacionais, criança é toda pessoa menor de 18 anos de idade. Portanto, não há distinção entre criança e adolescente. É o ECA, no Brasil, que faz essa distinção, pois utiliza isso como critério para algumas questões um pouco mais específicas, como para reconhecer que o adolescente tem mais capacidade de se exprimir do que a criança; mas em geral, ambos são vulneráveis e ambos gozam de proteção especial. Logo, pode-se entender o melhor interesse da criança como o melhor interesse da criança e do adolescente.

necessidade da criança a uma proteção especial, em termos diferentes dos adultos, que deveria ser definida tendo como critério de orientação o melhor interesse da criança (MARTINS, 2009).

O princípio do melhor interesse da criança é também reforçado no art. 3º da Convenção sobre os Direitos da Criança²², promulgada no Brasil por meio do Decreto nº 99.710, de 21 de novembro de 1990:

Artigo 3

1. Todas as ações relativas às crianças, levadas a efeito por instituições públicas ou privadas de bem estar social, tribunais, autoridades administrativas ou órgãos legislativos, devem considerar, primordialmente, o **interesse maior** da criança.
2. Os Estados Partes se comprometem a assegurar à criança a proteção e o cuidado que sejam necessários para seu bem-estar, levando em consideração os direitos e deveres de seus pais, tutores ou outras pessoas responsáveis por ela perante a lei e, com essa finalidade, tomarão todas as medidas legislativas e administrativas adequadas.
3. Os Estados Partes se certificarão de que as instituições, os serviços e os estabelecimentos encarregados do cuidado ou da proteção das crianças cumpram com os padrões estabelecidos pelas autoridades competentes, especialmente no que diz respeito à segurança e à saúde das crianças, ao número e à competência de seu pessoal e à existência de supervisão adequada (BRASIL, 1990c, p. 1, grifo nosso).

Deve-se esclarecer, aqui, que o Brasil traduziu erroneamente a Convenção sobre os Direitos da Criança, originalmente escrita em inglês. Na versão em inglês (UNITED NATIONS, 1989, p. 1), tem-se: *“In all actions concerning children, whether undertaken by public or private social welfare institutions, courts of law, administrative authorities or legislative bodies, the best interests of the child shall be a primary consideration”*. Portanto, fala-se em *“the best interests of the child”*. *Best interests* é melhor interesse e, não, maior interesse. Logo, há um erro de tradução, e considera-se que o Decreto nº 99.710/1990 está contemplando o princípio do melhor interesse da criança e do adolescente.

Portanto, a Declaração Universal dos Direitos da Criança e a Convenção sobre os Direitos da Criança são os dois documentos internacionais que provêm direitos para as crianças e os adolescentes. A diferença é que a Declaração Universal dos Direitos da Criança é mais uma carta de compromisso, enquanto a Convenção sobre os Direitos da Criança tem um caráter contratual. Isso significa que se o Estado Parte não cumprir aquilo que ele disse que faria na Convenção, ele pode se sujeitar, inclusive, a sanções

²² A Convenção sobre os Direitos da Criança é o instrumento de direitos humanos mais aceito na história, tendo sido ratificado por 196 países. Apenas os Estados Unidos não ratificaram a Convenção (UNITED NATIONS INTERNATIONAL CHILDREN’S EMERGENCY FUND, [s. d.]).

internacionais.

A ratificação da Convenção sobre os Direitos da Criança impõe ao Estado a obrigação de adequar o direito nacional aos princípios e normas da Convenção. Desta forma, o Estado Parte assume a responsabilidade jurídica no que diz respeito à implementação dos direitos da criança (MARTINS, 2009). Apesar de a Convenção ter um caráter mais cogente, ambos os documentos, Convenção e Declaração, são importantes e têm eficácia no ordenamento jurídico brasileiro.

Por último, ressalta-se que a vulnerabilidade, no conceito jurídico, parte do princípio de que alguns grupos de pessoas têm uma suscetibilidade maior de sofrer algum dano, ou seja, são mais suscetíveis a terem os seus direitos básicos violados. Por isso, esses grupos precisam de uma participação mais ativa da sociedade e do Estado na concepção dos seus direitos. Para caracterizar a vulnerabilidade de crianças e adolescentes, enfatizou-se a condição peculiar de pessoa em desenvolvimento.

É importante esclarecer, ainda, que a vulnerabilidade é um conceito relacional, isto é, a pessoa é vulnerável em uma determinada situação, ou em uma determinada circunstância. Sendo, portanto, vulnerável com relação a outras pessoas, porque outras pessoas têm maior possibilidade de ferir os direitos dessa pessoa vulnerável.

Então, crianças e adolescentes constituem um grupo vulnerável que recebe proteção prioritária explícita na CRFB/1988; em documentos internacionais, a saber: na Declaração Universal dos Direitos da Criança de 1959 e na Convenção sobre os Direitos da Criança de 1989; e também, na legislação interna brasileira, a começar pelo ECA. Os direitos da criança e do adolescente correspondem ao dever de proteção do Estado imposto pela legislação.

5.4 COMPARAÇÃO DOS AGROTÓXICOS DA PORTARIA BRASILEIRA DE POTABILIDADE COM AQUELES DAS DIRETRIZES DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE E COM OS CONSTANTES NAS NORMATIZAÇÕES DOS ESTADOS UNIDOS E DA UNIÃO EUROPEIA

A Tabela 4 mostra os valores referenciais de concentração²³ de agrotóxicos e metabólitos em água potável, estabelecidos pelo Ministério da Saúde no Brasil, pela Agência de Proteção Ambiental nos EUA, e pelo Parlamento Europeu e Conselho na União

²³ Valores de concentração apresentados em micrograma por litro ($\mu\text{g L}^{-1}$).

Europeia, além dos valores apresentados pela Organização Mundial de Saúde.

Tabela 4 - Valores referenciais de concentração (em $\mu\text{g L}^{-1}$) de agrotóxicos e metabólitos em água potável (continua)

Identificação		Brasil	OMS		EUA		UE
Parâmetro	Nº CAS	VMP	VG	VBS	MCL	MCLG	VP
Agrotóxicos	-	-	-	-	-	-	0,10 ^(d)
Agrotóxicos (total)	-	-	-	-	-	-	0,50 ^(e)
Alacloro	15972-60-8	20	20	-	2	zero	-
Aldicarbe + aldicarbesulfona + aldicarbesulfóxido	116-06-3 1646-88-4 1646-87-3	10	10	-	3 ^(c) 2 ^(c) 4 ^(c)	1 1 1	-
Aldrin + dieldrin	309-00-2 60-57-1	0,03	0,03	-	-	-	0,03
Ametrina	834-12-8	60	-	-	-	-	-
Atrazina + S-clorotriazinas (deetil-atrazina, deisopropil-atrazina e diaminoclorotriazina)	1912-24-9 6190-65-4 1007-28-9 3397-62-4	2,0	100	-	3 - - -	3 - - -	-
Carbendazim	10605-21-7	120	-	-	-	-	-
Carbofurano	1563-66-2	7	7	-	40	40	-
Cianazina	21725-46-2	-	0,6	-	-	-	-
Ciproconazol	94361-06-5	30	-	-	-	-	-
Clordano	5103-74-2	0,2	0,2	-	2	zero	-
Clorotalonil	1897-45-6	45	NE ^(a)	-	-	-	-
Clorotoluron	15545-48-9	-	30	-	-	-	-
Clorpirifós + clorpirifós-oxon	2921-88-2 5598-15-2	30	30 -	- -	- -	- -	- -
2,4-D	94-75-7	30	30	-	70	70	-
Dalapon	75-99-0	-	-	-	200	200	-
2,4-DB	94-82-6	-	90	-	-	-	-
DDT + DDD + DDE	50-29-3 72-54-8 72-55-9	1	1	-	-	-	-
1,2-Dibromo-3- cloropropano	96-12-8	-	1	-	0,2	zero	-
1,2-Dibromoetano	106-93-4	-	0,4	-	0,05	zero	-
1,2-Dicloropropano	78-87-5	-	40	-	5	zero	-

Tabela 4 - Valores referenciais de concentração (em $\mu\text{g L}^{-1}$) de agrotóxicos e metabólitos em água potável (continuação)

Identificação		Brasil	OMS		EUA		UE
Parâmetro	Nº CAS	VMP	VG	VBS	MCL	MCLG	VP
1,3-Dicloropropeno	542-75-6	-	20	-	-	-	-
Diclorprop	120-36-5	-	100	-	-	-	-
Difenoconazol	119446-68-3	30	-	-	-	-	-
Dimetoato + ometoato	60-51-5 1113-02-6	1,2	6 -	- -	- -	- -	- -
Dinoseb	88-85-7	-	NE ^(a)	-	7	7	-
Diquat	85-00-7	-	NE ^(b)	30	20	20	-
Diuron	330-54-1	20	-	-	-	-	-
Endotal	145-73-3	-	-	-	100	100	-
Endrin	72-20-8	-	0,6	-	2	2	-
Epoxiconazol	135319-73-2	60	-	-	-	-	-
Fipronil	120068-37-3	1,2	-	-	-	-	-
Flutriafol	76674-21-0	30	-	-	-	-	-
Glifosato + AMPA	1071-83-6 1066-51-9	500	NE ^(b)	900	700 -	700 -	-
Heptacloro	76-44-8	-	NE ^(b)	0,03	0,4	zero	0,03
Heptacloro epóxido	1024-57-3	-	NE ^(b)	0,03	0,2	zero	0,03
Hidroxi-atrazina	2163-68-0	120	200	-	-	-	-
Isoproturon	34123-59-6	-	9	-	-	-	-
Lindano	58-89-9	2	2	-	0,2	0,2	-
Malationa	121-75-5	60	NE ^(b)	900	-	-	-
Mancozebe + ETU	8018-01-7 96-45-7	8	- NE ^(a)	- -	- -	- -	- -
Mecoprop	93-65-2	-	10	-	-	-	-
Metamidofós + acefato	10265-92-6 30560-19-1	7	NE ^(a) -	- -	- -	- -	- -
Metolacoloro	51218-45-2	10	10	-	-	-	-
Metoxicloro	72-43-5	-	20	-	40	40	-
Metribuzim	21087-64-9	25	-	-	-	-	-
Molinato	2212-67-1	6	6	-	-	-	-
Oxamil	23135-22-0	-	NE ^(a)	-	200	200	-
Paraquate	4685-14-7	13	-	-	-	-	-
Pendimentalina	40487-42-1	-	20	-	-	-	-
Picloram	1918-02-1	60	-	-	500	500	-
Profenofós	41198-08-7	0,3	-	-	-	-	-

Tabela 4 - Valores referenciais de concentração (em $\mu\text{g L}^{-1}$) de agrotóxicos e metabólitos em água potável (conclusão)

Identificação		Brasil	OMS		EUA		UE
Parâmetro	Nº CAS	VMP	VG	VBS	MCL	MCLG	VP
Propargito	2312-35-8	30	-	-	-	-	-
Protioconazol + protioconazol-destio	178928-70-6 120983-64-4	3	- -	- -	-	-	-
Simazina	122-34-9	2	2	-	4	4	-
2,4,5-T	93-76-5	-	9	-	-	-	-
Tebuconazol	107534-96-3	180	-	-	-	-	-
Terbufós	13071-79-9	1,2	-	-	-	-	-
Terbutilazina	5915-41-3	-	7	-	-	-	-
Tiametoxam	153719-23-4	36	-	-	-	-	-
Tiodicarbe	59669-26-0	90	-	-	-	-	-
Tiram	137-26-8	6	-	-	-	-	-
Toxafeno	8001-35-2	-	NE ^(a)	-	3	zero	-
2,4,5-TP	93-72-1	-	9	-	50	50	-
Trifluralina	1582-09-8	20	20	-	-	-	-

Fontes: BRASIL (2021a); EUROPEAN UNION (2020); UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (2018a); WORLD HEALTH ORGANIZATION (2022)

Notas: VMP: valor máximo permitido

VG: valor-guia

VBS: valor baseado na saúde

MCL: nível máximo de contaminante (do inglês, *Maximum Contaminant Level*)

MCLG: nível máximo de contaminante desejável (do inglês, *Maximum Contaminant Level Goal*)

VP: valor paramétrico

NE: não estabelecido

(a) É improvável que ocorra na água para consumo humano.

(b) Ocorre na água para consumo humano em concentrações bem abaixo daquelas que causam preocupações à saúde.

(c) O valor referente à soma de aldicarbe, aldicarbesulfona e aldicarbesulfóxido não deve exceder $7 \mu\text{g L}^{-1}$ devido ao modo de ação semelhante.

(d) Entende-se por agrotóxicos: inseticidas orgânicos, herbicidas orgânicos, fungicidas orgânicos, nematocidas orgânicos, acaricidas orgânicos, algicidas orgânicos, rodenticidas orgânicos, limicidas orgânicos, produtos afins (nomeadamente, reguladores de crescimento), e seus metabólitos considerados relevantes para a água destinada ao consumo humano. Um metabólito de agrotóxico deve ser considerado relevante para a água destinada ao consumo humano se houver motivo para considerar que possui propriedades intrínsecas comparáveis às da substância original em termos de atividade-alvo enquanto agrotóxico ou que ele próprio ou seus produtos de transformação gerem um risco para a saúde dos consumidores. O valor paramétrico de $0,10 \mu\text{g L}^{-1}$ aplica-se individualmente a cada agrotóxico.

(e) Agrotóxicos (total) é a soma de todos os agrotóxicos detectados e quantificados no monitoramento.

Observa-se que dentre as normas e diretrizes estudadas, a norma brasileira de potabilidade da água é a que especifica o maior número de parâmetros agrotóxicos. O padrão brasileiro de potabilidade para agrotóxicos contempla 40 parâmetros, que englobam 54 substâncias químicas. A maior parte dos parâmetros, isto é, 75%, é formada por

substâncias químicas individuais. Por conseguinte, 25% dos parâmetros são formados por duas ou mais substâncias químicas, que compreendem o agrotóxico e seu(s) metabólito(s).

A Organização Mundial de Saúde deriva valores-guia para 32 parâmetros agrotóxicos, o que compreende 40 substâncias químicas. Estes parâmetros são discriminados de acordo com o seu uso, em duas categorias: agrotóxicos utilizados na agricultura, e agrotóxicos adicionados à água potável para fins de saúde pública. Destaca-se que dos 32 parâmetros, apenas o DDT+DDD+DDE está alocado na categoria de agrotóxico adicionado à água potável para fins de saúde pública.

A Agência de Proteção Ambiental dos EUA, por sua vez, estabelece limite para 26 agrotóxicos na água potável. Já a União Europeia discrimina apenas 4 substâncias químicas, dentre agrotóxicos e metabólitos, e estabelece um valor paramétrico para cada uma delas; para todos os outros agrotóxicos e metabólitos é estabelecido um valor único a ser aplicado individualmente a qualquer substância entendida como agrotóxico pela Diretiva (UE) 2020/2184 do Parlamento Europeu e do Conselho (EUROPEAN UNION, 2020).

Os valores paramétricos dos agrotóxicos, estabelecidos no âmbito da União Europeia, foram originalmente definidos na Diretiva relativa à qualidade das águas destinadas ao consumo humano do Conselho das Comunidades Europeias de 1980 (Diretiva 80/778/CEE). Estes valores foram mantidos na Diretiva 98/83/CE, e recentemente reafirmados na Diretiva (UE) 2020/2184. Na época em que foram estabelecidos pela primeira vez, $0,10 \mu\text{g L}^{-1}$ era o limite de quantificação típico da maioria dos agrotóxicos analisados na água (DOLAN *et al.*, 2013). A adoção do limite de quantificação como valor paramétrico deveu-se ao entendimento do Conselho (das Comunidades Europeias/Comunidade Europeia/União Europeia) de que qualquer agrotóxico tem potencial de causar danos e, por isso, não deve estar presente na água potável²⁴ (DOLAN *et al.*, 2013; EUREAU, 2001).

Embora explicita apenas quatro agrotóxicos, a Diretiva da União Europeia é muito mais abrangente. Enquanto as outras normas se concentram em estabelecer concentrações para substâncias químicas individuais, conforme preconizado nas Diretrizes da Organização Mundial de Saúde, a Diretiva da União Europeia utiliza como parâmetro um grupo de substâncias. Este grupo, formado por substâncias de diversas classes químicas e

²⁴ Veja que todos os agrotóxicos estabelecidos nas normas e diretrizes estudadas são substâncias químicas orgânicas sintéticas, isto é, não ocorrem naturalmente na natureza. Então, a presença destas substâncias na água de consumo humano é resultado de ação antrópica ou, em outras palavras, evidência de poluição.

agronômicas, é baseado no uso funcional da substância como agrotóxico.

No que tange aos valores, tem-se que os VMP para os agrotóxicos e metabólitos do padrão brasileiro de potabilidade são iguais ou menores que os VG da Organização Mundial de Saúde, para parâmetros contemplados em ambos os documentos. Em comparação com os *MCL*, da Agência de Proteção Ambiental dos EUA, alguns VMP são maiores, outros menores. Em relação aos VP da União Europeia, todos os VMP são maiores, exceto o do parâmetro aldrin + dieldrin, que é igual. Neste caso, tanto o Brasil quanto a União Europeia utilizaram o VG da segunda edição das Diretrizes para Qualidade da Água Potável da Organização Mundial de Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017b). Esse VG era dez vezes maior do que o limite de detecção do aldrin em água potável (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022).

Chama-se atenção à discrepância entre o VMP do parâmetro glifosato + AMPA e o VP. Enquanto o VMP da norma brasileira de potabilidade de água é igual a $500 \mu\text{g L}^{-1}$ para o somatório da concentração de glifosato e seu principal metabólito, o VP estabelecido na Diretiva da União Europeia é de $0,1 \mu\text{g L}^{-1}$ para cada substância, ou seja, $0,2 \mu\text{g L}^{-1}$ para o somatório de glifosato e AMPA. Isso significa que a Portaria GM/MS nº 888/2021 permite que a concentração de glifosato e AMPA na água potável seja 2500 vezes maior do que o valor estabelecido na Diretiva (UE) 2020/2184 do Parlamento Europeu e do Conselho. Se for considerada apenas a presença de glifosato na água, pode-se dizer que a norma brasileira permite uma concentração 5000 vezes maior que o VP da Diretiva da União Europeia.

Neste ponto salienta-se que uma água contendo $500 \mu\text{g L}^{-1}$ de glifosato e/ou AMPA ainda poderia ser considerada satisfatória, e potável, no Brasil, enquanto na União Europeia seria imprópria para consumo humano. Observa-se aqui que não está sendo feita comparação entre a permissividade no Brasil e na União Europeia. Enquanto o Brasil deixa clara sua permissividade, ao estabelecer valores “permitidos²⁵” para agrotóxicos na água potável, a União Europeia estabelece valores “paramétricos”, para fins de monitoramento da água, e toma outras medidas, a fim de proteger a saúde humana. Repara-se, também, que não se afirma que a água ainda é potável nestas condições, mas diz-se que a água “ainda poderia ser considerada satisfatória e potável no Brasil”, pois para que a água seja potável é necessário que sejam satisfeitos outros requisitos. Lembra-se, agora, que para se

²⁵ Veja também que o inciso III do art. 5º do Anexo da Portaria GM/MS nº 888/2021 (BRASIL, 2021a, p. 1, grifo nosso) define padrão de potabilidade como o “conjunto de **valores permitidos** para os parâmetros da qualidade da água para consumo humano”.

atestar a potabilidade da água é preciso que sejam analisados e atendidos todos os parâmetros constantes no Anexo da Portaria GM/MS nº 888/2021 e que, além disso, a água seja produzida e distribuída de forma que não implique em risco à saúde humana (BRASIL, 2010).

Outro ponto que merece destaque é o fato de que a norma brasileira de potabilidade de água não considera a presença concomitante de diversos agrotóxicos. Os VMP são calculados para substâncias químicas individuais, e estabelecidos para o agrotóxico isoladamente ou para o somatório do agrotóxico e seu(s) metabólito(s), sem consideração do total de agrotóxicos presentes em uma única amostra, e do potencial de interação entre eles. Assim são consideradas, no máximo, algumas misturas binárias, em que um agrotóxico é precursor do outro. Este é o caso, por exemplo, do metamidofós e do acefato. Embora ambas as substâncias possam ser sintetizadas como dois diferentes agrotóxicos, o metamidofós é, também, um metabólito do acefato. Por isso, a Portaria GM/MS nº 888/2021 considera como parâmetro o somatório de metamidofós e acefato, para fins de estabelecimento de VMP.

Ainda que a Organização Mundial de Saúde assuma, nas Diretrizes para Qualidade da Água Potável (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022), que o sinergismo, um tipo específico de interação entre substâncias químicas, seja limitado em concentrações extremamente baixas, esta é, até então, uma questão controversa. Em relação à potenciação, outro tipo de interação, a Organização Mundial de Saúde não faz qualquer consideração.

Quando os agrotóxicos estão presentes em concentrações próximas aos seus respectivos VG, a Organização Mundial de Saúde recomenda que sejam tomadas ações apropriadas se os agrotóxicos tiverem mecanismos de toxicidade semelhantes (como atrazina e simazina) ou agirem no mesmo órgão-alvo a partir de mecanismos diferentes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). Perante essas situações, a orientação é que se assuma que os efeitos tóxicos são aditivos, a menos que haja evidência em contrário (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). Neste sentido, destaca-se que a norma brasileira de potabilidade não discrimina os mecanismos de toxicidade e os órgãos-alvo dos agrotóxicos, tampouco especifica fórmulas aditivas a serem utilizadas. As exceções da norma brasileira são os poucos casos de VMP aplicáveis ao somatório de dois agrotóxicos, quando um deles é metabólito do outro.

À vista disso, no Brasil é possível, ao menos teoricamente, que uma amostra de água contenha simultaneamente resíduos de todos os agrotóxicos utilizados no país,

inclusive de atrazina e simazina, nas mais elevadas concentrações, sendo estas limitadas às permitidas na Portaria GM/MS nº 888/2021 para os 40 parâmetros nela discriminados. Mesmo assim, esta amostra de água ainda pode ser considerada potável no Brasil.

No que tange a misturas, a Agência de Proteção Ambiental dos EUA se restringe a informar que o aldicarbe e seus metabólitos, aldicarbesulfona e aldicarbesulfóxido, possuem modos de ação semelhantes; e a estabelecer um valor igual a $7 \mu\text{g L}^{-1}$ para o somatório da concentração de duas ou mais destas três substâncias. Observa-se que o valor estabelecido para o somatório das substâncias é menor do que a soma do *MCL* de cada substância individual, e maior do que o limite almejado, isto é, o *MCLG* das substâncias. Isso mostra que mesmo esse valor de $7 \mu\text{g L}^{-1}$, estabelecido para o somatório das substâncias, não é considerado seguro à saúde humana pela Agência de Proteção Ambiental dos EUA.

Já a Diretiva da União Europeia prevê um valor único, igual a $0,5 \mu\text{g L}^{-1}$, para a soma de todos os agrotóxicos encontrados na água destinada ao consumo humano. Lembra-se, agora, que esta Diretiva proíbe o abastecimento de água que constitua um perigo potencial à saúde humana, independentemente de os valores paramétricos terem, ou não, sido cumpridos. Isso significa que esse valor de $0,5 \mu\text{g L}^{-1}$ ainda não é considerado indicativo de segurança da água à saúde humana, tampouco um limite a partir do qual devem ser adotadas medidas corretivas. Este é apenas um valor de referência, para fins de monitoramento da água. Dentro deste contexto, observa-se que na União Europeia há proibição de uso de muitos agrotóxicos, em razão dos efeitos à saúde (FRIEDRICH; SILVEIRA; *et al.*, 2021; HESS; NODARI; LOPES-FERREIRA, 2021). Portanto, a presença de tais substâncias na água para consumo humano, mesmo abaixo do valor paramétrico pode constituir um perigo potencial à saúde humana.

Ainda em relação à Tabela 4 observa-se, por fim, que a Organização Mundial de Saúde não estabelece valor-guia para algumas substâncias, como glifosato, AMPA e malationa, sob a justificativa de que tais substâncias ocorrem na água para consumo humano em concentrações bem abaixo daquelas que causam preocupações à saúde. Neste sentido, é importante esclarecer que as concentrações que causam preocupações à saúde dependem do conhecimento que se tem à época da avaliação, dos efeitos à saúde apreciados, e dos subgrupos populacionais considerados.

A Tabela 5 apresenta as condições de contorno utilizadas na derivação dos VMP dos parâmetros agrotóxicos constantes na norma brasileira de potabilidade de água, assim como as variáveis usadas no cálculo do VG e do *MCL* destes parâmetros.

Tabela 5 - Parâmetros agrotóxicos da norma brasileira de potabilidade da água e condições de contorno utilizadas na derivação do VMP, do VG e do *MCL* (continua)

Parâmetro	Condições de contorno				
	IDT ou RfD (mg kg ⁻¹ mc. dia)	mc (kg)	P	C (L dia ⁻¹)	
Alacloro	VMP	O VMP foi estabelecido da mesma forma que o VG da Organização Mundial de Saúde.			
	VG	O VG foi calculado pela aplicação do modelo multiestágio linearizado aos dados de incidência de tumores nasais em ratos, admitindo-se um risco teórico de tumores nasais de 10 ⁻⁵ . Ano desta avaliação: 1993			
	<i>MCL</i>	0,01	Apesar de ter sido derivada uma <i>RfD</i> para efeitos não cancerígenos, o <i>MCL</i> foi definido como 2 µg L ⁻¹ , em função do potencial carcinogênico do alacloro. A <i>USEPA</i> acredita que dados os recursos e tecnologias, este é o menor nível que pode ser razoavelmente requerido dos sistemas de água, caso esse contaminante ocorra na água potável. Ano desta avaliação: 1995		
Aldicarbe + Aldicarbe sulfona + Aldicarbe sulfóxido	VMP	0,003	60	0,1	2
	VG	0,003	60	0,1	2
	<i>MCL</i>	0,001	Apesar de ter sido derivada uma <i>RfD</i> , o <i>MCL</i> do aldicarbe, o <i>MCL</i> da aldicarbe sulfona e o <i>MCL</i> do aldicarbe sulfóxido foram definidos como 3 µg L ⁻¹ , 2 µg L ⁻¹ e 4 µg L ⁻¹ respectivamente, em função dos efeitos à saúde associados (danos ao sistema nervoso), dos métodos analíticos de ensaio, da viabilidade do tratamento da água e de outros aspectos práticos. Ano desta avaliação: 1992		
Aldrin + dieldrin	VMP	0,0001	60	0,01	2
	VG	0,0001	60	0,01	2
	<i>MCL</i>	-	-	-	-
Ametrina	VMP	0,02	60	0,1	2
	VG	-	-	-	-
	<i>MCL</i>	-	-	-	-
Atrazina + S-clorotriazinas	VMP	0,0005	60	0,1	2
	VG	0,02	60	0,2	2
	<i>MCL</i>	0,035	Apesar de ter sido derivada uma <i>RfD</i> para efeitos não cancerígenos, o <i>MCL</i> foi definido como 3 µg L ⁻¹ , em função do potencial carcinogênico da atrazina. A <i>USEPA</i> acredita que dados os recursos e tecnologias, este é o menor nível que pode ser razoavelmente requerido dos sistemas de água, caso esse contaminante ocorra na água potável. Ano desta avaliação: 1995		
Carbendazim	VMP	0,02	60	0,2	2
	VG	-	-	-	-
	<i>MCL</i>	-	-	-	-
Carbofurano	VMP	0,0022	60	0,1	2
	VG	0,0022	60	0,1	2
	<i>MCL</i>	0,005	70	0,2	2
Ciproconazol	VMP	0,01	60	0,1	2
	VG	-	-	-	-
	<i>MCL</i>	-	-	-	-

Tabela 5 - Parâmetros agrotóxicos da norma brasileira de potabilidade da água e condições de contorno utilizadas na derivação do VMP, do VG e do MCL (continuação)

Parâmetro	Condições de contorno				
		IDT ou RfD (mg kg ⁻¹ mc. dia)	mc (kg)	P	C (L dia ⁻¹)
Clordano	VMP	0,0005	60	0,01	2
	VG	0,0005	60	0,01	2
	MCL	0,0005		Apesar de ter sido derivada uma RfD para efeitos não cancerígenos, o MCL foi definido como 2 µg L ⁻¹ , em função do potencial carcinogênico do clordano. A USEPA acredita que dados os recursos e tecnologias, este é o menor nível que pode ser razoavelmente requerido dos sistemas de água, caso esse contaminante ocorra na água potável. Ano desta avaliação: 1995	
Clorotalonil	VMP	0,015	60	0,1	2
	VG	-	-	-	-
	MCL	-	-	-	-
Clorpirifós + clorpirifós-oxon	VMP	0,01	60	0,1	2
	VG	0,01	60	0,1	2
	MCL	-	-	-	-
2,4-D	VMP	0,01	60	0,1	2
	VG	0,01	60	0,1	2
	MCL	0,01	70	0,2	2
DDT + DDD + DDE	VMP	0,01	10	0,01	1
	VG	0,01	10	0,01	1
	MCL	-	-	-	-
Difenoconazol	VMP	0,01	60	0,1	2
	VG	-	-	-	-
	MCL	-	-	-	-
Dimetoato + ometoato	VMP	0,0004	60	0,1	2
	VG	0,002	60	0,1	2
	MCL	-	-	-	-
Diuron	VMP	0,007	60	0,1	2
	VG	-	-	-	-
	MCL	-	-	-	-
Epoconazol	VMP	0,02	60	0,1	2
	VG	-	-	-	-
	MCL	-	-	-	-
Fipronil	VMP	0,0002	60	0,2	2
	VG	-	-	-	-
	MCL	-	-	-	-
Flutriafol	VMP	0,01	60	0,1	2
	VG	-	-	-	-
	MCL	-	-	-	-
Glifosato + AMPA	VMP	0,175	60	0,1	2
	VG	-	-	-	-
	MCL	0,1	70	0,2	2
Hidroxi-atrazina	VMP	0,04	60	0,1	2
	VG	0,04	60	0,2	2
	MCL	-	-	-	-

Tabela 5 - Parâmetros agrotóxicos da norma brasileira de potabilidade da água e condições de contorno utilizadas na derivação do VMP, do VG e do MCL (continuação)

Parâmetro	Condições de contorno				
	IDT ou RfD (mg kg ⁻¹ mc. dia)	mc (kg)	P	C (L/dia)	
Lindano	VMP	0,0047	60	0,01	2
	VG	0,0047	60	0,01	2
	MCL	0,0003	70	0,2	2
		O MCL foi calculado por meio das condições de contorno especificadas acima e pela utilização de um fator adicional de 10 para produtos químicos com evidências de carcinogenicidade. Ano desta avaliação: 1995			
Malationa	VMP	0,02	60	0,1	2
	VG	-	-	-	-
	MCL	-	-	-	-
Mancozebe + ETU	VMP	0,00025	60	1	2
	VG	-	-	-	-
	MCL	-	-	-	-
Metamidofós + acefato	VMP	0,0022	60	0,1	2
	VG	-	-	-	-
	MCL	-	-	-	-
Metolacoloro	VMP	0,0035	60	0,1	2
	VG	0,0035	60	0,1	2
	MCL	-	-	-	-
Metribuzim	VMP	0,0083	60	0,1	2
	VG	-	-	-	-
	MCL	-	-	-	-
Molinato	VMP	0,002	60	0,1	2
	VG	0,002	60	0,1	2
	MCL	-	-	-	-
Paraquate	VMP	0,0045	60	0,1	2
	VG	-	-	-	-
	MCL	-	-	-	-
Picloram	VMP	0,02	60	0,1	2
	VG	-	-	-	-
	MCL	0,07	70	0,2	2
Profenofós	VMP	0,000072	60	0,1	2
	VG	-	-	-	-
	MCL	-	-	-	-
Propargito	VMP	0,01	60	0,1	2
	VG	-	-	-	-
	MCL	-	-	-	-
Protioconazol + protioconazol-destio	VMP	0,001	60	0,1	2
	VG	-	-	-	-
	MCL	-	-	-	-
Simazina	VMP	0,00052	60	0,1	2
	VG	0,00052	60	0,1	2
	MCL	0,0052	70	0,2	2
		O MCL foi calculado por meio das condições de contorno especificadas acima e pela utilização de um fator adicional de 10 devido ao potencial carcinogênico da simazina. Ano desta avaliação: 1995			
Tebuconazol	VMP	0,03	60	0,2	2
	VG	-	-	-	-
	MCL	-	-	-	-
Terbufós	VMP	0,0002	60	0,2	2
	VG	-	-	-	-
	MCL	-	-	-	-

Tabela 5 - Parâmetros agrotóxicos da norma brasileira de potabilidade da água e condições de contorno utilizadas na derivação do VMP, do VG e do *MCL* (conclusão)

Parâmetro	Condições de contorno				
		IDT ou RfD (mg kg ⁻¹ mc. dia)	mc (kg)	P	C (L/dia)
Tiametoxam	VMP	0,012	60	0,1	2
	VG	-	-	-	-
	<i>MCL</i>	-	-	-	-
Tiodicarbe	VMP	0,03	60	0,1	2
	VG	-	-	-	-
	<i>MCL</i>	-	-	-	-
Tiram	VMP	0,002	60	0,1	2
	VG	-	-	-	-
	<i>MCL</i>	-	-	-	-
Trifluralina	VMP	0,0075	60	0,1	2
	VG	0,0075	60	0,1	2
	<i>MCL</i>	-	-	-	-

Fontes: BRASIL (2021); MINISTÉRIO DA SAÚDE (2021); UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (2017a, b, c, d, e, f, g, i, j, 1995a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, 2017k, l); WORLD HEALTH ORGANIZATION (2022)

Notas: IDT: Ingestão Diária Tolerável
 RfD: Dose de Referência (do inglês, *Reference Dose*)
 mc: massa corporal
 P: percentual da IDT proveniente da água
 C: consumo diário de água
 VMP: valor máximo permitido
 VG: valor-guia
MCL: nível máximo de contaminante (do inglês, *Maximum Contaminant Level*)

Observa-se que todos os VMP e VG calculados a partir do estabelecimento de uma IDT levam em consideração a massa corporal de um adulto de 60 quilogramas e o consumo diário de 2 litros de água. A exceção está no cálculo do parâmetro DDT + DDD + DDE. Já os *MCL* que partem de uma dose de referência, consideram igualmente o consumo de 2 litros de água por dia, porém utilizam a massa corporal de um adulto de 70 quilogramas. Isso explica, em parte, por que o *MCL* de alguns parâmetros é superior ao VMP.

Convém lembrar que os VG incluídos nas Diretrizes para Qualidade da Água Potável da Organização Mundial de Saúde não são parâmetros rígidos a serem seguidos, pelo contrário, são recomendações que devem ser utilizadas como ponto de partida para o desenvolvimento de padrões de qualidade de água potável pelos diversos países ao redor do mundo, de acordo com suas capacidades e necessidades (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022).

Dentro deste contexto, a Organização Mundial de Saúde enfatiza que há variação no volume de água ingerido diariamente e na massa corporal dos consumidores, por isso é necessário fazer suposições padrão para derivar um VG (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). A suposição padrão da Organização Mundial de Saúde para o

consumo diário de água por um adulto é 2 litros, enquanto a suposição padrão para a massa corporal é 60 quilogramas. Quando as crianças são consideradas particularmente vulneráveis a uma determinada substância, a Organização Mundial de Saúde recomenda que se assuma uma ingestão de água diária padrão de 1 litro e uma massa corporal de 10 quilogramas. Já quando os mais vulneráveis são os bebês²⁶ alimentados com mamadeira, a recomendação é a adoção de uma ingestão diária padrão de 0,75 litro e uma massa corporal de 5 quilogramas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022).

Vale lembrar que água potável segura, segundo a Organização Mundial de Saúde, é aquela que não ocasiona risco significativo à saúde quando consumida ao longo da vida, tendo em conta as diferentes vulnerabilidades associadas às diversas fases da vida (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). E observa-se que os VMP dos agrotóxicos e metabólitos do padrão brasileiro de potabilidade foram definidos com base no cenário de exposição de um adulto, ou seja, não foi levada em conta a vulnerabilidade especial de crianças, principalmente aquelas nos primeiros anos de vida, como bebês alimentados com mamadeira, muito embora, no Brasil, o ECA estabeleça que o poder público tem o dever de assegurar, com absoluta prioridade, a proteção à saúde de crianças e adolescentes²⁷. Ademais, o Brasil assumiu, junto à Agenda 2030 para o Desenvolvimento Sustentável, o compromisso de assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todos, em todas as idades. Contudo, o Ministério da Saúde não alinhou este plano de ação, que busca concretizar os direitos humanos de todos, à revisão da norma brasileira de potabilidade de água, por ocasião do desenvolvimento da Portaria GM/MS nº 888/2021.

Em relação ao parâmetro DDT + DDD + DDE, o Ministério da Saúde utiliza como VMP o valor apresentado na terceira edição²⁸ das Diretrizes para Qualidade da Água Potável da Organização Mundial de Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004b). Na ocasião, a Organização Mundial de Saúde calculou o VG levando em consideração uma massa corporal de 10 quilogramas e o consumo diário de 1 litro de água. A adoção destes valores foi justificada com base na preocupação com a bioacumulação do

²⁶ Apesar de a Organização Mundial de Saúde diferenciar cenários de exposição para bebês e crianças, no Estatuto da Criança e do Adolescente (BRASIL, 1990a) bebê também é considerado criança.

²⁷ Observa-se que o Decreto nº 79.367/1977, que dispõe sobre normas e o padrão de potabilidade de água, é anterior ao ECA e à própria CRFB/1988. Portanto, não se esperaria que a primeira norma brasileira de potabilidade, a Portaria BSB nº 56/1977, já levasse em consideração a prioridade de proteção à saúde de crianças e adolescentes. A segunda norma brasileira de potabilidade, a Portaria GM nº 36/1990, também foi publicada antes do ECA, embora após a CRFB/1988. Já a Portaria MS nº 1.469/2000 é posterior tanto à CRFB/1988 quanto ao ECA.

²⁸ O VG do DDT e seus metabólitos foi avaliado por ocasião de sua inclusão na terceira edição das Diretrizes para Qualidade da Água Potável da Organização Mundial de Saúde, e mantido na quarta edição.

DDT e com a exposição de crianças a maiores quantidades de produtos químicos em relação à sua massa corporal (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021a; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022).

Neste sentido, ressalta-se que a preocupação acerca da exposição de crianças a maiores quantidades de produtos químicos em relação à sua massa corporal é legítima não apenas para o parâmetro DDT + DDD + DDE, mas para todos os outros parâmetros agrotóxicos. Frisa-se, ainda, que bebês alimentados com mamadeira foram desconsiderados no cálculo, mesmo constituindo o grupo mais vulnerável à exposição aos agrotóxicos, devido à fase em desenvolvimento em que se encontram.

Agora, é preciso esclarecer que a Organização Mundial de Saúde estabeleceu o VG do parâmetro DDT + DDD + DDE em caráter provisório, o que indica que o valor é superior àquele que protegeria a saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). Na época em que o VG foi derivado, o DDT era utilizado em programas de controle da malária em alguns países. Por isso, a Organização Mundial de Saúde derivou um valor provisório considerando que o benefício do uso de DDT superava o risco da presença desta substância na água. Este valor, estabelecido em caráter provisório a partir de avaliação de risco específica, continua sendo utilizado até hoje no Brasil, a despeito de a Agência Nacional de Vigilância Sanitária não autorizar o uso desta substância por questões de saúde pública (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020b).

Observa-se, por fim, que mesmo não tendo uso autorizado o DDT continua sendo detectado em águas subterrâneas no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020b), pois é um poluente persistente no ambiente, e a norma brasileira de potabilidade de água continua permitindo a exposição de crianças e adolescentes a esta substância e seus metabólitos em nível oriundo de avaliação de risco feita pela Organização Mundial de Saúde no ano de 2003.

É importante observar que de acordo com a lógica preconizada pela Organização Mundial de Saúde, IDT é a dose abaixo da qual se supõe que as pessoas poderiam ser expostas ao longo da vida sem risco apreciável à saúde. Logo, o VMP obtido pela multiplicação da IDT por uma massa corporal de 60 quilogramas condiz com uma concentração de agrotóxico acima daquela que o Ministério da Saúde acredita que não acarretaria em risco apreciável à saúde de bebês, crianças e adolescentes. Portanto, os VMP dos parâmetros agrotóxicos da Portaria GM/MS nº 888/2021, da forma como são calculados, não têm a intenção de proteger a saúde de crianças e adolescentes. E uma água potável que desconsidera as diferentes vulnerabilidades associadas às diversas fases da

vida, não é uma água segura.

Se o Ministério da Saúde utilizasse os valores de massa corporal e consumo diário de água recomendados pela Organização Mundial de Saúde para caracterizar a exposição de bebês, e mantivesse inalteradas todas as outras variáveis atualmente usadas no cálculo dos VMP, as concentrações de agrotóxicos e/ou metabólitos permitidas na água seriam aquelas apresentadas na Tabela 6.

Tabela 6 – Valores de concentração de agrotóxicos e metabólitos em água considerando o cenário de exposição de bebês (continua)

Parâmetro	Condições de contorno				Concentração ($\mu\text{g L}^{-1}$)
	IDT ($\text{mg kg}^{-1} \text{ mc. dia}$)	mc (kg)	P	C (L dia^{-1})	
Aldicarbe + Aldicarbe sulfona + Aldicarbe sulfóxido	0,003	5	0,1	0,75	2
Aldrin + dieldrin	0,0001	5	0,01	0,75	0,007
Ametrina	0,02	5	0,1	0,75	13
Atrazina + S-clorotriazinas	0,0005	5	0,1	0,75	0,3
Carbendazim	0,02	5	0,2	0,75	27
Carbofurano	0,0022	5	0,1	0,75	1,5
Ciproconazol	0,01	5	0,1	0,75	7
Clordano	0,0005	5	0,01	0,75	0,03
Clortalonil	0,015	5	0,1	0,75	10
Clorpirifós + clorpirifós-oxon	0,01	5	0,1	0,75	7
2,4-D	0,01	5	0,1	0,75	7
DDT + DDD + DDE	0,01	5	0,01	0,75	0,7
Difenoconazol	0,01	5	0,1	0,75	7
Dimetoato + ometoato	0,0004	5	0,1	0,75	0,3
Diuron	0,007	5	0,1	0,75	4,7
Epoxiconazol	0,02	5	0,1	0,75	13
Fipronil	0,0002	5	0,2	0,75	0,3
Flutriafol	0,01	5	0,1	0,75	7
Glifosato + AMPA	0,175	5	0,1	0,75	117
Hidroxi-atrazina	0,04	5	0,1	0,75	27
Lindano	0,0047	5	0,01	0,75	0,3
Malationa	0,02	5	0,1	0,75	13
Mancozebe + ETU	0,00025	5	1	0,75	1,7

Tabela 6 – Valores de concentração de agrotóxicos e metabólitos em água considerando o cenário de exposição de bebês (conclusão)

Parâmetro	Condições de contorno				Concentração ($\mu\text{g L}^{-1}$)
	IDT ($\text{mg kg}^{-1} \text{ mc. dia}$)	mc (kg)	P	C (L dia^{-1})	
Metamidofós + acefato	0,0022	5	0,1	0,75	1,5
Metolacoloro	0,0035	5	0,1	0,75	2
Metribuzim	0,0083	5	0,1	0,75	5
Molinato	0,002	5	0,1	0,75	1
Paraquate	0,0045	5	0,1	0,75	3
Picloram	0,02	5	0,1	0,75	13
Profenofós	0,000072	5	0,1	0,75	0,05
Propargito	0,01	5	0,1	0,75	7
Protioconazol + protioconazol-destio	0,001	5	0,1	0,75	0,7
Simazina	0,00052	5	0,1	0,75	0,4
Tebuconazol	0,03	5	0,2	0,75	40
Terbufós	0,0002	5	0,2	0,75	0,3
Tiametoxam	0,012	5	0,1	0,75	8
Tiodicarbe	0,03	5	0,1	0,75	20
Tiram	0,002	5	0,1	0,75	1
Trifluralina	0,0075	5	0,1	0,75	5

Fontes: Elaborado a partir de MINISTÉRIO DA SAÚDE (2021a) e WORLD HEALTH ORGANIZATION (2017)

Notas: IDT: Ingestão Diária Tolerável
mc: massa corporal
P: percentual da IDT proveniente da água
C: consumo diário de água

Observa-se que as concentrações de todos os agrotóxicos e/ou metabólitos na água continuariam sendo maior que os VP da União Europeia, exceto as dos parâmetros aldrin + dieldrin, clordano e profenofós. Isso significa que uma água contendo agrotóxico e/ou metabólito (exceto aldrin + dieldrin, clordano e profenofós) na concentração apresentada na Tabela 6 ainda seria considerada imprópria para consumo humano na União Europeia. Em comparação com a Diretiva (UE) 2020/2184 do Parlamento Europeu e do Conselho, a concentração de glifosato na água ainda poderia ser aproximadamente 1170 vezes maior; a de carbendazim, 270 vezes maior; a de malationa, 130 vezes maior; a de clorotalonil, 100 vezes maior; a de clorpirifós, 70 vezes maior; a de 2,4-D, 70 vezes maior; a de diuron, 47 vezes maior; a de mancozebe, 17 vezes maior; a de acefato, 15 vezes maior; e a de atrazina, 3 vezes maior.

Destaca-se que a Tabela 6 não apresenta um valor de concentração para o alacloro porque o VMP deste parâmetro não foi derivado por meio de uma IDT. O Ministério da Saúde considerou que o alacloro é uma substância cancerígena genotóxica e derivou o VMP por meio da abordagem, preconizada pela Organização Mundial de Saúde, para substâncias sem limiar de toxicidade. Neste contexto, cabe esclarecer que ao mesmo tempo em que preconiza a derivação de valores-guia para substâncias sem limiar de toxicidade, com base em avaliação quantitativa de risco, a Organização Mundial de Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022) também observa que no desenvolvimento de padrões de potabilidade da água é essencial levar em consideração a legislação nacional.

Frisa-se, então, que de acordo com a Lei nº 7.802/1989, e com o Decreto nº 10.833/2021, não é permitido, no Brasil, o registro de agrotóxicos que revelem características carcinogênicas e que não possuam limiar de dose. Uma Lei que não permite o registro de substância que não tenha limiar de toxicidade torna inaceitável a exposição humana a esta substância. Portanto, entende-se que a abordagem da Organização Mundial de Saúde para substâncias sem limiar de toxicidade não pode ser aplicada para derivar concentrações de agrotóxicos na água potável no Brasil.

O Quadro 5 apresenta informações detalhadas sobre as variáveis utilizadas pelo Ministério da Saúde no Brasil, pela Organização Mundial de Saúde, e pela Agência de Proteção Ambiental dos EUA, para o cálculo das IDT e *RfD* relacionadas na Tabela 5 (e utilizadas na Tabela 6).

Quadro 5 - Informações sobre as variáveis utilizadas no cálculo das IDT e *RfD* dos parâmetros agrotóxicos da norma brasileira de potabilidade da água (continua)

Parâmetro	Informações sobre as doses de referência (IDT ou <i>RfD</i>)		
	Efeito crítico associado à dose experimental	Dose experimental (mg kg ⁻¹ mc. dia)	FI
Alacloro	MS	Utiliza os dados toxicológicos da OMS.	
	OMS	Não foi calculada IDT, pois dois estudos com ratos indicam claramente que o alacloro é cancerígeno, e os dados de genotoxicidade disponíveis são ambíguos.	
		Ano desta avaliação: 1993	
	USEPA	Hemossiderose nos rins e no baço, e anemia hemolítica em estudo de toxicidade sistêmica de 1 ano com cães expostos por via oral a alacloro.	NOAEL = 1
			Última revisão desta avaliação: 1993

Quadro 5 - Informações sobre as variáveis utilizadas no cálculo das IDT e *RfD* dos parâmetros agrotóxicos da norma brasileira de potabilidade da água (continuação)

Parâmetro	Informações sobre as doses de referência (IDT ou <i>RfD</i>)			
	Efeito crítico associado à dose experimental	Dose experimental (mg kg ⁻¹ mc. dia)	FI	
Aldicarbe + Aldicarbe sulfona + Aldicarbe sulfóxido	MS	Utiliza os dados toxicológicos da OMS.		
	OMS	Inibição da colinesterase eritrocitária em estudo de dose única oral de aldicarbe com voluntários humanos.	NOAEL = 0,025	10 ^(b)
		Ano desta avaliação: 2003		
	USEPA	Sudorese como sinal clínico de inibição da acetilcolinesterase após ingestão de aldicarbe, em estudo com voluntários humanos.	NOAEL = 0,01	10 ^(b)
		Inibição da colinesterase cerebral, após ingestão de aldicarbe sulfona em estudo com cães.	NOAEL = 0,11	100 ^(a)
Última revisão desta avaliação: 1993				
Aldrin + dieldrin	MS	Utiliza os dados toxicológicos da OMS.		
	OMS	Toxicidade ao fígado em estudos com cães e ratos.	NOAEL = 0,025	250 ^(c)
		Ano desta avaliação: 2003		
Ametrina	MS	Utiliza os dados toxicológicos da norma de potabilidade de água australiana.		
		Diminuição no ganho de massa corporal em estudo de toxicidade à reprodução com ratos.	NOEL = 2	100 ^(a)
	Ano desta avaliação: 2006			
Atrazina + S-clorotriazinas	MS	Utiliza os dados toxicológicos da norma de potabilidade de água canadense.		
		Redução da massa corporal em estudo de efeitos à reprodução com ratos.	NOAEL = 0,5	1000 ^(d)
	Ano desta avaliação: 1993			
	OMS	Supressão de hormônio luteinizante e subsequente interrupção do ciclo estral em estudo de 6 meses com ratos.	NOAEL = 1,8	100 ^(a)
		Ano desta avaliação: 2011		
USEPA	Diminuição do ganho de massa corporal em estudo de toxicidade sistêmica com ratos expostos por via oral à atrazina.	NOAEL = 3,5	100 ^(a)	
Última revisão desta avaliação: 1993				
Carbendazim	MS	Utiliza a IDT da monografia disponibilizada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Monografia não apresenta informações sobre as variáveis utilizadas no cálculo da IDT nem o ano em que foi feita a avaliação.		
Carbofurano	MS	Utiliza os dados toxicológicos da OMS.		
	OMS	Inibição da atividade da acetilcolinesterase em estudo com cães.	LOAEL = 0,22	100 ^(a)
		Ano desta avaliação: 1998		
	USEPA	Inibição da colinesterase plasmática e eritrocitária, e efeitos testiculares e uterinos em estudo com cães.	NOEL = 0,5	100 ^(a)
Última revisão desta avaliação: 1987				
Ciproconazol	MS	Utiliza a IDT da monografia disponibilizada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Monografia não apresenta informações sobre as variáveis utilizadas no cálculo da IDT nem o ano em que foi feita a avaliação.		

Quadro 5 - Informações sobre as variáveis utilizadas no cálculo das IDT e RfD dos parâmetros agrotóxicos da norma brasileira de potabilidade da água (continuação)

Parâmetro	Informações sobre as doses de referência (IDT ou RfD)			
	Efeito crítico associado à dose experimental	Dose experimental (mg kg ⁻¹ mc. dia)	FI	
Clordano	MS	Utiliza os dados toxicológicos da OMS.		
	OMS	Aumento do peso do fígado, dos níveis séricos de bilirrubina e incidência de inchaço hepatocelular em estudo com ratos.	NOAEL = 0,05	100 ^(a)
		Ano desta avaliação: 2003		
	USEPA	Necrose hepática em estudo com camundongos.	NOAEL = 0,15	300 ^(a)
Última revisão desta avaliação: 1998				
Clorotalonil	MS	Utiliza os dados toxicológicos da norma de potabilidade de água australiana.		
		Lesões nos rins e estômago em estudo de dois anos com camundongos e cães.	NOEL = 1,5	100 ^(a)
	Ano desta avaliação: 1991			
Clorpirifós + clorpirifós-oxon	MS	Utiliza os dados toxicológicos da OMS.		
	OMS	Inibição da atividade de acetilcolinesterase cerebral em estudos com camundongos, ratos e cães, após exposição a clorpirifós.	NOAEL = 1	100 ^(a)
		Inibição da atividade da acetilcolinesterase eritrocitária em um estudo com seres humanos expostos a clorpirifós durante 9 dias.	NOAEL = 0,1	10 ^(b)
	Ano desta avaliação: 2003			
2,4-D	MS	Utiliza os dados toxicológicos da OMS.		
	OMS	Lesões histopatológicas nos rins e no fígado em estudo de um ano com cães, e lesões renais em estudo de dois anos com ratos.	NOAEL = 1	100 ^(a)
		Ano desta avaliação: 1998		
	USEPA	Toxicidade hepática, renal e hematológica em estudo subcrônico com ratos.	NOAEL = 1	100 ^(a)
Última revisão da avaliação: 1987				
DDT + DDD + DDE	MS	Utiliza os dados toxicológicos da OMS.		
	OMS	Toxicidade ao desenvolvimento em estudo com ratos.	NOAEL = 1	100 ^(a)
		Ano desta avaliação: 2003		
Difenoconazol	MS	Utiliza os dados toxicológicos da Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos.		
		Diminuição da massa corporal em estudo de dois anos com ratos.	LOAEL = 1	100 ^(a)
	Ano desta avaliação: 2011			
Dimetoato + ometoato	MS	Utiliza os dados toxicológicos da norma de potabilidade de água australiana referentes ao ometoato, em função de sua maior toxicidade.		
		Inibição da acetilcolinesterase em estudo de dois anos com ratos.	NOEL = 0,04	100 ^(a)
	Ano desta avaliação: 2005			
	OMS	IDT estimada com base no dimetoato.		
Toxicidade à reprodução em estudo com ratos.		NOAEL = 1,2 (aparente)	500 ^(d)	
Ano desta avaliação: 2003				

Quadro 5 - Informações sobre as variáveis utilizadas no cálculo das IDT e RfD dos parâmetros agrotóxicos da norma brasileira de potabilidade da água (continuação)

Parâmetro		Informações sobre as doses de referência (IDT ou RfD)		
		Efeito crítico associado à dose experimental	Dose experimental (mg kg ⁻¹ mc. dia)	FI
Diuron	MS	Utiliza os dados toxicológicos da norma de potabilidade de água australiana.		
		Redução da concentração de hemoglobina e aumento dos reticulócitos em estudo de seis meses com ratos.	NOEL = 0,7	100 ^(a)
		Ano desta avaliação: 2005		
Epoconazol	MS	Utiliza os dados toxicológicos de registro na Agência de Proteção Ambiental dos EUA.		
		Aumento de incidência de cistos ovarianos e achados histopatológicos adrenais em estudo de carcinogenicidade em ratos durante 2 anos.	NOAEL = 2	100 ^(a)
		Ano desta avaliação: 2006		
Fipronil	MS	Utiliza os dados toxicológicos da norma de potabilidade de água australiana.		
		Efeitos no sistema nervoso, tireoide e rins em estudo de dois anos com ratos.	NOEL = 0,02	100 ^(a)
		Ano desta avaliação: 2006		
Flutriafol	MS	Utiliza a IDT da monografia disponibilizada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária.		
		Não há informações sobre os efeitos associados ao NOAEL.	NOAEL = 1	100 ^(a)
		Ano desta avaliação: não informado		
Glifosato + AMPA	MS	Teratogenicidade em coelhos.	NOAEL = 175	1000 ^(g)
		Ano desta avaliação: 2000		
	USEPA	Aumento da incidência de dilatação tubular renal em estudo com ratos.	NOEL = 10	100 ^(a)
		Última revisão desta avaliação: 1987		
Hidroxi-atrazina	OMS	Utiliza os dados toxicológicos da OMS.		
		Toxicidade renal em estudo de 24 meses com ratos.	NOAEL = 1	25 ^(h)
		Ano desta avaliação: 2011		
Lindano	OMS	Utiliza os dados toxicológicos da OMS.		
		Aumento da incidência de hipertrofia hepatocelular periacinar, aumento do peso do fígado e do baço, e aumento da mortalidade em doses mais altas em estudo de toxicidade/carcinogenicidade com ratos durante 2 anos.	NOAEL = 0,47	100 ^(a)
	Ano desta avaliação: 2003			
	USEPA	Toxicidade hepática e renal em estudo subcrônico com ratos.	NOAEL = 0,33	1000 ⁽ⁱ⁾
Última revisão da avaliação: 1987				
Malationa	MS	Utiliza os dados toxicológicos da norma de potabilidade de água australiana.		
		Inibição da colinesterase eritrocitária em estudo de 2 anos com ratos.	NOEL = 2	100 ^(a)
		Ano desta avaliação: 2005		

Quadro 5 - Informações sobre as variáveis utilizadas no cálculo das IDT e RfD dos parâmetros agrotóxicos da norma brasileira de potabilidade da água (continuação)

Parâmetro		Informações sobre as doses de referência (IDT ou RfD)		
		Efeito crítico associado à dose experimental	Dose experimental (mg kg ⁻¹ mc. dia)	FI
Mancozebe + ETU	MS	Utiliza os dados toxicológicos da norma de potabilidade de água australiana referentes ao ETU.		
		Hiperplasia da tireoide, elevação do hormônio tireostimulante (TSH) e diminuição da triiodotironina (T3) em estudo de dois anos com ratos.	LOEL = 0,25	1000 ⁽ⁱ⁾
		Ano desta avaliação: não informado		
Metamidofós + acefato	MS	Utiliza os dados toxicológicos da norma de potabilidade de água australiana referentes ao acefato.		
		Inibição da colinesterase em estudo de 2 anos com ratos.	NOEL = 0,22	100 ^(a)
		Ano desta avaliação: 1998		
Metolaclo	MS	Utiliza os dados toxicológicos da OMS.		
	OMS	Aparente diminuição no peso dos rins em estudo de 1 ano com cães.	NOAEL = 3,5	1000 ^(k)
	Ano desta avaliação: 1993			
Metribuzim	MS	Utiliza os dados toxicológicos da norma de potabilidade de água canadense.		
		Efeitos no fígado (aumento da incidência e gravidade de gotículas de mucopolissacarídeo) em estudo de 2 anos com cães.	NOEL = 0,83	100 ^(a)
		Ano desta avaliação: 2005		
Molinato	MS	Utiliza os dados toxicológicos da OMS.		
	OMS	Toxicidade à reprodução em estudo com ratos.	NOAEL = 0,2	100 ^(a)
	Ano desta avaliação: 1993			
Paraquate	MS	Utiliza os dados toxicológicos da norma de potabilidade de água australiana.		
		Lesões pulmonares em estudo de 1 ano com cães.	NOEL = 0,45	100 ^(a)
		Ano desta avaliação: 1992		
Picloram	MS	Utiliza os dados toxicológicos da norma de potabilidade de água canadense.		
		Alterações no fígado, na massa corporal, e em parâmetros químicos clínicos em estudo com ratos.	NOEL = 20	1000 ^(l)
		Ano desta avaliação: 2005		
	USEPA	Aumento do peso do fígado em estudo de toxicidade hepática com cães.	NOEL = 7	100 ^(a)
Última revisão da avaliação: 1987				
Profenofós	MS	Utiliza os dados toxicológicos da norma de potabilidade de água australiana.		
		Inibição da colinesterase plasmática em estudo de 6 meses com cães.	NOEL = 0,0072	100 ^(a)
		Ano desta avaliação: 1982		
Propargito	MS	Utiliza a IDT da monografia disponibilizada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Monografia não apresenta informações sobre as variáveis utilizadas no cálculo da IDT nem o ano em que foi feita a avaliação.		

Quadro 5 - Informações sobre as variáveis utilizadas no cálculo das IDT e RfD dos parâmetros agrotóxicos da norma brasileira de potabilidade da água (conclusão)

Parâmetro		Informações sobre as doses de referência (IDT ou RfD)		
		Efeito crítico associado à dose experimental	Dose experimental (mg kg ⁻¹ mc. dia)	FI
Protioconazol + protioconazol-destio	MS	Utiliza a IDT da monografia disponibilizada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Monografia não apresenta informações sobre as variáveis utilizadas no cálculo da IDT nem o ano em que foi feita a avaliação.		
Simazina	MS	Utiliza os dados toxicológicos da OMS.		
	OMS	Alterações no peso e em parâmetros hematológicos, e aumento de tumores mamários em estudo com ratos.	NOAEL = 0,52	1000 ^(m)
		Ano desta avaliação: 1993		
	USEPA	Diminuição no ganho de massa corporal e alterações de parâmetros hematológicos em estudo de 2 anos com ratos.	NOAEL = 0,52	100 ^(a)
Ano desta avaliação: 1993				
Tebuconazol	MS	Utiliza a IDT da monografia disponibilizada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Monografia não apresenta informações sobre as variáveis utilizadas no cálculo da IDT nem o ano em que foi feita a avaliação.		
Terbufós	MS	Utiliza a IDT da monografia disponibilizada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Monografia não apresenta informações sobre as variáveis utilizadas no cálculo da IDT nem o ano em que foi feita a avaliação.		
Tiametoxam	MS	Utiliza os dados de <i>benchmarks</i> de saúde humana para agrotóxicos da Agência de Proteção Ambiental dos EUA.		
		Efeito crítico não informado.	NOEL = 1,2	100 ^(a)
		Ano desta avaliação: não informado		
Tiodicarbe	MS	Utiliza a IDT da monografia disponibilizada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Monografia não apresenta informações sobre as variáveis utilizadas no cálculo da IDT nem o ano em que foi feita a avaliação.		
Tiram	MS	Utiliza os dados toxicológicos da norma de potabilidade de água australiana.		
		Distúrbios neurológicos, anemia e alterações no fígado em estudo de 2 anos com cães.	NOEL = 0,4	200 ^(b)
		Ano desta avaliação: 1995		
Trifluralina	MS	Utiliza os dados toxicológicos da OMS.		
	OMS	Efeitos hepáticos em estudo de 1 ano com cães.	NOAEL = 0,75	100 ^(a)
		Ano desta avaliação: 1993		

Fontes: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (2020a); BRASIL (2021); EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (2011); HEALTH CANADA (2020, 2011, 2021, 2009); MINISTÉRIO DA SAÚDE (2021); NATIONAL HEALTH AND MEDICAL RESEARCH COUNCIL; NATURAL RESOURCE MANAGEMENT MINISTERIAL COUNCIL (2018); UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (2017a, b, c, d, e, f, g, i, j, k, 2006, 2017l, m); WORLD HEALTH ORGANIZATION (2022)

Notas: (a) 10 para variação intraespécie e 10 para variação interesespécie

(b) Variação intraespécie

(c) 10 para variação intraespécie, 10 para variação interesespécie, e 2,5 para evidências de carcinogenicidade em camundongos, que não foram vistas em outras espécies

(d) 10 para variação intraespécie, 10 para variação interesespécie, e 10 para evidências de que a atrazina pode atuar como um carcinógeno não genotóxico ou como um promotor em ratos por meio de interferências na regulação hormonal

- (e) 10 para variação intraespécie, 10 para variação interespécie, e 3 para falta de estudos de toxicidade à reprodução
- (f) 10 para variação intraespécie, 10 para variação interespécie, e 5 para considerar que o NOAEL pode ser um LOAEL
- (g) 10 para variação intraespécie, 10 para variação interespécie, e 10 para considerar as incertezas do método
- (h) considerações cinéticas
- (i) 10 para variação intraespécie, 10 para variação interespécie, e 10 por utilização de estudo subcrônico ao invés de estudo crônico
- (j) 10 para variação intraespécie, 10 para variação interespécie, e 10 por utilizar um LOEL
- (k) 10 para variação intraespécie, 10 para variação interespécie, e 10 para indícios de carcinogenicidade
- (l) 10 para variação intraespécie, 10 para variação interespécie, e 10 por deficiências na base de dados, que carecia de estudos de longo prazo em uma espécie não roedora (cão) e um estudo de mutação pontual em mamíferos
- (m) 10 para variação intraespécie, 10 para variação interespécie, e 10 para possível carcinogenicidade não genotóxica
- (n) 10 para variação intraespécie, 10 para variação interespécie, e 2 para incerteza em relação à carcinogenicidade

Destaca-se que os dados toxicológicos (*NOAEL*, *NOEL*, *LOAEL* ou *LOEL*) foram determinados após a exposição a um único agrotóxico, ou seja, não foram avaliados efeitos resultantes da presença simultânea de dois ou mais agrotóxicos na água. E frisa-se que estudos científicos que avaliaram a exposição concomitante a alguns agrotóxicos (HASS *et al.*, 2012; SERGIEVICH *et al.*, 2020), notaram efeitos negativos em ratos mesmo em doses várias vezes menores que os *NOAELs* obtidos a partir da exposição a uma única substância. As comparações entre as quantidades de agrotóxicos presentes nas misturas estudadas e as IDT indicaram que estas não são suficientemente baixas para proteger a saúde dos efeitos resultantes da combinação de agrotóxicos (HASS *et al.*, 2012). Os resultados destes estudos implicam que as avaliações de risco baseadas em *NOAELs* determinados a partir da ação de uma única substância sobre o organismo provavelmente subestimam o risco (HASS *et al.*, 2012; SERGIEVICH *et al.*, 2020).

Observa-se que, para estabelecer a IDT dos agrotóxicos, o Ministério da Saúde adota os dados toxicológicos utilizados por seis agências diferentes: pela Organização Mundial de Saúde, pelo Conselho Nacional de Saúde e Pesquisa Médica (*National Health and Medical Research Council, NHMRC*)/Conselho Ministerial de Gestão de Recursos Naturais da Austrália (*Natural Resource Management Ministerial Council, NRMMC*), pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, pela Agência de Proteção Ambiental dos EUA, pela Agência Governamental de Saúde do Canadá (*Health Canada*), e pela Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (*European Food Safety Authority, EFSA*). Neste sentido, é importante esclarecer que embora a Organização Mundial de Saúde preconize que seja utilizado, no cálculo da IDT, o desfecho mais sensível do estudo mais relevante,

cada agência tem critérios de avaliação próprios e graus de exigência diferentes.

O Quadro 5 mostra que o *NOAEL*, ou qualquer outro congênere utilizado para derivar a IDT, depende do tipo de efeito à saúde que está sendo estudado. Cabe esclarecer que as agências podem delimitar os tipos de riscos a serem controlados. A Agência de Proteção Ambiental dos EUA, por exemplo, especifica que seus padrões primários visam a reduzir os riscos crônicos ou de longo prazo de câncer, dano a órgão, distúrbios do sistema nervoso e distúrbios do sistema reprodutivo (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2018b). Esta agência norte-americana também alerta que as *RfD*, utilizadas para calcular os *MCL*, não garantem que o agrotóxico presente na água não imponha risco à saúde, pois as *RfD* podem ser derivadas para efeitos não cancerígenos de substâncias que também são cancerígenas (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 1989, 1990).

O Ministério da Saúde, por sua vez, não estabelece os tipos de riscos a serem controlados pela norma brasileira de potabilidade. Entretanto, a Lei nº 7.802/1989 especifica alguns perigos que tornam inaceitável a exposição a um agrotóxico. Cabe questionar, então, se o Brasil deveria utilizar dados toxicológicos de fontes que não consideram todos os perigos especificados na Lei brasileira.

Importante observar que durante o desenvolvimento deste estudo foi aprovado em caráter de urgência na Câmara dos Deputados, o Projeto de Lei (PL) nº 6.299/2002. Tal PL altera o art. 3º da Lei nº 7.802/1989, de forma a permitir que agrotóxicos perigosos à saúde e proibidos no Brasil em função disso, possam passar a ser registrados. Então, enquanto se tem a expectativa de uma Lei que proteja melhor a saúde das atuais e futuras gerações, a realidade que, por ora se impõe, é um grave retrocesso, que amplia a contaminação ambiental e a exposição humana aos agrotóxicos. Exposição esta que pode se materializar em adoecimento e morte da população, especialmente daqueles em situação de vulnerabilidade como crianças e adolescentes (FRIEDRICH; OLIVEIRA DE SOUZA; *et al.*, 2021; FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2022).

Ademais, nota-se que os dados toxicológicos utilizados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária são, em geral, aqueles estabelecidos por ocasião do registro do agrotóxico no Brasil. Como, no Brasil, não há previsão legal de revisão de registro de agrotóxicos, os dados não acompanham a produção científica. Já a avaliação mais recente feita pela Organização Mundial de Saúde é do ano de 2011, ou seja, tem mais de uma década. Então, apesar de a norma brasileira de potabilidade de água prever sua revisão a cada cinco anos, ou a qualquer tempo, essa revisão é feita com base em avaliações

realizadas, em sua maioria, há mais de 20 anos, como mostra o Quadro 5. Embora essas avaliações tenham valor, a questão é que não são considerados efeitos à saúde observados em estudos mais recentes.

Destaca-se que o registro do paraquate foi cancelado no Brasil devido ao potencial mutagênico, à associação com a Doença de Parkinson e à toxicidade aguda (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2020d; BRASIL, 2017b), entretanto o efeito crítico associado à dose experimental que serviu de base para o estabelecimento da IDT e, por conseguinte do VMP, foi lesão pulmonar em estudo de 1 ano com cães. Frisa-se, agora, que a comunidade científica reconhece que a mutagenicidade não apresenta limiar de toxicidade (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

Já o metamidofós foi banido devido às características neurotóxicas, imunotóxicas, e à toxicidade sobre os sistemas endócrino, reprodutor e sobre o desenvolvimento embrionário (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2020c; BRASIL, 2011), entretanto, o efeito crítico associado à dose experimental que serviu de base para o estabelecimento do VMP, foi a inibição da colinesterase observada em estudo de 2 anos com ratos expostos a acefato.

Agora, é possível compreender o porquê de uma água contendo agrotóxico e/ou metabólito na concentração apresentada na Tabela 6 ainda ser considerada imprópria para consumo humano na União Europeia. Existem efeitos graves e irreversíveis à saúde que não são considerados no estabelecimento daqueles valores. Efeitos estes que não possuem limiar de toxicidade.

Quanto ao parâmetro glifosato + AMPA, o Ministério da Saúde fixa o VMP em $500 \mu\text{g L}^{-1}$, o mesmo valor adotado desde a Portaria MS nº 1.469/2000 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021a). O VMP do parâmetro glifosato, estabelecido na Portaria MS nº 1.469/2000, foi fundado no VBS²⁹ (*health-based value*) da 2ª edição das Diretrizes para Qualidade da Água Potável da Organização Mundial de Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021b; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998). Na ocasião, a Organização Mundial de Saúde propôs, para o glifosato, um VBS de $5000 \mu\text{g L}^{-1}$, tendo como base as condições de contorno apresentadas na Tabela 7.

²⁹ A Organização Mundial de Saúde não apresenta um VG para o glifosato sob a justificativa de que ocorre na água para consumo humano em concentrações bem abaixo daquelas que seriam preocupantes para a saúde.

Tabela 7 - Condições de contorno para o parâmetro glifosato, apresentadas na 2ª edição das Diretrizes para Qualidade da Água Potável

Parâmetro	Condições de contorno				
	IDT = 1,75 mg kg ⁻¹ mc. dia		mc (kg)	P	C (L dia ⁻¹)
	NOAEL (mg kg ⁻¹ mc. dia)	FI			
Glifosato	175	100	60	0,1	2

Fonte: WORLD HEALTH ORGANIZATION (1998)

Notas: IDT: ingestão diária tolerável

NOAEL: nível de efeito adverso não observado

FI: fator de incerteza

mc: massa corporal

P: fração da ingestão diária tolerável atribuída à água potável

C: consumo diário de água

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária, por sua vez, especificava uma IDT de 0,042 mg kg⁻¹ mc. dia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021b). Com base neste valor, o Ministério da Saúde argumenta que o VMP para o glifosato poderia ser 252 µg L⁻¹, tendo por base as condições de contorno apresentadas na Tabela 8.

Tabela 8 - Condições de contorno sugeridas pelo Ministério da Saúde para cálculo do VMP do glifosato, considerando a IDT da Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Parâmetro	Condições de contorno			
	IDT (mg kg ⁻¹ mc. dia)	mc (kg)	P	C (L dia ⁻¹)
Glifosato	0,042	60	0,2	2

Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE (2021c)

Notas: IDT: Ingestão Diária Tolerável

mc: massa corporal

P: fração da ingestão diária tolerável atribuída à água potável

C: consumo diário de água

Argumentando seguir o princípio da precaução, o Ministério da Saúde utiliza as variáveis da Organização Mundial de Saúde e aplica um fator de incerteza adicional igual a 10. Por isso, o VMP estabelecido na Portaria MS nº 1.469/2000 era dez vezes menor que o VBS da Organização Mundial de Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021b).

Salienta-se a inconstância do Ministério da Saúde em relação ao percentual da IDT de glifosato atribuído à água potável. Partindo da IDT sugerida pela Organização Mundial de Saúde, o Ministério da Saúde assume que 10% da IDT é proveniente da água potável. Entretanto, quando calcula o VMP a partir da IDT estabelecida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, atribui 20% da IDT à água potável. Ou seja, quando a IDT é maior, o Ministério da Saúde assume que o percentual da IDT proveniente da água potável é menor, e quando a IDT é menor, assume um percentual maior.

Não se argumenta, aqui, que este percentual tenha que ser um valor fixo adotado indefinidamente no tempo, muito pelo contrário. Este percentual tem de refletir a real exposição da população. Então, se a condição de exposição for alterada, o percentual tem que mudar. Entretanto, na falta de dados que comprovem o percentual da IDT de glifosato (ou de qualquer outro agrotóxico) proveniente da água potável, pensa-se ser mais coerente fixar sempre o mesmo valor, até se ter dados confiáveis que reflitam a real situação de exposição. Neste caso, a melhor prática seria utilizar o percentual que gerasse a menor exposição da população.

Na 3^a edição das Diretrizes para Qualidade da Água Potável, a Organização Mundial de Saúde atualizou o VBS do glifosato para $900 \mu\text{g L}^{-1}$, utilizando uma IDT de $0,32 \text{ mg kg}^{-1} \text{ mc. dia}$ e mantendo inalteradas todas as outras variáveis. Este valor foi mantido na versão mais atual das Diretrizes para Qualidade da Água, como mostrado na Tabela 4.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária, por sua parte, revisou e alterou a IDT do glifosato para $0,5 \text{ mg kg}^{-1} \text{ mc. dia}$ (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2020a; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021b). Apesar de mencionar que este novo valor foi estabelecido com base no conjunto de estudos de longa duração avaliados (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2020a), a Agência Nacional de Vigilância Sanitária não explicita que estudos são estes, tampouco os efeitos à saúde apreciados.

Durante o processo de revisão da norma brasileira de potabilidade da água que culminou com a publicação da Portaria GM/MS nº 888/2021, o Ministério da Saúde observou que glifosato e AMPA são quantificados em percentual elevado em amostras de água tratada e distribuída no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020b). Assim, a decisão por manter o VMP do parâmetro em $500 \mu\text{g L}^{-1}$ foi feita por meio de uma comparação entre este valor e os constantes no padrão nacional de potabilidade de água dos EUA, e nas diretrizes para qualidade da água potável do Canadá e da Austrália, levando-se em consideração, também, o VBS da Organização Mundial de Saúde.

O *MCL* da Agência de Proteção Ambiental dos EUA, e o VBS da Organização Mundial de Saúde para o glifosato já foram apresentados, assim como a fundamentação que embasou tais valores. Então, a Tabela 9 apresenta as condições de contorno utilizadas nas diretrizes do Canadá e da Austrália para derivação do valor do parâmetro glifosato, bem como as variáveis utilizadas no cálculo da IDT.

Tabela 9 - Variáveis utilizadas pelo Canadá e pela Austrália na derivação de valores de concentração para o glifosato em água potável

Referência	Valor do parâmetro glifosato ($\mu\text{g L}^{-1}$)	Informações sobre a dose de referência			Condições de contorno			
		Dose experimental (mg kg^{-1} mc. dia)	FI	Efeito crítico associado à dose experimental	IDT (mg kg^{-1} mc. dia)	mc. (kg)	P	C (L dia^{-1})
Canadá ³⁰	280 ^(a)	NOAEL = 3	100 ^(c)	Redução no ganho de peso corporal em estudo de oncogenicidade com ratos durante dois anos.	0,03	70	0,2	1,5
				Ano desta avaliação: 2005				
Austrália	1000 ^(b)	NOEL = 30	100 ^(c)	Estudo de reprodução, por 3 gerações, com ratos.	0,3	70	0,1	2
				Ano desta avaliação: 1985				

Fontes: HEALTH CANADA (2020, 2015); MINISTÉRIO DA SAÚDE (2021b); NATIONAL HEALTH AND MEDICAL RESEARCH COUNCIL; NATURAL RESOURCE MANAGEMENT MINISTERIAL COUNCIL (2018)

Notas: (a) MAC: Máxima Concentração Aceitável, do inglês *Maximum Acceptable Concentration*
 (b) Valor-guia baseado na saúde (*Health-Based Guideline*)
 (c) 10 para variação intraespécie e 10 para variação interespécie

À vista de todos esses valores, o Ministério da Saúde justifica a manutenção do VMP do parâmetro glifosato + AMPA em $500 \mu\text{g L}^{-1}$, da seguinte forma:

O VMP de $500 \mu\text{g/L}$ foi mantido na Portaria GM/MS nº 888/2021, a despeito do valor limite adotado pela OMS ter sido alterado para $900 \mu\text{g/L}$. Nota-se que o VMP da norma brasileira é mais próximo (em termos de ordem de grandeza) do VMP das normas dos EUA e Canadá. Este valor parece, então, assente no princípio da precaução, dado o intenso uso desse pesticida no Brasil (portanto, elevada exposição potencial) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021b).

O Ministério da Saúde argumenta, ainda, que a derivação do VMP do glifosato a partir do *NOAEL* adotado no Canadá, do *NOAEL* utilizado nos EUA, e da nova IDT estabelecida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária resultaria em $180 \mu\text{g L}^{-1}$, $600 \mu\text{g L}^{-1}$ e $3000 \mu\text{g L}^{-1}$ respectivamente, ajustando todas as outras variáveis para as condições de contorno utilizadas no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021b). Entretanto, tais valores só seriam obtidos se fossem consideradas as seguintes variáveis: massa corporal de 60 quilogramas, consumo de 2 litros de água por dia, e fração da IDT atribuída à água potável de 0,2.

Frisa-se, contudo, que via de regra, os valores considerados pelo Ministério da

³⁰ Observa-se que uma revisão parlamentar recente da Lei de Proteção Ambiental Canadense de 1999 resultou em várias recomendações relacionadas à avaliação de risco, como a avaliação da exposição de populações vulneráveis incluindo exposições durante a fase de desenvolvimento (GOVERNMENT OF CANADA, 2018).

Saúde são: massa corporal de 60 quilogramas, consumo de 2 litros de água por dia, e fração da IDT atribuída à água potável de 0,1 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021a). Se estes últimos valores tivessem sido utilizados, o VMP do parâmetro glifosato + AMPA poderia ser $90 \mu\text{g L}^{-1}$, $300 \mu\text{g L}^{-1}$ ou $1500 \mu\text{g L}^{-1}$, considerando o *NOAEL* adotado no Canadá, o *NOAEL* usado nos EUA, e a IDT da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, respectivamente. Lembra-se que o próprio VMP de $500 \mu\text{g L}^{-1}$, para glifosato + AMPA, foi calculado considerando a fração da IDT atribuída à água potável de 0,1.

Agora, se forem considerados os dados toxicológicos do estudo mais sensível, isto é, aqueles utilizados pelo Canadá, e a vulnerabilidade especial de bebês alimentados com mamadeira, o VMP poderia ser $20 \mu\text{g L}^{-1}$ (*NOAEL* = $3 \text{ mg kg}^{-1} \text{ mc. dia}$; FI = 100; mc = 5 kg; P = 0,1; C = 0,75 L).

Por fim, o Ministério da Saúde alega levar em consideração o enquadramento do glifosato na categoria de provavelmente cancerígeno para seres humanos, feito pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021b, 2020b).

Neste ponto, lembra-se que para substâncias cancerígenas genotóxicas há probabilidade de dano em qualquer nível de exposição, e se esclarece que a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer classificou o glifosato como provavelmente cancerígeno com base em evidências limitadas de câncer em seres humanos, oriundas de exposições que realmente ocorreram, e evidências suficientes de câncer em animais experimentais (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, [s. d.]). Além disso, a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer concluiu que há fortes evidências de que o glifosato seja genotóxico (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, [s. d.]).

Portanto, o valor de $20 \mu\text{g L}^{-1}$, calculado com base nos dados toxicológicos mais sensíveis dentre aqueles considerados pelo Ministério da Saúde, ainda não seria suficiente para proteger a saúde das crianças. A única forma eficaz de proteger a saúde das crianças seria evitar a exposição.

Após todas essas considerações, o Ministério da Saúde decide manter o VMP do parâmetro glifosato + AMPA em $500 \mu\text{g L}^{-1}$ por entender que informações toxicológicas mais atuais indiquem que o VMP do glifosato podia ser mais elevado ainda (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021b).

Neste sentido, ressalta-se que não restam dúvidas de que existam estudos que possam embasar o cálculo de um VMP mais elevado. Essa questão é inclusive mostrada no Quadro 5 e na Tabela 9. A questão que se deve colocar não é o quanto o VMP pode ser

elevado, mas o quanto se quer proteger a saúde da população.

O que a Organização Mundial de Saúde preconiza é que seja utilizado o despecho mais sensível, no estudo mais relevante, para que se calcule uma ingestão tolerável (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). Contudo, se a substância for cancerígena genotóxica, não haveria ingestão tolerável, mas um risco à saúde em qualquer nível de exposição, risco esse que caberia à sociedade decidir se suporta, ou não.

As fragilidades vistas na determinação da IDT e o reconhecimento quanto a potencial desregulação endócrina e carcinogenicidade dos agrotóxicos mais comercializados no país expõem a necessidade de se implementar políticas mais protetoras para crianças e adolescentes. Neste contexto, vale lembrar que a desregulação endócrina não apresenta limiar de dose para pessoas em fase de desenvolvimento, especialmente para aquelas nos primeiros anos de vida. Baixos níveis dessas substâncias na água potável, que podem até ser toleráveis por adultos, podem produzir efeitos tóxicos nas crianças em desenvolvimento (UNITED NATIONS INTERNATIONAL CHILDREN'S EMERGENCY FUND, 2021). Portanto, quando se leva em consideração a proteção à saúde de crianças e adolescentes, não há que se falar em limiar de toxicidade para essas substâncias. Assim, a lógica da União Europeia de utilizar o limite de quantificação dos agrotóxicos em água como VP mostra-se a melhor estratégia. Contudo, no Brasil, é imprescindível que os agrotóxicos e metabólitos sejam especificados, de alguma forma, no quadro do direito positivo brasileiro para que sejam monitorados com a devida dimensão, com menos resistência e conflitos, e sem interpretações dúbias ou restritivas.

Importante notar que a maioria das IDT foi determinada a partir de estudos particulares com animais de laboratório. No estabelecimento dos VMP não há estudos científicos vinculando a exposição de crianças e adolescentes, ou mesmo de adultos, à ingestão de água com concentrações de agrotóxicos nos VMP com a garantia de não existência de interferência nos processos biológicos normais, doenças, ou outras reações por parte dos organismos das pessoas expostas.

Finalmente, observa-se que o termo “valor máximo permitido”, utilizado pelo Ministério da Saúde para definir um valor de referência para agrotóxicos em água potável, não está alinhado com o paradigma preconizado nas Diretrizes para Qualidade da Água Potável da Organização Mundial de Saúde. Esse termo reproduz e endossa a ideia de que a qualidade da água potável pode ser degradada. Entretanto, Organização Mundial de Saúde (2022) frisa que a apresentação de valores-guia não implica que a qualidade da água possa ser degradada até o nível desses valores. Muito pelo contrário, a Organização Mundial de

Saúde (2022) alerta que se deve fazer um esforço contínuo para manter a qualidade da água potável no nível mais alto possível. Isso significa que a concentração de agrotóxicos na água deve ser a mais baixa possível (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022).

Portanto, os “valores de referência” de agrotóxicos e metabólitos em água para consumo humano devem ser usados, no âmbito do monitoramento da água, para avaliar, principalmente, o Plano de Segurança da Água e os processos de tratamento dessa água, fornecendo dados para estudos epidemiológicos sobre a exposição da população, inclusive de crianças e adolescentes. Para tanto, é imprescindível que os limites de quantificação sejam os menores exequíveis, a partir dos meios e instrumentos tecnicamente disponíveis³¹.

³¹ Para saber mais a respeito das características de desempenho dos instrumentos tecnicamente disponíveis, veja avaliação de “Capacidade analítica disponível” feita pelo Ministério da Saúde, por ocasião da revisão do Anexo XX da Portaria de Consolidação GM/MS nº 5/2017, em MINISTÉRIO DA SAÚDE (2020b, c).

6 CONCLUSÃO

O estudo da norma brasileira de potabilidade mostrou que os VMP dos parâmetros agrotóxicos não são estabelecidos com o intuito de proteger a saúde de crianças e adolescentes. A concentração permitida de agrotóxicos e metabólitos na água é superior àquela que o Ministério da Saúde supõe que não acarretaria em risco apreciável à saúde desse grupo populacional. Ademais, as IDT são estabelecidas a partir de estudos particulares, a maioria com animais de laboratório. No estabelecimento dos VMP não há estudos científicos vinculando a exposição de crianças e adolescentes, ou mesmo de adultos, à ingestão de água com concentrações de agrotóxicos nos VMP com a garantia de não existência de interferência nos processos biológicos normais, doenças, ou outras reações por parte dos organismos das pessoas expostas.

Não há um agrotóxico, dentre os mais vendidos no Brasil sujeito a monitoramento na água para consumo humano, que não esteja associado a um efeito grave e irreversível à saúde humana. O reconhecimento quanto a potencial desregulação endócrina e carcinogenicidade expôs a necessidade de se implementar políticas mais protetoras para crianças e adolescentes.

Os aspectos jurídicos fizeram referências explícitas e significativas a crianças e adolescentes, e esclareceram as obrigações do Estado. Não é apenas necessário, mas uma obrigação do Estado proteger este grupo populacional dos perigos ambientais que interfiram no gozo dos seus direitos. A vulnerabilidade específica de crianças e adolescentes impõe um dever maior aos formuladores de políticas públicas de fazer esforços sustentados para protegê-los efetivamente de tais perigos, de modo a fortalecer suas capacidades. As ações tomadas devem ser eficazes e oportunas.

Recomenda-se a adoção de um conjunto de medidas, visando à adequação dos valores máximos permitidos (VMP) dos parâmetros agrotóxicos:

- proceder com a revisão da Portaria GM/MS nº 888/2021 o mais breve possível;
- estabelecer “valores de referência” para fins de monitoramento da água de consumo humano, e não “valores máximos permitidos”;
- utilizar como “valor de referência” o limite de quantificação do agrotóxico ou metabólito em água.

REFERÊNCIAS

- ADAMS, S. M. Establishing Causality between Environmental Stressors and Effects on Aquatic Ecosystems. **Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal**, Abingdon, Oxfordshire, v. 9, n. 1, p. 17–35, jan. 2003. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/713609850>. Acesso em: 23 jan. 2021.
- AGÊNCIA DE DEFESA AGROPECUÁRIA DO PARANÁ. Agrotóxicos no Paraná. [s. d.]. **Agência de Defesa Agropecuária do Paraná - ADAPAR**. [Internet]. Disponível em: <https://www.adapar.pr.gov.br/Pagina/Agrotoxicos-no-Parana>. Acesso em: 21 fev. 2022. (Curitiba).
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Monografias autorizadas. 25 nov. 2020a. **gov.br**. [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/agrotoxicos/monografias/monografias-autorizadas-por-letra>. Acesso em: 5 mar. 2021. (Brasília, DF).
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Monografias excluídas. 13 nov. 2020b. **gov.br**. [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/agrotoxicos/monografias/monografias-excluidas-por-letra>. Acesso em: 14 jun. 2021. (Brasília, DF).
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Monografias excluídas - Metamidofós. 13 nov. 2020c. **gov.br**. [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/agrotoxicos/monografias/monografias-excluidas/m10-2013-metamidofos.pdf>. Acesso em: 10 abr. 2022. (Brasília, DF).
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Monografias excluídas - Paraquate. 13 nov. 2020d. **gov.br**. [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/agrotoxicos/monografias/monografias-excluidas/p01-paraquate-monografia-excluida.pdf>. Acesso em: 10 abr. 2022. (Brasília, DF).
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Registro de agrotóxicos. 21 out. 2020e. **gov.br**. [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/perguntasfrequentes/agrotoxicos/registro-de-agrotoxicos>. Acesso em: 25 jan. 2021. (Brasília, DF).
- AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. **Framework for Assessing Health Impacts of Multiple Chemicals and Other Stressors (Update)**. Atlanta: United States Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2018.
- AUGUSTO, L. G. da S.; FREITAS, C. M. de. O Princípio da Precaução no uso de indicadores de riscos químicos ambientais em saúde do trabalhador. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 3, n. 2, p. 85–95, 1998. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81231998000200008&lng=pt&tlng=pt. Acesso em: 16 fev. 2021.
- BAO, Z. *et al.* Sub-chronic carbendazim exposure induces hepatic glycolipid metabolism disorder accompanied by gut microbiota dysbiosis in adult zebrafish (*Danio rerio*). **Science**

of *The Total Environment*, Amsterdam, v. 739, n. 1, p. 140081, out. 2020. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0048969720336019>. Acesso em: 20 fev. 2022.

BARBOZA, H. H. Princípio do Melhor Interesse da Criança e do Adolescente. *In*: TORRES, R. L.; KATAOKA, E. T.; GALDINO, F. (org.). **Dicionário de princípios jurídicos**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. p. 835–840.

BARBOZA, H. H. Vulnerabilidade e cuidado: aspectos jurídicos. *In*: PEREIRA, T. da S.; OLIVEIRA, G. de (org.). **Cuidado & vulnerabilidade**. São Paulo: Atlas, 2009. p. 106–118.

BERGMAN, Å. *et al.* **State of the Science on Endocrine Disrupting Chemicals-2012**. Geneva: United Nations Environment Programme and World Health Organization, 2013. Disponível em: <https://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>. Acesso em: 20 jan. 2021.

BERNHARDT, A. *et al.* **Pollution knows no borders: how the pollution crisis in low- and middle-income countries affects everyone's health, and what we can do to address it**. New York, NY: Pure Earth, 2019. Disponível em: https://www.pureearth.org/wp-content/uploads/2019/01/PE_PollutionKnowsNoBordersOnline.pdf. Acesso em: 20 jan. 2021.

BEZERRA, N. R.; DUTRA, P. M. Processo de Revisão do Padrão de Potabilidade de Água para Consumo Humano. [s. d.]. **Organização Pan-Americana da Saúde / Organização Mundial da Saúde para as Américas**. [Internet]. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=1403:processo-de-revisao-do-padrao-de-potabilidade-de-agua-para-consumo-humano&Itemid=685. Acesso em: 18 fev. 2021. (Brasília, DF).

BIRNBAUM, L. S. Environmental Chemicals: Evaluating Low-Dose Effects. **Environmental Health Perspectives**, Research Triangle Park, N. C., v. 120, n. 4, p. A143–A144, abr. 2012. Disponível em: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.1205179>. Acesso em: 13 abr. 2021.

BOUCHARD, M. F. *et al.* Prenatal Exposure to Organophosphate Pesticides and IQ in 7-Year-Old Children. **Environmental Health Perspectives**, Research Triangle Park, N. C., v. 119, n. 8, p. 1189–1195, ago. 2011. Disponível em: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.1003185>. Acesso em: 9 maio 2022.

BRASIL. **Comentários sobre o Decreto Presidencial nº 5.440/2005: subsídios para implementação**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010(Série E. Legislação de Saúde).

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Ato nº 104, 20 de novembro de 2017. Dispõe sobre o registro de produtos exclusivamente adjuvantes. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, p. 20, 21 nov. 2017a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 1, de 14 de janeiro de 2011. Regulamento técnico para o ingrediente ativo Metamidofós em decorrência da reavaliação toxicológica. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, v. 11, p. 56, 17 jan. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 888, de 4 de maio de 2021. Altera o Anexo XX da Portaria de Consolidação GM/MS nº 5, de 28 de setembro de 2017, para dispor sobre os procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, v. 85, p. 127, 7 maio 2021a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 177, de 21 de setembro de 2017. Dispõe sobre a proibição do ingrediente ativo Paraquate em produtos agrotóxicos no país e sobre as medidas transitórias de mitigação de riscos. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, v. 183, p. 76, 22 set. 2017b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação nº 5, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde. **Diário Oficial da União**: seção Suplemento, Brasília, DF, p. 360, 3 out. 2017c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 428, de 7 de outubro de 2020. Altera a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 177, de 21 de setembro de 2017, que dispõe sobre a proibição do ingrediente ativo Paraquate em produtos agrotóxicos no país e sobre as medidas transitórias de mitigação de riscos, para tratar da utilização dos estoques em posse dos agricultores brasileiros de produtos à base do ingrediente ativo Paraquate para o manejo dos cultivos na safra agrícola de 2020/2021. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, v. 194, p. 67, 8 out. 2020.

BRASIL. Presidência da República. Decreto nº 4.074, de 4 de janeiro de 2002. Regulamenta a Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989, que dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: Brasília, DF, 4 jan. 2002.

BRASIL. Presidência da República. Decreto nº 79.367, de 9 de março de 1977. Dispõe sobre normas e o padrão de potabilidade de água e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, p. 2741, 10 mar. 1977.

BRASIL. Presidência da República. Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989. Dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: seção 1, p. 11459, 11 jul. 1989.

BRASIL. Presidência da República. Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990. Dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, p. 13563, 16 jul. 1990a. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/18069.htm. Acesso em: 15 mar. 2021.

BRASIL. Presidência da República. Constituição da República Federativa do Brasil de 1988. **Diário Oficial da União**: seção 1, p. 1, 5 out. 1988. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm. Acesso em: 28 jul. 2020.

BRASIL. Presidência da República. Decreto nº 10.833, de 7 de outubro de 2021. Altera o Decreto nº 4.074, de 4 de janeiro de 2002, que regulamenta a Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989, que dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, v. 192, p. 5, 8 out. 2021b.

BRASIL. Presidência da República. Decreto nº 99.710, de 21 de novembro de 1990. Promulga a Convenção sobre os Direitos da Criança. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, p. 22256, 22 nov. 1990b.

BRASIL. Presidência da República. Decreto nº 10.139, de 28 de novembro de 2019. Dispõe sobre a revisão e a consolidação dos atos normativos inferiores a decreto. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, v. 231, p. 32, 29 nov. 2019.

CALABRESE, E. J. Hormesis: a fundamental concept in biology. **Microbial Cell**, Graz, v. 1, n. 5, p. 145–149, 5 maio 2014. Disponível em: <http://microbialcell.com/researcharticles/hormesis-a-fundamental-concept-in-biology/>. Acesso em: 6 maio 2021.

CARNEIRO, F. F. *et al.* (Org.). **Dossiê ABRASCO: um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde**. Rio de Janeiro: Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio, 2015.

CARPENTER, D. O.; ARCARO, K.; SPINK, D. C. Understanding the human health effects of chemical mixtures. **Environmental Health Perspectives**, Research Triangle Park, N. C., v. 110, n. suppl 1, p. 25–42, fev. 2002. Disponível em: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.02110s125>. Acesso em: 26 mar. 2021.

CASTRO, M. C. *et al.* Brazil's unified health system: the first 30 years and prospects for the future. **The Lancet**, London, v. 394, n. 10195, p. 345–356, jul. 2019. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673619312437>. Acesso em: 16 nov. 2021.

CONGRESSIONAL RESEARCH SERVICE. **Regulating Contaminants Under the Safe Drinking Water Act (SDWA). Updated**, n. R46652. Washington, D.C.: Congressional Research Service, 3 mar. 2021.

CONOLLY, R. B.; LUTZ, W. K. Nonmonotonic Dose-Response Relationships: Mechanistic Basis, Kinetic Modeling, and Implications for Risk Assessment. **Toxicological Sciences**, Orlando, FL, v. 77, n. 1, p. 151–157, jan. 2004. Disponível em: <https://academic.oup.com/toxsci/article-lookup/doi/10.1093/toxsci/kfh007>. Acesso em: 13 abr. 2021.

COOK, R.; CALABRESE, E. J. The Importance of Hormesis to Public Health. **Environmental Health Perspectives**, Research Triangle Park, N. C., v. 114, n. 11, p. 1631–1635, nov. 2006. Disponível em: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.8606>. Acesso em: 13 abr. 2021.

CORRÊA, C. L.; ALONZO, H. G. A.; TREVISAN, R. M. de S. Avaliação do risco. *In*:

OGA, S.; CAMARGO, M. M. de A.; BATISTUZZO, J. A. de O. (ed.). **Fundamentos de toxicologia**. 4. ed. São Paulo: Atheneu Editora, 2014. p. 37–44.

DINISRI, I. *et al.* Impairment of caprine oocyte maturation in vitro and alteration of granulosa cells functions by widely used fungicide mancozeb. **Tropical Animal Health and Production**, Heidelberg, v. 53, n. 3, p. 406, 21 jul. 2021.

DOLAN, T. *et al.* Is the EU Drinking Water Directive Standard for Pesticides in Drinking Water Consistent with the Precautionary Principle? **Environmental Science & Technology**, Washington D.C., v. 47, n. 10, p. 4999–5006, 21 maio 2013. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/es304955g>. Acesso em: 20 nov. 2021.

DUFFUS, J. H.; NORDBERG, M.; TEMPLETON, D. M. Glossary of terms used in toxicology, 2nd edition (IUPAC Recommendations 2007). **Pure and Applied Chemistry**, Berlin, v. 79, n. 7, p. 1153–1344, 2007. Disponível em: <https://www.degruyter.com/view/journals/pac/79/7/article-p1153.xml>. Acesso em: 15 fev. 2021.

EATON, D. L.; KLAASSEN, C. D. Principles of toxicology. *In*: KLAASSEN, C. D. (ed.). **Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons**. Sixth Edition. New York: McGraw-Hill, 2001. p. 11–34.

ENDOCRINE SOCIETY; INTERNATIONAL POLLUTANTS ELIMINATION NETWORK. **Introduction to endocrine disrupting chemicals (EDCs): A guide for public interest organizations and policy-makers**. Washington, DC: Endocrine Society, 2014.

ETZEL, R. A.; LANDRIGAN, P. J. Children's Exquisite Vulnerability to Environmental Exposures. *In*: LANDRIGAN, P. J.; ETZEL, R. A. (org.). **Textbook of Children's Environmental Health**. Oxford: Oxford University Press, 2014. p. 18–27. Disponível em: <http://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780199929573.001.0001/med-9780199929573-chapter-2>. Acesso em: 22 abr. 2021.

EUREAU. **Keeping Raw Drinking Water Resources Safe from Pesticides**, n. EU1-01-A56. Brussels: EUREAU, 2001.

EUROPEAN COMMISSION. **Proposal for a DIRECTIVE OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL on the quality of water intended for human consumption (recast)**. Brussels: European Commission, 1 fev. 2018.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. Chemical mixtures. [*s. d.*]. **EFSA - European Food Safety Authority**. [Internet]. Disponível em: <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/chemical-mixtures>. Acesso em: 26 mar. 2021. (Parma).

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance difenoconazole. **EFSA Journal**, Parma, v. 9, n. 1: 1967, p. 1–71, 2011. Disponível em: <https://data.europa.eu/doi/10.2903/j.efsa.2011.1967>. Acesso em: 5 jul. 2021.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. Opinion of the Scientific Panel on Plant Protection products and their Residues to evaluate the suitability of existing methodologies

and, if appropriate, the identification of new approaches to assess cumulative and synergistic risks from pesticides to human health with a view to set MRLs for those pesticides in the frame of Regulation (EC) 396/2005. **The EFSA Journal**, Parma, n. 704, p. 1–84, 30 maio 2008. Disponível em: <https://data.europa.eu/doi/10.2903/j.efsa.2008.705>. Acesso em: 25 mar. 2021.

EUROPEAN UNION. THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION. COUNCIL DIRECTIVE 80/778/EEC of 15 July 1980. Quality of water intended for human consumption. **Official Journal of the European Communities**: Brussels, p. L 229/11-L 229/29, 15 jul. 1980.

EUROPEAN UNION. THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL. DIRECTIVE (EU) 2020/2184 of 16 December 2020. Quality of water intended for human consumption. **Official Journal of the European Union**: Brussels, p. L 435/1-L 435/62, 23 dez. 2020.

FAUSTMAN, E. M.; OMENN, G. S. Risk Assessment. *In*: KLAASSEN, C. D. (ed.). **Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons**. Sixth Edition. New York: McGraw-Hill, 2001. p. 83–104.

FERNANDES NETO, M. de L.; SARCINELLI, P. de N. Agrotóxicos em água para consumo humano: uma abordagem de avaliação de risco e contribuição ao processo de atualização da legislação brasileira. **Eng. Sanit. Ambient.**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 1, p. 69–78, mar. 2009.

FERREIRA, A. B. de H. **Mini Aurélio: o dicionário da língua portuguesa**. 8 ed. rev. atual. Curitiba: Positivo, 2010.

FERRI, A.; DUFFARD, R.; MARÍA EVANGELISTA DE DUFFARD, A. Selective Oxidative Stress in Brain Areas of Neonate Rats Exposed to 2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid Through Mother's Milk. **Drug and Chemical Toxicology**, Philadelphia, v. 30, n. 1, p. 17–30, jan. 2007. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/01480540601017629>. Acesso em: 19 maio 2022.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS; WORLD HEALTH ORGANIZATION. Hazard Identification and Characterization: Toxicological and Human Studies - Section 4.5: Genotoxicity. **Environmental Health Criteria 240: Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food**. Second edition. Geneva: World Health Organization, 2020. p. 1–121. Disponível em: https://www.who.int/docs/default-source/food-safety/publications/section4-5-genotoxicity.pdf?sfvrsn=8ec3434_2. Acesso em: 10 abr. 2022.

FRIEDRICH, K. Desafios para a avaliação toxicológica de agrotóxicos no Brasil: desregulação endócrina e imunotoxicidade. **Vigilância Sanitária em Debate**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 2, p. 2–15, 29 maio 2013. Disponível em: <http://www.visaemdebate.incqs.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/article/view/30/34>. Acesso em: 25 jun. 2020.

FRIEDRICH, K.; OLIVEIRA DE SOUZA, M. M.; *et al.* (Org.). **Dossiê contra o pacote de veneno e em defesa da vida!** 1. ed. Porto Alegre: Rede Unida, 2021(Série Saúde,

Ambiente e Interdisciplinaridade, v. 2).

FRIEDRICH, K.; SILVEIRA, G. R. da; *et al.* Situação regulatória internacional de agrotóxicos com uso autorizado no Brasil: potencial de danos sobre a saúde e impactos ambientais. **Cadernos de Saúde Pública**, [S. l.], v. 37, n. 4, p. e00061820, 2021. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2021000405015&tlng=pt. Acesso em: 5 jun. 2021.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. **COMUNICADO DO GT AGROTÓXICOS E SAÚDE DA FIOCRUZ AOS SENADORES DA REPÚBLICA E À POPULAÇÃO - Gravidade para a Saúde Pública decorrente da aprovação do PL 6.299/2002**. [S. l.]: Fundação Oswaldo Cruz, 14 fev. 2022. Disponível em: https://agencia.fiocruz.br/sites/agencia.fiocruz.br/files/u35/comunicado_fiocruz_senado_2022-4.pdf.

GARCIA, F. P. *et al.* Pesticides: classification, uses and toxicity. Measures of exposure and genotoxic risks. **Journal of Research in Environmental Science and Toxicology**, Sapele, v. 1, n. 11, p. 279–293, dez. 2012.

GENERAL ASSEMBLY OF THE UNITED NATIONS. **Resolution adopted by the General Assembly on 25 September 2015 [without reference to a Main Committee (A/70/L.1)] 70/1. Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development**. [S. l.]: United Nations, 21 out. 2015. Disponível em: https://www.un.org/en/development/desa/population/migration/generalassembly/docs/globalcompact/A_RES_70_1_E.pdf.

GIL, A. C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 4 ed. São Paulo: Atlas, 2002.

GOVERNMENT OF CANADA. **Follow-Up Report to the House of Commons Standing Committee on Environment and Sustainable Development on the Canadian Environmental Protection Act, 1999**. Ottawa: Government of Canada, 2018. Disponível em: <https://www.canada.ca/content/dam/eccc/documents/pdf/cepa/FollowUpCepaReport-eng.pdf>.

GRANDJEAN, P. *et al.* Life-Long Implications of Developmental Exposure to Environmental Stressors: New Perspectives. **Endocrinology**, New York, v. 156, n. 10, p. 3408–3415, 1 out. 2015. Disponível em: <https://academic.oup.com/endo/article/156/10/3408/2351138>. Acesso em: 9 maio 2022.

GRANZIERA, M. L. M. **Direito Ambiental**. 5. ed. Indaiatuba, SP: Foco, 2019.

GREENLAND, S.; LASH, T. L.; ROTHMAN, K. J. Concepts of Interaction. *In*: ROTHMAN, K. J.; GREENLAND, S.; LASH, T. L. (ed.). **Modern epidemiology**. 3rd ed., thoroughly rev. and updated. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2008. p. 71–83.

GURGEL, A. do M. **Efeitos neurotóxicos dos agrotóxicos organofosforados e o sistema de regulação estatal: da dúvida científica à ocultação de perigo para a saúde humana**. 2017. 227 f. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Instituto Aggeu Magalhães da Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2017. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/26793>. Acesso em: 2 jul. 2020.

HAO, Y. *et al.* Chlorothalonil inhibits mouse ovarian development through endocrine disruption. **Toxicology Letters**, Amsterdam, v. 303, n. 1, p. 38–47, mar. 2019. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S037842741832068X>. Acesso em: 19 fev. 2022.

HASS, U. *et al.* Adverse effects on sexual development in rat offspring after low dose exposure to a mixture of endocrine disrupting pesticides. **Reproductive Toxicology**, Elmsford, N.Y., v. 34, n. 2, p. 261–274, set. 2012. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0890623812002146>. Acesso em: 27 abr. 2022.

HEALTH CANADA. **Guidelines for Canadian Drinking Water Quality - Summary Table**. Ottawa: Water and Air Quality Bureau, Healthy Environments and Consumer Safety Branch, 2020.

HEALTH CANADA. Guidelines for Canadian Drinking Water Quality: Guideline Technical Document – Atrazine. 11 jan. 2011. **Government of Canada**. [Internet]. Disponível em: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/publications/healthy-living/guidelines-canadian-drinking-water-quality-guideline-technical-document-atrazine.html>. Acesso em: 27 ago. 2021. (Ottawa).

HEALTH CANADA. Guidelines for Canadian Drinking Water Quality: Guideline Technical Document – Glyphosate. 24 nov. 2015. **Government of Canada**. [Internet]. Disponível em: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/publications/healthy-living/guidelines-canadian-drinking-water-quality-guideline-technical-document-glyphosate.html>. Acesso em: 7 set. 2021. (Ottawa).

HEALTH CANADA. Guidelines for Canadian Drinking Water Quality: Guideline Technical Document – Metribuzin. 4 jun. 2021. **Government of Canada**. [Internet]. Disponível em: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/publications/healthy-living/guidelines-canadian-drinking-water-quality-guideline-technical-document-metribuzin.html>. Acesso em: 27 ago. 2021. (Ottawa).

HEALTH CANADA. Guidelines for Canadian Drinking Water Quality: Guideline Technical Document – Picloram. 6 fev. 2009. **Government of Canada**. [Internet]. Disponível em: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/publications/healthy-living/guidelines-canadian-drinking-water-quality-guideline-technical-document-picloram.html>. Acesso em: 27 ago. 2021. (Ottawa).

HEINDEL, J. J. *et al.* Parma consensus statement on metabolic disruptors. **Environmental Health**, [S. l.], v. 14, n. 1, p. 54, dez. 2015. Disponível em: <https://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12940-015-0042-7>. Acesso em: 20 jan. 2021.

HENNEKENS, C. H.; BURING, J. E. **Epidemiology in medicine**. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1987.

HESS, S. C.; NODARI, R. O.; LOPES-FERREIRA, M. Agrotóxicos: críticas à regulação que permite o envenenamento do país. **Desenvolvimento e Meio Ambiente**, Curitiba, v. 57, n. Edição especial-Agronegócio em tempo de colapso planetário: abordagens críticas, p. 106–134, jun. 2021.

INSERM. Glyphosate and glyphosate-based herbicides. **Effects of pesticides on health:**

New data. Collection Expertise collective. Montrouge: EDP Sciences, 2021. p. 1–96. Disponível em: <https://www.inserm.fr/wp-content/uploads/inserm-expertiscollective-pesticides2021-glyphosate-en.pdf>.

INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION. GBD Compare | IHME Viz Hub. 2019. **IHME Measuring what matters.** [Internet]. Disponível em: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>. Acesso em: 15 dez. 2020.

INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE E DOS RECURSOS NATURAIS RENOVÁVEIS. Avaliação ambiental para registro de agrotóxicos, seus componentes e afins de uso agrícola. 29 dez. 2020. **gov.br.** [Internet]. Disponível em: <https://www.ibama.gov.br/agrotoxicos/avaliacao-ambiental/avaliacao-ambiental-para-registro-de-agrotoxicos-seus-componentes-e-afins-de-uso-agricola>. Acesso em: 27 jan. 2021. (Brasília, DF).

INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE E DOS RECURSOS NATURAIS RENOVÁVEIS. Relatórios de comercialização de agrotóxicos. 24 jan. 2022. **gov.br.** [Internet]. Disponível em: <http://ibama.gov.br/agrotoxicos/relatorios-de-comercializacao-de-agrotoxicos>. Acesso em: 8 fev. 2022. (Brasília, DF).

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Diretrizes para a vigilância do câncer relacionado ao trabalho.** 2. ed. rev. e atual. Rio de Janeiro: INCA, 2013.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. About IARC. [s. d.]. **International Agency for Research on Cancer - World Health Organization.** [Internet]. Disponível em: https://www.iarc.who.int/cards_page/about-iarc/. Acesso em: 19 jan. 2021a.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–131 – IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans. 8 abr. 2022. **International Agency for Research on Cancer - World Health Organization.** [Internet]. Disponível em: <https://monographs.iarc.who.int/agents-classified-by-the-iarc/>. Acesso em: 1 maio 2022. (Lyon).

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. IARC Monograph on Glyphosate. [s. d.]. **International Agency for Research on Cancer - World Health Organization.** [Internet]. Disponível em: <https://www.iarc.who.int/featured-news/media-centre-iarc-news-glyphosate/>. Acesso em: 11 out. 2021b. (Lyon).

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans - DDT, Lindane, and 2,4-D.** Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2018. v. 113, .

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans - Preamble.** Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. IARC's Mission: Cancer research for cancer prevention. [s. d.]. **International Agency for Research on Cancer - World Health Organization.** [Internet]. Disponível em: <https://www.iarc.who.int/about->

iarc-mission/. Acesso em: 21 jan. 2022c. (Lyon).

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. List of Classifications – IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans. 2021. **International Agency for Research on Cancer - World Health Organization**. [Internet]. Disponível em: <https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications>. Acesso em: 9 nov. 2021. (Lyon).

JONES, K. A. Summation of Basic Endocrine Data. *In*: GASS, G. H.; KAPLAN, H. M. (ed.). **Handbook of Endocrinology**. 2nd Edition. New York: CRC Press, 1996. p. 1–42.

KASSOTIS, C. D. *et al.* Endocrine-disrupting chemicals: economic, regulatory, and policy implications. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, London, v. 8, n. 8, p. 719–730, ago. 2020. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213858720301285>. Acesso em: 13 abr. 2021.

KOHN, M.; MELNICK, R. Biochemical origins of the non-monotonic receptor-mediated dose-response. **Journal of Molecular Endocrinology**, Bristol, U.K., v. 29, n. 1, p. 113–123, 1 ago. 2002. Disponível em: <https://jme.bioscientifica.com/view/journals/jme/29/1/113.xml>. Acesso em: 13 abr. 2021.

LA MERRILL, M. A. *et al.* Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification. **Nature Reviews Endocrinology**, London, v. 16, n. 1, p. 45–57, jan. 2020. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/s41574-019-0273-8>. Acesso em: 13 abr. 2021.

LAETZ, C. A. *et al.* The Synergistic Toxicity of Pesticide Mixtures: Implications for Risk Assessment and the Conservation of Endangered Pacific Salmon. **Environmental Health Perspectives**, Research Triangle Park, N. C., v. 117, n. 3, p. 348–353, 2009.

LANDRIGAN, P. J.; ETZEL, R. A. (Org.). **Textbook of Children’s Environmental Health**. Oxford: Oxford University Press, 2014.

LARENTIS, A. L. *et al.* CRÍTICA À ABORDAGEM TOXICOLÓGICA NAS AVALIAÇÕES DE EXPOSIÇÕES DE TRABALHADORES A SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS A PARTIR DA PERSPECTIVA DO MODELO OPERÁRIO ITALIANO (MOI). *In*: ODDONE, I. *et al.* (org.). **Ambiente de trabalho: a luta dos trabalhadores pela saúde**. 2 ed. São Paulo: Hucitec, 2020. p. 217–233.

LASAGNA, M. *et al.* Chlorpyrifos subthreshold exposure induces epithelial-mesenchymal transition in breast cancer cells. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, Amsterdam, v. 205, n. 1, p. 111312, dez. 2020. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0147651320311490>. Acesso em: 19 fev. 2022.

LEON, M. E. *et al.* Pesticide use and risk of non-Hodgkin lymphoid malignancies in agricultural cohorts from France, Norway and the USA: a pooled analysis from the AGRICOH consortium. **International Journal of Epidemiology**, London, v. 48, n. 5, p. 1519–1535, 1 out. 2019. Disponível em: <https://academic.oup.com/ije/article/48/5/1519/5382278>. Acesso em: 19 maio 2022.

LEWIS, K. A. *et al.* An international database for pesticide risk assessments and management. **Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal**,

Philadelphia, v. 22, n. 4, p. 1050–1064, 18 maio 2016. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10807039.2015.1133242>. Acesso em: 20 abr. 2021.

MACHADO, P. A. L. **Direito ambiental brasileiro**. 27ed. rev. ampl. e atual. São Paulo: Malheiros, 2020.

MARTINS, R. Responsabilidades parentais no século XXI: a tensão entre o direito de participação da criança e a função educativa dos pais. In: PEREIRA, T. da S.; OLIVEIRA, G. de (org.). **Cuidado & vulnerabilidade**. São Paulo: Atlas, 2009. p. 76–95.

MARTUZZI, M.; TICKNER, J. A. Introduction – the precautionary principle: protecting public health, the environment and the future of our children. In: MARTUZZI, M.; TICKNER, J. A. (ed.). **The precautionary principle: protecting public health, the environment and the future of our children**. Copenhagen: World Health Organization, 2004. p. 7–14.

MAZHAR, F. M. *et al.* Fetotoxicity of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in rats and the protective role of vitamin E. **Toxicology and Industrial Health**, London, v. 30, n. 5, p. 480–488, jun. 2014. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0748233712459915>. Acesso em: 19 maio 2022.

MEEK, M. E. (Bette) *et al.* Risk assessment of combined exposure to multiple chemicals: A WHO/IPCS framework. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, Amsterdam, v. 60, n. 2, p. S1–S14, jul. 2011. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0273230011000638>. Acesso em: 22 jan. 2021.

MELNICK, R. *et al.* Summary of the National Toxicology Program’s report of the endocrine disruptors low-dose peer review. **Environmental Health Perspectives**, Research Triangle Park, N. C., v. 110, n. 4, p. 427–431, abr. 2002. Disponível em: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.02110427>. Acesso em: 6 abr. 2021.

MILARÉ, É. **Direito do ambiente**. 11. ed. rev., atual. e ampl. São Paulo: Thomson Reuters Brasil, 2018.

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. **Manual de Procedimentos para Registro de Agrotóxicos**. Brasília, DF: Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, 2012.

MINISTÉRIO DA ECONOMIA. Decreto orienta revisão e consolidação de atos normativos da Administração Pública Federal. 2 dez. 2019. **Governo do Brasil**. [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/financas-impostos-e-gestao-publica/2019/12/decreto-orienta-revisao-e-consolidacao-de-atos-normativos-da-administracao-publica-federal>. Acesso em: 11 ago. 2021. (Brasília, DF).

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **DOCUMENTO BASE DE ELABORAÇÃO DA PORTARIA MS Nº 2.914/2011**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Monitoramento de agrotóxicos na água para consumo humano no Brasil, 2011. **Boletim Epidemiológico**, Brasília, DF, v. 44, n. 10, p. 1–24, 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Resposta à solicitação de pedido de informação na**

Plataforma Integrada de Ouvidoria e Acesso à Informação - Fala.BR. Demanda 4141665. [S. l.: s. n.], 29 jun. 2021a. Disponível em:

http://www.consultaesic.cgu.gov.br/busca/dados/Lists/Pedido/Attachments/1561342/RESP_OSTA_PEDIDO_Resposta_demanda_4141665.pdf.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Resposta à solicitação de pedido de informação na Plataforma Integrada de Ouvidoria e Acesso à Informação - Fala.BR. Demanda 4173775.** [S. l.: s. n.], 3 ago. 2021b.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Revisão da Norma de Potabilidade da Água para Consumo Humano.** Brasília: Departamento de saúde ambiental, do trabalhador e vigilância das emergências em saúde pública, fev. 2020a.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Revisão do Anexo XX da Portaria de Consolidação nº 5 de 28 de setembro de 2017 do Ministério da Saúde (antiga Portaria MS Nº 2914/2011). Padrão de Potabilidade e Planos de Amostragem. Substâncias Químicas – Agrotóxicos. Subsídios para Discussão e Orientações para Revisão. Substâncias listadas na PRC nº 5/ 2017.** Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde, abr. 2020b. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/participacao-social/consultas-publicas/2020/arquivos/DOCSNTESEAGROTXICOS2AGROTXICOSLISTADOS.pdf>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Revisão do Anexo XX da Portaria de Consolidação nº 5 de 28 de setembro de 2017 do Ministério da Saúde (antiga Portaria MS Nº 2914/2011). Padrão de Potabilidade e Planos de Amostragem. Substâncias Químicas – Agrotóxicos. Subsídios para Discussão e Orientações para Revisão. Substâncias não contempladas na PRC nº 5/2017 e selecionadas para avaliação.** Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde, maio 2020c. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/participacao-social/consultas-publicas/2020/arquivos/DOCSNTESEAGROTXICOS3COMPOSTOSNOLISTADOS.pdf>.

MINISTÉRIO PÚBLICO DO PARANÁ. Criança e Adolescente - Declaração Universal dos Direitos da Criança. [s. d.]. **Ministério Público do Paraná.** [Internet]. Disponível em: <https://crianca.mppr.mp.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=1069#>. Acesso em: 22 fev. 2022. (Curitiba).

MORRIS, R. D. Drinking water and cancer. **Environmental Health Perspectives**, Research Triangle Park, N. C., v. 103, n. suppl 8, p. 225–231, nov. 1995. Disponível em: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.95103s8225>. Acesso em: 7 maio 2021.

NAKBI, A. *et al.* Effects of olive oil and its fractions on oxidative stress and the liver's fatty acid composition in 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid-treated rats. **Nutrition & Metabolism**, London, v. 7, n. 1, p. 80, 2010. Disponível em: <http://nutritionandmetabolism.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-7075-7-80>. Acesso em: 19 maio 2022.

NATIONAL HEALTH AND MEDICAL RESEARCH COUNCIL; NATURAL RESOURCE MANAGEMENT MINISTERIAL COUNCIL. **Australian Drinking Water Guidelines Paper 6 National Water Quality Management Strategy. National Health and Medical Research Council, National Resource Management Ministerial Council.** Version 3.5 Updated August 2018. Canberra: Commonwealth of Australia, 2011.

NATIONAL INSTITUTE OF ENVIRONMENTAL HEALTH SCIENCES; UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **Children's Environmental Health and Disease Prevention Centers Impact Report: Protecting children's health where they live, learn, and play**, n. EPA/600/R-17/407. Washington, D.C.: NIEHS and USEPA, 19 out. 2017.

NATIONAL PESTICIDE INFORMATION CENTER. Pesticides and Children. 19 jan. 2021. **NPIC - National Pesticide Information Center**. [Internet]. Disponível em: <http://npic.orst.edu/health/child.html>. Acesso em: 1 nov. 2021. (Corvallis).

NATIONAL RESEARCH COUNCIL (U.S.) (Org.). **Toxicity testing in the 21st century: a vision and a strategy**. Washington, DC: National Academies Press, 2007.

ORGANIZATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT. **WHO OECD ILSI/HESI International Workshop on Risk Assessment of Combined Exposures to Multiple Chemicals**. Workshop report, n. 140. Paris: Organization for Economic Co-operation and Development, 2011.

POCHETTINO, A. A. *et al.* Oxidative stress in ventral prostate, ovary, and breast by 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in pre- and postnatal exposed rats. **Environmental Toxicology**, New York, v. 28, n. 1, p. 1–10, jan. 2013. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/tox.20690>. Acesso em: 19 maio 2022.

RAANAN, R. *et al.* Decreased lung function in 7-year-old children with early-life organophosphate exposure. **Thorax**, London, v. 71, n. 2, p. 148–153, fev. 2016. Disponível em: <https://thorax.bmj.com/lookup/doi/10.1136/thoraxjnl-2014-206622>. Acesso em: 9 maio 2022.

RIM, K.-T. Reproductive Toxic Chemicals at Work and Efforts to Protect Workers' Health: A Literature Review. **Safety and Health at Work**, [S. l.], v. 8, n. 2, p. 143–150, jun. 2017. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2093791117300616>. Acesso em: 21 jan. 2021.

ROBERTS, J. R.; KARR, C. J.; COUNCIL ON ENVIRONMENTAL HEALTH. Pesticide Exposure in Children. **Pediatrics**, Elk Grove Village Il, v. 130, n. 6, p. e1765–e1788, 1 dez. 2012. Disponível em: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/130/6/e1765/30343/Pesticide-Exposure-in-Children>. Acesso em: 9 maio 2022.

RODIER, P. M. Developing brain as a target of toxicity. **Environmental Health Perspectives**, Research Triangle Park, N. C., v. 103, n. suppl 6, p. 73–76, set. 1995. Disponível em: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.95103s673>. Acesso em: 13 nov. 2021.

ROTHMAN, K. J.; GREENLAND, S.; LASH, T. L. **Modern epidemiology**. 3rd ed., thoroughly rev. and updated. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

SANTOS, A. R. dos. **Metodologia científica: a construção do conhecimento**. 7. ed. revisada. Rio de Janeiro: Lamparina, 2007.

SARLET, I. W.; FENSTERSEIFER, T. **Curso de Direito Ambiental**. 2. ed. Rio de

Janeiro: Forense, 2021.

SARLET, I. W.; FIGUEIREDO, M. F. Algumas considerações sobre o direito fundamental à proteção e promoção da saúde aos 20 anos da Constituição Federal de 1988. **Revista de Direito do Consumidor**, São Paulo, v. 17, n. 67, p. 125–172, jul. 2008.

SEPP, K. *et al.* Study of the Potential Endocrine-Disrupting Effects of Phenylurea Compounds on Neurohypophysis Cells In Vitro. **International Journal of Endocrinology**, Cairo, v. 2019, n. 1, p. 1546131, 10 fev. 2019. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2019/1546131/>. Acesso em: 19 fev. 2022.

SERGIEVICH, A. A. *et al.* Behavioral impacts of a mixture of six pesticides on rats. **Science of The Total Environment**, Amsterdam, v. 727, n. 1, p. 138491, jul. 2020. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0048969720320040>. Acesso em: 27 abr. 2022.

SHRESTHA, S. *et al.* Pesticide Use and Incident Hypothyroidism in Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study. **Environmental Health Perspectives**, [S. l.], v. 126, n. 9, p. 097008, set. 2018. Disponível em: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/EHP3194>. Acesso em: 19 fev. 2022.

SILVA, E. L. da; MENEZES, E. M. **Metodologia da pesquisa e elaboração de dissertação**. Florianópolis: UFSC, 2005.

SOTO, A. M.; SONNENSCHNEIN, C. Environmental causes of cancer: endocrine disruptors as carcinogens. **Nature Reviews Endocrinology**, London, v. 6, n. 7, p. 363–370, jul. 2010. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/nrendo.2010.87>. Acesso em: 14 abr. 2021.

STILLERMAN, K. P. *et al.* Environmental Exposures and Adverse Pregnancy Outcomes: A Review of the Science. **Reproductive Sciences**, Switzerland, v. 15, n. 7, p. 631–650, set. 2008. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1933719108322436>. Acesso em: 14 abr. 2021.

SUK, W. A. *et al.* Environmental Pollution: An Under-recognized Threat to Children's Health, Especially in Low- and Middle-Income Countries. **Environmental Health Perspectives**, Research Triangle Park, N. C., v. 124, n. 3, p. A41–A45, mar. 2016. Disponível em: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.1510517>. Acesso em: 1 nov. 2021.

SWAN, S. H. Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. **Environmental Research**, Amsterdam, v. 108, n. 2, p. 177–184, out. 2008. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0013935108001862>. Acesso em: 14 abr. 2021.

SWARTZ, S. J. *et al.* Proximity to endocrine-disrupting pesticides and risk of testicular germ cell tumors (TGCT) among adolescents: A population-based case-control study in California. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, Jena, Germany, v. 239, n. 1, p. 113881, jan. 2022. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1438463921001966>. Acesso em: 19 fev. 2022.

TAN, H. *et al.* Prenatal exposure to atrazine induces cryptorchidism and hypospadias in F1

male mouse offspring. **Birth Defects Research**, Hoboken, N.J., v. 113, n. 6, p. 469–484, abr. 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bdr2.1865>. Acesso em: 19 fev. 2022.

TAYEB, W. *et al.* Alteration of lipid status and lipid metabolism, induction of oxidative stress and lipid peroxidation by 2,4-dichlorophenoxyacetic herbicide in rat liver. **Toxicology Mechanisms and Methods**, London, v. 23, n. 6, p. 449–458, jul. 2013. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/15376516.2013.780275>. Acesso em: 19 maio 2022.

TAYEB, W. *et al.* Biochemical and histological evaluation of kidney damage after sub-acute exposure to 2,4-dichlorophenoxyacetic herbicide in rats: involvement of oxidative stress. **Toxicology Mechanisms and Methods**, London, v. 22, n. 9, p. 696–704, nov. 2012. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/15376516.2012.717650>. Acesso em: 19 maio 2022.

TAYEB, W. *et al.* Hepatotoxicity induced by sub-acute exposure of rats to 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid based herbicide “Désormone lourde”. **Journal of Hazardous Materials**, Amsterdam, v. 180, n. 1–3, p. 225–233, 15 ago. 2010. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304389410004644>. Acesso em: 19 maio 2022.

THAYER, K. A. *et al.* Fundamental Flaws of Hormesis for Public Health Decisions. **Environmental Health Perspectives**, Research Triangle Park, N. C., v. 113, n. 10, p. 1271–1276, out. 2005. Disponível em: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.7811>. Acesso em: 13 abr. 2021.

THAYER, K. A. *et al.* Hormesis: A New Religion? **Environmental Health Perspectives**, Research Triangle Park, N. C., v. 114, n. 11, p. A632–A633, nov. 2006. Disponível em: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.114-1665404>. Acesso em: 13 abr. 2021.

TROUDI, A. *et al.* Oxidative stress induced by 2,4-phenoxyacetic acid in liver of female rats and their progeny: Biochemical and histopathological studies. **Environmental Toxicology**, New York, v. 27, n. 3, p. 137–145, mar. 2012. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/tox.20624>. Acesso em: 19 maio 2022.

UNITED NATIONS. **Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS)**. Ninth revised edition. New York and Geneva: United Nations, 2021a.

UNITED NATIONS. OHCHR | Convention on the Rights of the Child. 1989. **Office of the United Nations High Commissioner for Human Rights**. [Internet]. Disponível em: <https://www.ohchr.org/EN/ProfessionalInterest/Pages/CRC.aspx>. Acesso em: 15 mar. 2021. (Geneva).

UNITED NATIONS. **Sustainable Development Goal 3**. 2021b. **United Nations Sustainable Development Goals**. [Internet]. Disponível em: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/health/>. Acesso em: 13 nov. 2021. (Geneva).

UNITED NATIONS ENVIRONMENT PROGRAMME. **Global Chemicals Outlook II**. Nairobi: United Nations Environment Programme, 2019. Disponível em: <https://www.unenvironment.org/resources/report/global-chemicals-outlook-ii-legacies-innovative-solutions>. Acesso em: 15 jan. 2021.

UNITED NATIONS INTERNATIONAL CHILDREN'S EMERGENCY FUND. Convenção sobre os Direitos da Criança. [s. d.]. **UNICEF Brasil | para cada criança.** [Internet]. Disponível em: <https://www.unicef.org/brazil/convencao-sobre-os-direitos-da-crianca>. Acesso em: 15 mar. 2021. (Brasília, DF).

UNITED NATIONS INTERNATIONAL CHILDREN'S EMERGENCY FUND. **Healthy Environments for Healthy Children: Global Programme Framework**, n. GUIDANCE/PD/2021/001. New York, NY: United Nations International Children's Emergency Fund, jan. 2021.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) CASRN 94-75-7 | DTXSID0020442 | IRIS | USEPA, ORD. 28 jul. 2017a. **United States Environmental Protection Agency.** [Internet]. Disponível em: https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nmbr=150. Acesso em: 24 ago. 2021. (Washington, DC).

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **2018 Edition of the Drinking Water Standards and Health Advisories.** Washington, DC: United States Environmental Protection Agency, 2018a.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Alachlor CASRN 15972-60-8 | DTXSID1022265 | IRIS | USEPA, ORD. 28 jul. 2017b. **United States Environmental Protection Agency.** [Internet]. Disponível em: https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nmbr=129. Acesso em: 24 ago. 2021. (Washington, DC).

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Aldicarb CASRN 116-06-3 | DTXSID0039223 | IRIS | USEPA, ORD. 28 jul. 2017c. **United States Environmental Protection Agency.** [Internet]. Disponível em: https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nmbr=3. Acesso em: 24 ago. 2021. (Washington, DC).

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Aldicarb sulfone CASRN 1646-88-4 | DTXSID6023862 | IRIS | USEPA, ORD. 28 jul. 2017d. **United States Environmental Protection Agency.** [Internet]. Disponível em: https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nmbr=312. Acesso em: 24 ago. 2021. (Washington, DC).

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Atrazine CASRN 1912-24-9 | DTXSID9020112 | IRIS | USEPA, ORD. 28 jul. 2017e. **United States Environmental Protection Agency.** [Internet]. Disponível em: https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nmbr=209. Acesso em: 24 ago. 2021. (Washington, DC).

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Carbofuran CASRN 1563-66-2 | DTXSID9020249 | IRIS | USEPA, ORD. 19 jan. 2017f. **United States Environmental Protection Agency.** [Internet]. Disponível em: https://iris.epa.gov/ChemicalLanding/&substance_nmbr=218. Acesso em: 24 ago. 2021. (Washington, DC).

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **Chemical Assessment Summary. Glyphosate; CASRN 1071-83-6. Integrated Risk Information System (IRIS).** Washington, DC: National Center for Environmental Assessment, 1989.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **Chemicals Evaluated for Carcinogenic Potential Annual Cancer Report 2020.** Washington, DC: United States Environmental Protection Agency, 2020a.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Chlordane (Technical) CASRN 12789-03-6 | DTXSID5023954 | IRIS | USEPA, ORD. 28 jul. 2017g. **United States Environmental Protection Agency.** [Internet]. Disponível em: https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nmbr=142. Acesso em: 24 ago. 2021. (Washington, DC).

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Drinking Water Regulations and Contaminants. 27 jan. 2020b. **United States Environmental Protection Agency.** [Internet]. Disponível em: <https://www.epa.gov/sdwa/drinking-water-regulations-and-contaminants>. Acesso em: 9 jul. 2021. (Washington, D.C.).

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Drinking Water Requirements for States and Public Water Systems. Chemical Contaminant Rules. 27 jul. 2018b. **United States Environmental Protection Agency.** [Internet]. Disponível em: <https://www.epa.gov/dwreginfo/chemical-contaminant-rules>. Acesso em: 6 jul. 2021. (Washington, D.C.).

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Drinking Water Requirements for States and Public Water Systems. Drinking Water Regulations. 1 set. 2017h. **United States Environmental Protection Agency.** [Internet]. Disponível em: <https://www.epa.gov/dwreginfo/drinking-water-regulations>. Acesso em: 8 jul. 2021. (Washington, DC).

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. gamma-Hexachlorocyclohexane (gamma-HCH) CASRN 58-89-9 | DTXSID2020686 | IRIS | USEPA, ORD. 28 jul. 2017i. **United States Environmental Protection Agency.** [Internet]. Disponível em: https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nmbr=65. Acesso em: 24 ago. 2021. (Washington, DC).

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Glyphosate CASRN 1071-83-6 | DTXSID1024122 | IRIS | USEPA, ORD. 28 jul. 2017j. **United States Environmental Protection Agency.** [Internet]. Disponível em: https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nmbr=57. Acesso em: 24 ago. 2021. (Washington, DC).

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Ground Water and Drinking Water. National Primary Drinking Water Regulations. 5 jan. 2021a. **United States Environmental Protection Agency.** [Internet]. Disponível em: <https://www.epa.gov/ground-water-and-drinking-water/national-primary-drinking-water-regulations>. Acesso em: 6 jul. 2021. (Washington, D.C.).

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **Guidelines for the**

Health Risk Assessment of Chemical Mixtures. Washington, DC: United States Environmental Protection Agency, 1986.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Human Health Benchmarks for Pesticides: Thiamethoxam. 17 jan. 2017k. **United States Environmental Protection Agency.** [Internet]. Disponível em: https://ofmpub.epa.gov/apex/pesticides/f?p=122:5::::RP:P5_HHBP_ID:2463. Acesso em: 5 jul. 2021. (Washington, DC).

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. National Service Center for Environmental Publications (NSCEP). National Primary Drinking Water Regulations: 2,4-D. out. 1995a. **United States Environmental Protection Agency.** [Internet]. Disponível em: <https://nepis.epa.gov/Exe/ZyNET.exe/9100PO3A.TXT?ZyActionD=ZyDocument&Client=EPA&Index=1995+Thru+1999&Docs=&Query=&Time=&EndTime=&SearchMethod=1&TocRestrict=n&Toc=&TocEntry=&QField=&QFieldYear=&QFieldMonth=&QFieldDay=&IntQFieldOp=0&ExtQFieldOp=0&XmlQuery=&File=D%3A%5Czyfiles%5CIndex%20Data%5C95thru99%5CTxt%5C00000029%5C9100PO3A.txt&User=ANONYMOUS&Password=anonymous&SortMethod=h%7C-&MaximumDocuments=1&FuzzyDegree=0&ImageQuality=r75g8/r75g8/x150y150g16/i425&Display=hpfr&DefSeekPage=x&SearchBack=ZyActionL&Back=ZyActionS&BackDesc=Results%20page&MaximumPages=1&ZyEntry=1&SeekPage=x&ZyPURL>. Acesso em: 24 ago. 2021. (Washington, DC).

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. National Service Center for Environmental Publications (NSCEP). National Primary Drinking Water Regulations: Alachlor. out. 1995b. **United States Environmental Protection Agency.** [Internet]. Disponível em: <https://nepis.epa.gov/Exe/ZyNET.exe/9100PO2U.TXT?ZyActionD=ZyDocument&Client=EPA&Index=1995+Thru+1999&Docs=&Query=&Time=&EndTime=&SearchMethod=1&TocRestrict=n&Toc=&TocEntry=&QField=&QFieldYear=&QFieldMonth=&QFieldDay=&IntQFieldOp=0&ExtQFieldOp=0&XmlQuery=&File=D%3A%5Czyfiles%5CIndex%20Data%5C95thru99%5CTxt%5C00000029%5C9100PO2U.txt&User=ANONYMOUS&Password=anonymous&SortMethod=h%7C-&MaximumDocuments=1&FuzzyDegree=0&ImageQuality=r75g8/r75g8/x150y150g16/i425&Display=hpfr&DefSeekPage=x&SearchBack=ZyActionL&Back=ZyActionS&BackDesc=Results%20page&MaximumPages=1&ZyEntry=1&SeekPage=x&ZyPURL>. Acesso em: 24 ago. 2021. (Washington, DC).

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. National Service Center for Environmental Publications (NSCEP). National Primary Drinking Water Regulations : Aldicarb and its by-products. out. 1995c. **United States Environmental Protection Agency.** [Internet]. Disponível em: <https://nepis.epa.gov/Exe/ZyNET.exe/91022ZHN.TXT?ZyActionD=ZyDocument&Client=EPA&Index=1995+Thru+1999&Docs=&Query=&Time=&EndTime=&SearchMethod=1&TocRestrict=n&Toc=&TocEntry=&QField=&QFieldYear=&QFieldMonth=&QFieldDay=&IntQFieldOp=0&ExtQFieldOp=0&XmlQuery=&File=D%3A%5Czyfiles%5CIndex%20Data%5C95thru99%5CTxt%5C00000037%5C91022ZHN.txt&User=ANONYMOUS&Password=anonymous&SortMethod=h%7C-&MaximumDocuments=1&FuzzyDegree=0&ImageQuality=r75g8/r75g8/x150y150g16/i425&Display=hpfr&DefSeekPage=x&SearchBack=ZyActionL&Back=ZyActionS&BackD>

esc=Results%20page&MaximumPages=1&ZyEntry=1&SeekPage=x&ZyPURL. Acesso em: 24 ago. 2021. (Washington, DC).

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. National Service Center for Environmental Publications (NSCEP). National Primary Drinking Water Regulations : Atrazine. out. 1995d. **United States Environmental Protection Agency**. [Internet]. Disponível em:

<https://nepis.epa.gov/Exe/ZyNET.exe/91022ZHR.TXT?ZyActionD=ZyDocument&Client=EPA&Index=1995+Thru+1999&Docs=&Query=&Time=&EndTime=&SearchMethod=1&TocRestrict=n&Toc=&TocEntry=&QField=&QFieldYear=&QFieldMonth=&QFieldDay=&IntQFieldOp=0&ExtQFieldOp=0&XmlQuery=&File=D%3A%5Czyfiles%5CIndex%20Data%5C95thru99%5CTxt%5C00000037%5C91022ZHR.txt&User=ANONYMOUS&Password=anonymous&SortMethod=h%7C-&MaximumDocuments=1&FuzzyDegree=0&ImageQuality=r75g8/r75g8/x150y150g16/i425&Display=hpfr&DefSeekPage=x&SearchBack=ZyActionL&Back=ZyActionS&BackDesc=Results%20page&MaximumPages=1&ZyEntry=1&SeekPage=x&ZyPURL>. Acesso em: 24 ago. 2021. (Washington, DC).

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. National Service Center for Environmental Publications (NSCEP). National Primary Drinking Water Regulations : Carbofuran. out. 1995e. **United States Environmental Protection Agency**. [Internet]. Disponível em:

<https://nepis.epa.gov/Exe/ZyNET.exe/91022ZHX.TXT?ZyActionD=ZyDocument&Client=EPA&Index=1995+Thru+1999&Docs=&Query=&Time=&EndTime=&SearchMethod=1&TocRestrict=n&Toc=&TocEntry=&QField=&QFieldYear=&QFieldMonth=&QFieldDay=&IntQFieldOp=0&ExtQFieldOp=0&XmlQuery=&File=D%3A%5Czyfiles%5CIndex%20Data%5C95thru99%5CTxt%5C00000037%5C91022ZHX.txt&User=ANONYMOUS&Password=anonymous&SortMethod=h%7C-&MaximumDocuments=1&FuzzyDegree=0&ImageQuality=r75g8/r75g8/x150y150g16/i425&Display=hpfr&DefSeekPage=x&SearchBack=ZyActionL&Back=ZyActionS&BackDesc=Results%20page&MaximumPages=1&ZyEntry=1&SeekPage=x&ZyPURL>. Acesso em: 24 ago. 2021. (Washington, DC).

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. National Service Center for Environmental Publications (NSCEP). National Primary Drinking Water Regulations : Chlordane. out. 1995f. **United States Environmental Protection Agency**. [Internet]. Disponível em:

<https://nepis.epa.gov/Exe/ZyNET.exe/91022ZHZ.TXT?ZyActionD=ZyDocument&Client=EPA&Index=1995+Thru+1999&Docs=&Query=&Time=&EndTime=&SearchMethod=1&TocRestrict=n&Toc=&TocEntry=&QField=&QFieldYear=&QFieldMonth=&QFieldDay=&IntQFieldOp=0&ExtQFieldOp=0&XmlQuery=&File=D%3A%5Czyfiles%5CIndex%20Data%5C95thru99%5CTxt%5C00000037%5C91022ZHZ.txt&User=ANONYMOUS&Password=anonymous&SortMethod=h%7C-&MaximumDocuments=1&FuzzyDegree=0&ImageQuality=r75g8/r75g8/x150y150g16/i425&Display=hpfr&DefSeekPage=x&SearchBack=ZyActionL&Back=ZyActionS&BackDesc=Results%20page&MaximumPages=1&ZyEntry=1&SeekPage=x&ZyPURL>. Acesso em: 24 ago. 2021. (Washington, DC).

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. National Service Center for Environmental Publications (NSCEP). National Primary Drinking Water Regulations: Glyphosate. out. 1995g. **United States Environmental Protection Agency**.

[Internet]. Disponível em:

<https://nepis.epa.gov/Exe/ZyNET.exe/9100PO3S.TXT?ZyActionD=ZyDocument&Client=EPA&Index=1995+Thru+1999&Docs=&Query=&Time=&EndTime=&SearchMethod=1&TocRestrict=n&Toc=&TocEntry=&QField=&QFieldYear=&QFieldMonth=&QFieldDay=&IntQFieldOp=0&ExtQFieldOp=0&XmlQuery=&File=D%3A%5Czyfiles%5CIndex%20Data%5C95thru99%5CTxt%5C00000029%5C9100PO3S.txt&User=ANONYMOUS&Password=anonymous&SortMethod=h%7C-&MaximumDocuments=1&FuzzyDegree=0&ImageQuality=r75g8/r75g8/x150y150g16/i425&Display=hpfr&DefSeekPage=x&SearchBack=ZyActionL&Back=ZyActionS&BackDesc=Results%20page&MaximumPages=1&ZyEntry=1&SeekPage=x&ZyPURL>. Acesso em: 24 ago. 2021. (Washington, DC).

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. National Service Center for Environmental Publications (NSCEP). National Primary Drinking Water Regulations : Lindane. out. 1995h. **United States Environmental Protection Agency**.

[Internet]. Disponível em:

<https://nepis.epa.gov/Exe/ZyNET.exe/91022ZIB.TXT?ZyActionD=ZyDocument&Client=EPA&Index=1995+Thru+1999&Docs=&Query=&Time=&EndTime=&SearchMethod=1&TocRestrict=n&Toc=&TocEntry=&QField=&QFieldYear=&QFieldMonth=&QFieldDay=&IntQFieldOp=0&ExtQFieldOp=0&XmlQuery=&File=D%3A%5Czyfiles%5CIndex%20Data%5C95thru99%5CTxt%5C00000037%5C91022ZIB.txt&User=ANONYMOUS&Password=anonymous&SortMethod=h%7C-&MaximumDocuments=1&FuzzyDegree=0&ImageQuality=r75g8/r75g8/x150y150g16/i425&Display=hpfr&DefSeekPage=x&SearchBack=ZyActionL&Back=ZyActionS&BackDesc=Results%20page&MaximumPages=1&ZyEntry=1&SeekPage=x&ZyPURL>. Acesso em: 24 ago. 2021. (Washington, DC).

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. National Service Center for Environmental Publications (NSCEP). National Primary Drinking Water Regulations : Picloram. out. 1995i. **United States Environmental Protection Agency**.

[Internet]. Disponível em:

<https://nepis.epa.gov/Exe/ZyNET.exe/91022ZIJ.TXT?ZyActionD=ZyDocument&Client=EPA&Index=1995+Thru+1999&Docs=&Query=&Time=&EndTime=&SearchMethod=1&TocRestrict=n&Toc=&TocEntry=&QField=&QFieldYear=&QFieldMonth=&QFieldDay=&IntQFieldOp=0&ExtQFieldOp=0&XmlQuery=&File=D%3A%5Czyfiles%5CIndex%20Data%5C95thru99%5CTxt%5C00000037%5C91022ZIJ.txt&User=ANONYMOUS&Password=anonymous&SortMethod=h%7C-&MaximumDocuments=1&FuzzyDegree=0&ImageQuality=r75g8/r75g8/x150y150g16/i425&Display=hpfr&DefSeekPage=x&SearchBack=ZyActionL&Back=ZyActionS&BackDesc=Results%20page&MaximumPages=1&ZyEntry=1&SeekPage=x&ZyPURL>. Acesso em: 24 ago. 2021. (Washington, DC).

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. National Service Center for Environmental Publications (NSCEP). National Primary Drinking Water Regulations : Simazine. out. 1995j. **United States Environmental Protection Agency**.

[Internet]. Disponível em:

<https://nepis.epa.gov/Exe/ZyNET.exe/91022ZHL.TXT?ZyActionD=ZyDocument&Client=EPA&Index=1995+Thru+1999&Docs=&Query=&Time=&EndTime=&SearchMethod=1&TocRestrict=n&Toc=&TocEntry=&QField=&QFieldYear=&QFieldMonth=&QFieldDay=&IntQFieldOp=0&ExtQFieldOp=0&XmlQuery=&File=D%3A%5Czyfiles%5CIndex%20Data%5C95thru99%5CTxt%5C00000037%5C91022ZHL.txt&User=ANONYMOUS&P>

assword=anonymous&SortMethod=h%7C-&MaximumDocuments=1&FuzzyDegree=0&ImageQuality=r75g8/r75g8/x150y150g16/i425&Display=hpfr&DefSeekPage=x&SearchBack=ZyActionL&Back=ZyActionS&BackDesc=Results%20page&MaximumPages=1&ZyEntry=1&SeekPage=x&ZyPURL. Acesso em: 24 ago. 2021. (Washington, DC).

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **Pesticide Fact Sheet. Epoxiconazole.** Washington, D.C.: United States Environmental Protection Agency, Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances, 2006.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Picloram CASRN 1918-02-1 | DTXSID1021160 | IRIS | USEPA, ORD. 28 jul. 2017l. **United States Environmental Protection Agency.** [Internet]. Disponível em: https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nmbr=256. Acesso em: 24 ago. 2021. (Washington, DC).

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **Seminar Publication. Risk Assessment, Management and Communication of Drinking Water Contamination.** Washington, DC: Office of Drinking Water. Office of Water. United States Environmental Protection Agency, 1990.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Simazine CASRN 122-34-9 | DTXSID4021268 | IRIS | USEPA, ORD. 28 jul. 2017m. **United States Environmental Protection Agency.** [Internet]. Disponível em: https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nmbr=263. Acesso em: 24 ago. 2021. (Washington, DC).

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Summary of the Safe Drinking Water Act. 28 set. 2021b. **United States Environmental Protection Agency.** [Internet]. Disponível em: <https://www.epa.gov/laws-regulations/summary-safe-drinking-water-act>. Acesso em: 24 jan. 2022. (Washington, D.C.).

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **Understanding the Safe Drinking Water Act.** Washington, D.C.: Office of Water, 2004.

UNIVERSITY OF HERTFORDSHIRE. IUPAC Pesticides Properties DataBase. 2022. **IUPAC - International Union of Pure and Applied Chemistry.** [Internet]. Disponível em: <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/iupac/>. Acesso em: 20 fev. 2022.

VANDENBERG, L. N. *et al.* Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals: Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses. **Endocrine Reviews**, New York, v. 33, n. 3, p. 378–455, 1 jun. 2012. Disponível em: <https://academic.oup.com/edrv/article/33/3/378/2354852>. Acesso em: 20 jan. 2021.

VANDENBERG, L. N. Non-Monotonic Dose Responses in Studies of Endocrine Disrupting Chemicals: Bisphenol a as a Case Study. **International Dose-Response Society**, Amherst, v. 12, n. 2, p. dose-response.1, abr. 2014. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.2203/dose-response.13-020>. Vandenberg. Acesso em: 20 jan. 2021.

WELTJE, L.; VOM SAAL, F. S.; OEHLMANN, J. Reproductive stimulation by low doses of xenoestrogens contrasts with the view of hormesis as an adaptive response. **Human &**

Experimental Toxicology, London, v. 24, n. 9, p. 431–437, set. 2005. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1191/0960327105ht551oa>. Acesso em: 13 abr. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Chemical mixtures in source water and drinking-water**. Geneva: World Health Organization, 2017a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Dealing with uncertainty – how can the precautionary principle help protect the future of our children? *In*: MARTUZZI, M.; TICKNER, J. A. (ed.). **The precautionary principle: protecting public health, the environment and the future of our children**. Copenhagen: World Health Organization, 2004a. p. 15–29.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Drinking Water Parameter Cooperation Project Support to the revision of Annex I Council Directive 98/83/EC on the Quality of Water Intended for Human Consumption (Drinking Water Directive) - Recommendations**. Bonn: World Health Organization - Regional Office for Europe, 11 set. 2017b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Drinking-water quality guidelines. 2021. **World Health Organization. Water Sanitation and Health**. [Internet]. Disponível em: <https://www.who.int/teams/control-of-neglected-tropical-diseases/yaws/diagnosis-and-treatment/water-sanitation-and-health>. Acesso em: 6 nov. 2021. (Geneva).

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for drinking-water quality**. 2nd edition, incorporating the addendum to volume 2. Geneva: World Health Organization, 1998. v. 2, .

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for drinking-water quality**. 3rd. edition. Geneva: World Health Organization, 2004b. v. 1, .

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for drinking-water quality**. 4th edition, incorporating the 1st addendum. Geneva: World Health Organization, 2017c.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for drinking-water quality: fourth edition incorporating the first and second addenda**. 4th ed + 1st add + 2nd add. Geneva: World Health Organization, 2022. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/352532>. Acesso em: 10 maio 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Public health impact of chemicals: knowns and unknowns - Data Addendum for 2016. 2018. **World Health Organization**. [Internet]. Disponível em: <http://www.who.int/ipcs/publications/chemicals-public-health-impact/en/>. Acesso em: 29 jun. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Public Health Impact of Pesticides Used in Agriculture**. Geneva: World Health Organization, 1990.

ZHANG, L. *et al.* Exposure to glyphosate-based herbicides and risk for non-Hodgkin lymphoma: A meta-analysis and supporting evidence. **Mutation Research/Reviews in Mutation Research**, Amsterdam, v. 781, n. 1, p. 186–206, jul. 2019. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1383574218300887>. Acesso em: 19 maio 2022.

ANEXO A – INFORMAÇÕES RELATIVAS ÀS VARIÁVEIS UTILIZADAS NO CÁLCULO DO VMP DO GLIFOSATO POR OCASIÃO DO SEU ESTABELECIMENTO NA PORTARIA MS Nº 1.469/2000

Resposta à Demanda 4173775

Prezada cidadã,

Em resposta à demanda enviada pelo Serviço de Informação ao Cidadão, é apresentada a seguir a fundamentação para definição do Valor Máximo Permitido (VMP) para o parâmetro Glifosato quando da sua inclusão no padrão de potabilidade brasileiro com a Publicação da Portaria nº 1.469 de 29 de dezembro de 2000 e para sua manutenção na norma de potabilidade vigente (Portaria GM/MS nº 888/2021).

À época da publicação da Portaria nº 1469/2000, a 2ª edição das Diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS) propunha um valor guia de 5,0 mg/L ou 5000 µg/L para glifosato (NOAEL = 175 mg/kgmc.d; FI = 100; mc = 60 kg; Fa = 0,1; C = 2 L/d).

No Brasil, o glifosato faz parte do padrão de potabilidade desde a Portaria nº 1469/2000, com VMP de 500 µg/L. Esse VMP, embora inspirado na 2ª edição das diretrizes da OMS, era dez vezes menor que o valor guia sugerido, seguindo o princípio da precaução e considerando todas as incertezas inerentes ao método empregado, bem como considerando o intenso uso do glifosato no país, apesar dos indícios de baixa toxicidade do glifosato.

Na 3ª edição, a OMS atualizou esse valor para 900 µg/L (NOAEL = 32 mg/kgmc.d; FI = 100; mc = 60 kg; Fa = 0,1; C = 2 L/d), entretanto, tendo em vista que o valor guia seria bem superior às concentrações provavelmente encontradas na água, a OMS considera desnecessário recomendar valor de referência para glifosato.

- O glifosato apresenta dinâmica ambiental pouco favorável à lixiviação para águas superficiais e subterrâneas e é potencialmente removido no tratamento da água por ciclo completo, entretanto, glifosato e AMPA são quantificados em percentual relativamente elevado das amostras analisadas no Brasil, em água tratada e distribuída (25%).¹

No atual processo de atualização da norma de potabilidade, as seguintes normas/diretrizes utilizadas como referência incluem o glifosato no padrão de potabilidade, com a seguinte fundamentação de cálculo:¹

(i) EUA: 700 µg/L. NOEL = 10 mg/kgmc.d – estudo realizado em ratos por 3 gerações sucessivas, aumento da incidência de dilatação tubular renal; FI = 100; mc = 70 kg; Fa = 0,2; C = 1,5 L/d.

(ii) Canadá: 280 µg/L. NOAEL = 3 mg/kgmc.d – estudo de dois anos de oncogenicidade em ratos, redução no ganho de peso; FI = 100; mc = 70 kg; Fa = 0,2; C = 1,5 L/d;

¹ Ver documento Revisão do Anexo XX da Portaria de Consolidação nº 5 de 28 de setembro de 2017 do Ministério da Saúde (antiga Portaria MS Nº 2914/2011). Tema II - Padrão de Potabilidade e Planos de Amostragem Substâncias Químicas – Agrotóxicos. Substâncias listadas na PRC nº 5/ 2017.

(iii) Austrália: 1000 µg/L. NOEL = 30 mg/kgmc.d – estudo de reprodução por 3 gerações de ratos; FI = 100; /mc = 70 kg; Fa = 0,1; C = 2 L/d;

O VMP de 500 µg/L foi mantido na Portaria GM/MS nº 888/2021, a despeito do valor limite adotado pela OMS ter sido alterado para 900 µg/L. Nota-se que o VMP da norma brasileira é mais próximo (em termos de ordem de grandeza) do VMP das normas dos EUA e Canadá. Este valor parece, então, assente no princípio da precaução, dado o intenso uso desse pesticida no Brasil (portanto, elevada exposição potencial).

A IDA especificada pela Anvisa para glifosato era de 0,042 mg/kg pc/dia. Contudo, em revisão recente, a própria Anvisa pondera que este valor não é compatível com os definidos internacionalmente e que não há estudo de referência que o suporte. Assim, “considerando o conjunto dos estudos de longa duração disponíveis e das discussões internacionais”, a Anvisa sugere a revisão do valor da IDA do glifosato para 0,5mg/kg pc/dia.

Com base no valor de IDA proposto pela Anvisa, o VMP para o glifosato poderia ser calculado como a seguir:

$$\text{VMP} = [(0,042 \text{ mg/kg pc.d}) \times 60 \text{ kg} \times 0,2] / 2 \text{ L/d} = 0,252 \text{ mg/L} = 252 \mu\text{g/L}$$

0,042 mg/kg pc.d = IDA

60 kg = peso corpóreo

2 L/d = consumo de água

0,2 = fator de alocação (Fa)

Com base no novo valor de IDA proposto pela revisão, o VMP para o glifosato poderia ser calculado como a seguir:

$$\text{VMP} = [(0,5 \text{ mg/kg pc.d}) \times 60 \text{ kg} \times 0,2] / 2 \text{ L/d} = 3 \text{ mg/L} = 3000 \mu\text{g/L}$$

0,5 mg/kg pc.d = IDA

60 kg = peso corpóreo

2 L/d = consumo de água

0,2 = fator de alocação (Fa)

O cálculo do VMP a partir do NOAEL adotado no Canadá de 3 mg/kg pc (IDA = 0,03 mg/kg pc), valor mais restritivo dentre os aqui apresentados, ajustado aos parâmetros de cálculo utilizados no Brasil, resultaria em um VMP de 180 µg/L. Se considerarmos o NOEL da USEPA de 10 mg/kg pc d, teríamos um VMP de 600 µg/L, valor próximo ao atualmente praticado no Brasil de 500 µg/L.

Tendo em vista sua elevada comercialização e as recentes discussões sobre carcinogenicidade do glifosato, decidiu-se por manter o VMP no valor atual (500 µg/L), embora informações toxicológicas mais atuais indiquem que o VMP do glifosato possa ser mais elevado.

Essas e outras informações sobre o padrão de potabilidade para os parâmetros agrotóxicos estão disponíveis nos documentos síntese utilizados para subsidiar o processo de revisão da norma de potabilidade podem ser encontradas no endereço: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/participacao-social/consultas-publicas/2020/consulta-publica-no-3-de-3-de-marco-de-2020>.

Fontes:

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines for drinking - water quality, 2 nd ed. Addendum to volume 1 - Recommendations. Geneva: WHO, 1998.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines for drinking-water quality: fourth edition incorporating the first addendum. 5. ed. Geneva: WHO, 2017. Disponível em: <http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/drinking-water-quality-guidelines-4-including-1st-addendum/en/>.

Revisão do Anexo XX da Portaria de Consolidação nº 5 de 28 de setembro de 2017 do Ministério da Saúde (antiga Portaria MS Nº 2914/2011). Tema II - Padrão de Potabilidade e Planos de Amostragem Substâncias Químicas – Agrotóxicos. Substâncias listadas na PRC nº 5/2017.

Atenciosamente,

Coordenação-Geral de Vigilância em Saúde Ambiental (CGVAM)

Departamento de Saúde Ambiental, do Trabalhador e Vigilância das Emergências em Saúde Pública (DSASTE)

Secretaria de Vigilância em Saúde

Ministério da Saúde

Tipo de Resposta: acesso concedido - informação enviada por e-mail / Resposta solicitada inserida no e-SIC.

Este pedido de acesso ou sua respectiva resposta contém informações sujeitas à restrição de acesso, conforme previsto na Lei 12.527/2011? Não.