



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

FABIANE RESENDE GOMES

**AVALIAÇÃO DOS RISCOS DIETÉTICO E OCUPACIONAL
RESULTANTES DA EXPOSIÇÃO DE CONSUMIDORES E
TRABALHADORES RURAIS BRASILEIROS AO
INGREDIENTE ATIVO ALACLORO**

Londrina
2013

FABIANE RESENDE GOMES

**AVALIAÇÃO DOS RISCOS DIETÉTICO E OCUPACIONAL
RESULTANTES DA EXPOSIÇÃO DE CONSUMIDORES E
TRABALHADORES RURAIS BRASILEIROS AO
INGREDIENTE ATIVO ALACLORO**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual de Londrina para obtenção do título de Mestre em Toxicologia Aplicada à Vigilância Sanitária.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Elizabeth de Souza Nascimento.

Londrina
2013

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)

G633a Gomes, Fabiane Resende.
Avaliação dos riscos dietético e ocupacional resultantes da exposição de consumidores e trabalhadores rurais brasileiros ao ingrediente ativo Alacloro / Fabiane Resende Gomes – Londrina, 2013.
113 f.: il.

Orientador: Elizabeth de Souza Nascimento.
Dissertação (Mestrado Profissional em Toxicologia Aplicada à Vigilância Sanitária) – Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Toxicologia Aplicada à Vigilância Sanitária. 2013
Inclui bibliografia.

1. Produtos químicos agrícolas x Toxicologia – Teses. 2. Herbicidas x Avaliação de riscos de saúde – Teses. 3. Herbicidas x Resíduos em alimentos - Teses. 4. Riscos rurais - Teses. 5. Saúde e trabalho - Teses. I. Nascimento, Elizabeth de Souza. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Toxicologia Aplicada à Vigilância Sanitária. III. Título.

CDU 615.9:632.95

FABIANE RESENDE GOMES

**AVALIAÇÃO DOS RISCOS DIETÉTICO E OCUPACIONAL
RESULTANTES DA EXPOSIÇÃO DE CONSUMIDORES E
TRABALHADORES RURAIS BRASILEIROS AO INGREDIENTE
ATIVO ALACLORO**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual de Londrina para obtenção do título de Mestre em Toxicologia Aplicada à Vigilância Sanitária.

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Elizabeth de Souza
Nascimento
Universidade de São Paulo - USP

Prof^a. Dr^a. Eloísa Dutra Caldas
Universidade de Brasília - UNB

Prof^a. Dr^a. Mônica Maria Bastos Paoliello
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Brasília, 28 de junho de 2013.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por todas as oportunidades...

À Prof^ª. Elizabeth Nascimento pela orientação...

À Prof^ª. Mônica Bastos por tornar possível o curso...

Ao Luiz Cláudio Meirelles por acreditar nessa capacitação...

À Prof^ª. Eloísa Caldas pelo estágio realizado no Laboratório de Toxicologia da UnB...

Ao colega Marcus Venicius pelo auxílio com os dados da POF7...

Aos professores que aceitaram participar da banca de qualificação e da banca de defesa da dissertação...

Aos colegas de mestrado pelas horas de estudo e pelas aflições compartilhadas...

Ao meu esposo André e meus filhos Fernanda e Rafael pelo apoio e compreensão.....

A todos que direta ou indiretamente tenham contribuído para a realização deste trabalho.

GOMES, Fabiane Resende. **Avaliação dos Riscos Dietético e Ocupacional Resultantes da Exposição de Consumidores e Trabalhadores Rurais Brasileiros ao Ingrediente Ativo Alacloro**. 2013. 113 f. Dissertação (Mestrado em Toxicologia aplicada à Vigilância Sanitária) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2013.

RESUMO

O alacloro é um herbicida utilizado para o controle das plantas infestantes nas culturas de algodão, amendoim, café, cana-de-açúcar, girassol, milho e soja. Este ingrediente ativo tem sido banido ou sofrido restrições de uso em vários países, devido ao seu potencial carcinogênico para animais de experimentação. Mais recentemente, foi incluído no Procedimento Prévio Informado, da Convenção de Roterdã, passando a ter o seu comércio internacional altamente controlado. No Brasil, o ingrediente ativo foi reavaliado no ano de 2002, tendo como principal resultado a proibição da aplicação aérea. Com base nessas informações, o presente trabalho teve por objetivo realizar uma avaliação dos riscos dietético e ocupacional do alacloro, nas condições brasileiras de exposição. O risco dietético foi avaliado pela comparação quantitativa da Ingestão Diária Máxima Teórica – IDMT - com a Ingestão Diária Aceitável - IDA - de alacloro. O impacto na IDA foi calculado para as cinco regiões brasileiras e para o Brasil como um todo, com resultados que variaram de 0,64% a 2,44%. A avaliação do risco ocupacional foi feita pela determinação da Margem de Exposição Total (dérmica + inalatória) nos diferentes cenários de exposição identificados na base de dados sobre exposição de manipuladores de agrotóxicos - PHED, sendo constatado um risco inaceitável na maioria dos cenários, inclusive com a utilização de equipamentos de proteção individual. O ingrediente ativo deveria ser considerado pela ANVISA para uma possível reavaliação toxicológica, tendo em vista os dados toxicológicos e os resultados da avaliação do risco ocupacional aqui apresentados.

Palavras chave: Alacloro. Exposição. Risco dietético. Risco ocupacional. Avaliação do risco.

GOMES, Fabiane Resende. **Occupational and Dietary Risk Assessment Resulting from the Brazilian Rural Workers and Consumers Exposure to the Active Ingredient Alachlor**. 2013. 113 p. Dissertação (Mestrado em Toxicologia aplicada à Vigilância Sanitária) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2013.

ABSTRACT

Alachlor is an herbicide used for weed control on cotton, peanuts, coffee, sugar cane, sunflower, corn and soybeans. This active ingredient was banned or had its use restricted in several countries due to its carcinogenicity to experimental animals. Recently, alachlor was included in the Prior Informed Consent regulation of the Rotterdam Convention, which lead to a highly controlled international trade. In Brazil, alachlor was re-evaluated in 2002, with the primary result being the banishment of aerial application. Based on this information, the present study aimed to conduct a dietary and occupational risk assessment of alachlor under the Brazilian exposure conditions. The dietary risk was assessed for the five Brazilian regions and the whole country by comparing the Theoretical Maximum Daily Intake (TDMI) with the Acceptable Daily Intake (ADI). The % of the ADI ranged from 0.64 to 2.44. The occupational risk was assessed by determining the Total Margin of Exposure (dermal + inhalation) under different exposure scenarios identified in the Pesticide Handlers Exposure Database (PHED). In most scenarios, the risk was considered unacceptable, even when included the use of personal protective equipment. These results indicate that alachlor should be considered by ANVISA for a possible toxicological re-evaluation.

Keywords: Alachlor. Exposure. Dietary risk. Occupational risk. Risk assessment.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Esquema de Avaliação do Risco	20
Figura 2 -	Fórmula estrutural do alacloro	28
Figura 3 -	Via metabólica do alacloro em mamíferos	32
Figura 4 -	Mecanismo proposto para formação de tumores na mucosa nasal de ratos	49

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Resumo dos efeitos adversos observados nos estudos subcrônicos realizados com o ingrediente ativo alacloro.....	59
Quadro 2 -	Resumo dos efeitos adversos observados nos estudos crônicos realizados com o ingrediente ativo alacloro.....	60
Quadro 3 -	Resumo dos efeitos adversos observados nos estudos de toxicidade reprodutiva realizados com o ingrediente ativo alacloro	61
Quadro 4 -	Resumo dos efeitos adversos observados nos estudos de toxicidade sobre o desenvolvimento embrionário e fetal realizados com o ingrediente ativo alacloro	61
Quadro 5 -	Alimentos relatados na POF7 relacionados às culturas de amendoim, café, cana-de-açúcar, milho e soja.....	67

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Toxicidade aguda e classificação toxicológica do alacloro	33
Tabela 2 -	Ingestão Diária Máxima Teórica (IDMT) de alacloro por pessoa, nos 26 estados brasileiros, no Distrito Federal e no Brasil	63
Tabela 3 -	Recomendações de uso dos produtos formulados à base de alacloro registrados no Brasil	70
Tabela 4 -	Dose máxima de aplicação de alacloro, em lb i.a./A, de acordo com a cultura e a modalidade de aplicação	73
Tabela 5 -	Valores máximos de área tratada por dia, de acordo com a cultura e o tipo de aplicação	74
Tabela 6 -	Estimativa das exposições dérmica e inalatória ao alacloro na cultura de algodão.....	76
Tabela 7 -	Estimativa das exposições dérmica e inalatória ao alacloro na cultura de amendoim.....	77
Tabela 8 -	Estimativa das exposições dérmica e inalatória ao alacloro na cultura do café	78
Tabela 9 -	Estimativa das exposições dérmica e inalatória ao alacloro na cultura da cana-de-açúcar	79
Tabela 10 -	Estimativa das exposições dérmica e inalatória ao alacloro na cultura de girassol.....	81
Tabela 11 -	Estimativa das exposições dérmica e inalatória ao alacloro na cultura do milho.....	82
Tabela 12 -	Estimativa das exposições dérmica e inalatória ao alacloro na cultura da soja.....	84
Tabela 13 -	Impacto da Ingestão Diária Máxima Teórica (IDMT) sobre a Ingestão Diária Aceitável (IDA) de Alacloro nos 26 estados brasileiros, no Distrito Federal e no Brasil.....	87
Tabela 14 -	Margens de Exposição (MOE) dérmica, inalatória e total para a exposição ocupacional ao alacloro na cultura de Algodão.....	89
Tabela 15 -	Margens de Exposição (MOE) dérmica, inalatória e total para a exposição ocupacional ao alacloro na cultura de Amendoim.....	90

Tabela 16 -	Margens de Exposição (MOE) dérmica, inalatória e total para a exposição ocupacional ao alacloro na cultura do Café	91
Tabela 17 -	Margens de Exposição (MOE) dérmica, inalatória e total para a exposição ocupacional ao alacloro na cultura da Cana-de-açúcar	92
Tabela 18 -	Margens de Exposição (MOE) dérmica, inalatória e total para a exposição ocupacional ao alacloro na cultura de Girassol.....	94
Tabela 19 -	Margens de Exposição (MOE) dérmica, inalatória e total para a exposição ocupacional ao alacloro na cultura do Milho	95
Tabela 20 -	Margens de Exposição (MOE) dérmica, inalatória e total para a exposição ocupacional ao alacloro na cultura da Soja.....	97

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGROFIT	Sistema de Agrotóxicos Fitossanitários
ALT	Alanina transaminase
AST	Aspartato transaminase
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CAS	Chemical Abstracts Service
CEE	Commission of the European Communities (Comissão das Comunidades Europeias)
CONATAT	Comissão Nacional de Assessoramento Técnico-Científico para Avaliação Toxicológica de Agrotóxicos
CL50	Concentração Letal 50%
DL50	Dose Letal 50%
EDD	Exposição Diária Dérmica
DDD	Dose Diária Dérmica
DDI	Dose Diária Inalatória
EDI	Exposição Diária Inalatória
EFSA	European Food Safety Authority (Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar)
EPA	United States Environmental Protection Agency (Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos)
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations (Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação)
FSH	Follicle-stimulating hormone (Hormônio Folículo Estimulante)
g de i.a./L	Gramas de ingrediente ativo/Litro de produto comercial
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormone (Hormônio Liberador de Gonadotrofina)
HSDB	Hazardous Substances Data Bank (Banco de Dados de Substâncias Perigosas)
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDA	Ingestão Diária Aceitável
IDMT	Ingestão Diária Máxima Teórica
IPCS	International Programme on Chemical Safety (Programa Internacional de Segurança Química)

IUCLID	International Uniform Chemical Information Database (Base de Dados Internacional de Uniformização de Informação Química)
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry (União Internacional de Química Pura e Aplicada)
kg i.a./ha	quilograma de ingrediente ativo/hectare
kg/pessoa/dia	Quilograma de alimento/pessoa/dia
lb i.a./A	libra de ingrediente ativo/acre
LDH	Lactato desidrogenase
LH	Luteinizing Hormone (Hormônio Luteinizante)
L/há	Litros de calda/hectare
LMR	Limite Máximo de Resíduos
LOEL	Lowest Observed Effect Level (Menor dose com efeitos)
MAPA	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
mg/kg/dia	miligramas de alacloro/quilo de peso corpóreo/dia
mg/kg p.c./dia	miligramas de alacloro/quilo de peso corpóreo/dia
mg/L	Miligramas de alacloro/litro de ar
mg/pessoa/dia	Miligramas de alacloro/pessoa/dia
MOE	Margin of Exposure (Margem de Exposição)
MOET	Total Margin of Exposure (Margem de Exposição Agregada)
NOEL	No Observed Effect Level (Maior dose sem efeitos)
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level (Maior dose sem efeitos adversos)
PARA	Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos
PHED	Pesticide Handlers Exposure Database (Base de Dados sobre Exposição dos Manipuladores de Agrotóxicos)
PIC	Prior Informed Consent
POF	Pesquisa de Orçamentos Familiares
PPM	Partes por milhão
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA
SNVS	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
TSH	Thyroid-stimulating hormone (Hormônio Tireo-estimulante)
T3	Triiodotironina
T4	Tiroxina
UNEP	United Nations Environment Programme (Programa para o Meio Ambiente das Nações Unidas)
USEPA	United States Environmental Protection Agency (Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos)
WHO	World Health Organization (Organização Mundial da Saúde)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	OBJETIVOS	19
2.1	OBJETIVO GERAL	19
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
3	METODOLOGIA	20
3.1	IDENTIFICAÇÃO DO PERIGO.....	21
3.2	CARACTERIZAÇÃO DO PERIGO	21
3.3	AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO	22
3.3.1	Exposição Dietética.....	22
3.3.2	Exposição Ocupacional.....	24
3.4	CARACTERIZAÇÃO DO RISCO	26
3.4.1	Risco Dietético	26
3.4.2	Risco Ocupacional	26
4	RESULTADOS	28
4.1	IDENTIFICAÇÃO DO PERIGO.....	28
4.1.1	Caracterização Físico-Química	28
4.1.2	Toxicocinética	29
4.1.3	Toxicidade Aguda	32
4.1.4	Toxicidade Subcrônica.....	33
4.1.4.1	Estudo de toxicidade dérmica subcrônica em coelhos: 21 dias (Estudo 1).....	33
4.1.4.2	Estudo de toxicidade dérmica subcrônica em coelhos: 21 dias (Estudo 2).....	34
4.1.4.3	Estudo de toxicidade oral subcrônica em camundongos: 90 dias	35
4.1.4.4	Estudo de toxicidade oral subcrônica em cães: 6 meses.....	36
4.1.5	Toxicidade Crônica	37
4.1.5.1	Estudo de toxicidade crônica (1 ano) em cães	37

4.1.5.2	Estudo de toxicidade crônica/oncogenicidade (2 anos) em ratos: Estudo 1	38
4.1.5.3	Estudo de toxicidade crônica/oncogenicidade (2 anos) em ratos: Estudo 2	40
4.1.5.4	Estudo de toxicidade crônica/oncogenicidade (18 meses) em camundongos: Estudo 1	41
4.1.5.5	Estudo de toxicidade crônica/oncogenicidade (18 meses) em camundongos: Estudo 2	42
4.1.6	Toxicidade Reprodutiva	44
4.1.6.1	Estudo de toxicidade reprodutiva de três gerações em ratos	44
4.1.7	Toxicidade do Desenvolvimento Embrionário e Fetal	44
4.1.7.1	Estudo de teratogênese em ratos	44
4.1.7.2	Estudo de teratogênese em coelhos.....	45
4.1.8	Estudos de Genotoxicidade	46
4.1.8.1	Estudos in vitro	46
4.1.8.1.1	Mutação gênica - Teste de Ames	46
4.1.8.1.2	Mutação gênica - Teste de HGPRT/CHO	47
4.1.8.2	Estudos in vivo	47
4.1.8.2.1	Síntese de DNA não-programada	47
4.1.8.2.2	Aberração cromossômica: estudo de micronúcleo em eritrócitos da medula óssea de ratos	47
4.1.8.2.3	Aberração cromossômica: estudo de micronúcleo em eritrócitos da medula óssea de camundongos.....	48
4.1.9	Outros Estudos	48
4.1.9.1	<i>Estudos mecanísticos</i>	48
4.1.9.1.1	<i>Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (EPA)</i>	48
4.1.9.1.2	<i>Estudos de literatura aberta</i>	52
4.1.9.2	Estudos de genotoxicidade com metabólitos	56
4.1.9.3	Estudos epidemiológicos	56
4.2	CARACTERIZAÇÃO DO PERIGO	58
4.3	AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO	62
4.3.1	Exposição Dietética.....	62
4.3.2	Exposição Ocupacional.....	69
4.4	CARACTERIZAÇÃO DO RISCO	86

4.4.1	Risco Dietético	86
4.4.2	Risco Ocupacional	88
5	DISCUSSÃO	101
6	CONCLUSÕES	108
	REFERÊNCIAS	109

1 INTRODUÇÃO

O ingrediente ativo alacloro, de nome químico 2-cloro-2',6'-dietil-N-metoximetilacetanilida, pertence ao grupo químico Cloroacetanilida e à classe dos herbicidas (ANVISA, 2012).

No Brasil, o alacloro é autorizado para uso agrícola principalmente em pré-emergência das plantas infestantes nas culturas de algodão, amendoim, café, cana-de-açúcar, girassol, milho e soja (MAPA, 2012).

Estudos de toxicidade aguda realizados com o alacloro indicam uma baixa toxicidade oral, dérmica e inalatória, assim como um baixo potencial de irritação ocular e dérmica em animais de experimentação. Entretanto, o ingrediente ativo provoca sensibilização dérmica em animais e também em humanos (USEPA, 1998b).

Embora existam poucos dados em humanos, alguns relatos de tentativas de suicídio com o ingrediente ativo já foram publicados. No entanto, a grande preocupação relacionada ao alacloro deve-se ao fato de que estudos em ratos, associados à ingestão de altas doses, são correlacionados ao aumento de tumores nasais, estomacais e tireoideanos (USEPA, 1998b).

Baseado nesses dados, o Canadá decidiu cancelar o registro de produtos à base de alacloro, que eram amplamente utilizados nas culturas de milho e soja, em especial nas províncias de Ontário e Quebec. A *Health and Welfare Canada* concluiu que a exposição ocupacional e a potencial contaminação da água subterrânea representariam um risco inaceitável à saúde humana e o uso do ingrediente ativo foi proibido a partir de 21 de dezembro de 1985 (UNEP/FAO, 2006).

Ao revisar os estudos toxicológicos disponíveis de alacloro, a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (EPA) julgou que o ingrediente ativo é um provável carcinógeno para humanos em altas doses, mas não provável em baixas doses e o produto continua autorizado para uso no país (USEPA, 1998b). Em um estudo epidemiológico, Lee et al. (2004) relataram uma possível associação entre a aplicação do alacloro e a incidência de câncer linfo-hematopoiético em aplicadores deste agrotóxico em duas regiões dos Estados Unidos. No entanto, neste estudo epidemiológico não foi relatado nenhum dos tipos de câncer observados nos estudos de exposição a este produto em animais de experimentação.

Em 2006, o alacloro foi banido na Comunidade Europeia, após a revisão do dossiê toxicológico da substância, que teve a Espanha como Estado Membro Relator. A decisão de não incluir o alacloro no Anexo I da Diretiva 91/414/CEE, que lista as substâncias de uso permitido na Europa, baseou-se na ausência de informações suficientes para esclarecer alguns pontos sobre o destino ambiental e a toxicologia/ecotoxicologia da substância e de seus metabólitos, assim como o seu possível impacto sobre operadores, trabalhadores e transeuntes, especialmente a impossibilidade de excluir a hipótese de que o alacloro possui um potencial cancerígeno para humanos (EUROPEAN COMMISSION, 2006; 2007).

O alacloro também tem sido apontado como um possível interferente endócrino. A substância se ligaria a receptores de estrogênio e agiria mimetizando a ação do hormônio 17 β -estradiol. Os possíveis efeitos seriam a diminuição da produção do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) pelo hipotálamo (sistema de *feedback* negativo) e dos hormônios luteinizante (LH) e folículo-estimulante (FSH) pela glândula pituitária. Como resultado, os níveis de LH e FSH cairiam e finalmente levariam à falta de estradiol. Em circunstâncias normais, o hipotálamo seria acionado para produzir mais GnRH, mas isto seria evitado pelo interferente endócrino. Como resultado, o ciclo hormonal seria interrompido (BRETVELD et al., 2006).

Por outro lado, em avaliação anterior de uma bateria extensiva de estudos *in vitro* e *in vivo* conduzidos com alacloro, assim como de estudos de literatura aberta, a EPA concluiu que não havia evidência consistente de efeitos mediados pelo sistema endócrino e que, com base no peso das evidências, o alacloro não deveria ser considerado um relevante interferente endócrino (USEPA, 2002).

No Brasil, a partir de 1989, tanto as características de carcinogenicidade quanto as de interferência endócrina passaram a ser impeditivas de registro de agrotóxicos. Segundo a Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989, e o Decreto nº 4.074, de 04 de janeiro de 2002, é proibido o registro de agrotóxicos que revelem características teratogênicas, carcinogênicas ou mutagênicas, assim como o registro de agrotóxicos que provoquem distúrbios hormonais, de acordo com procedimentos e experiências atualizadas na comunidade científica (BRASIL, 1989; 2002).

Diferente do que acontece em outros países, o registro de agrotóxicos no Brasil acontece de forma permanente, ou seja, uma vez concedido o registro não há previsão de qualquer prazo para renovação ou revalidação do mesmo. Entretanto, quando organizações internacionais responsáveis pela saúde, alimentação ou meio

ambiente, das quais o Brasil seja membro integrante ou signatário de acordos e convênios, alertarem para riscos ou desaconselhem o uso de agrotóxicos, seus componentes e afins, caberá aos órgãos responsáveis pela avaliação e registro de agrotóxicos avaliarem os problemas e informações apresentados, conforme dita o Art. 19 do Decreto nº 4.074, de 04 de janeiro de 2002 (BRASIL, 2002).

Dessa maneira, ao considerar as avaliações preliminares efetuadas com o produto técnico de alacloro pela Comissão Nacional de Assessoramento Técnico-Científico para Avaliação Toxicológica de Agrotóxicos (CONATAT), que caracterizou a substância como potencialmente carcinogênica para animais de experimentação, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) estabeleceu a reavaliação toxicológica do alacloro, por meio da Resolução RDC nº 7, de 14 de outubro de 1999 (ANVISA, 1999). A principal medida adotada após o procedimento foi a proibição de aplicação aérea (ANVISA, 2002). Entretanto, em pesquisa às bulas dos produtos registrados, em outubro de 2012, no Sistema de Agrotóxicos Fitossanitários (AGROFIT), do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), pode-se verificar que, para um dos produtos, essa modalidade de aplicação ainda é recomendada.

Mais recentemente, os signatários da Convenção de Roterdã decidiram incluir o alacloro no Anexo III do regulamento internacional, passando a considerar este ingrediente ativo como uma substância muito perigosa à saúde humana. A Convenção objetiva o controle do movimento transfronteiriço de produtos químicos perigosos, baseado no princípio do Consentimento Prévio Informado (*Prior Informed Consent* - PIC) do país importador e na responsabilidade compartilhada no comércio internacional desses produtos. As substâncias químicas incluídas nesse procedimento pela Convenção de Roterdã são aquelas que foram banidas ou drasticamente restringidas por atos regulatórios de duas ou mais Partes não pertencentes à mesma região geográfica. A inclusão do alacloro na lista PIC foi proposta no encontro da Convenção, realizado em Genebra, Suíça, de 20 a 24 de junho de 2011. As Partes responsáveis pelo alerta foram a Comunidade Europeia e o Canadá. A Comunidade Europeia informou ao Secretariado da Convenção de Roterdã sobre o banimento do alacloro devido a seu impacto à saúde humana e ao ambiente. O Canadá informou sobre o banimento devido aos riscos inaceitáveis à saúde humana. O alacloro entrou na lista PIC em 24 de outubro de 2011 (FAO/UNEP, 2011).

Considerando as características de carcinogenicidade para animais e a provável carcinogênese para humanos, assim como a recente inclusão do alacloro na lista PIC, optou-se por realizar a avaliação dos riscos dietético e ocupacional deste ingrediente ativo para os consumidores e trabalhadores rurais, respectivamente, nas condições de exposição brasileiras.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo geral do trabalho é avaliar o risco crônico à saúde dos consumidores brasileiros, em função do consumo de alimentos que contenham resíduos de alacloro, e avaliar o risco à saúde dos trabalhadores rurais, decorrente de sua exposição a produtos formulados que contenham este ingrediente ativo, durante o trabalho no campo.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos estão inseridos nas diferentes fases da avaliação de risco:

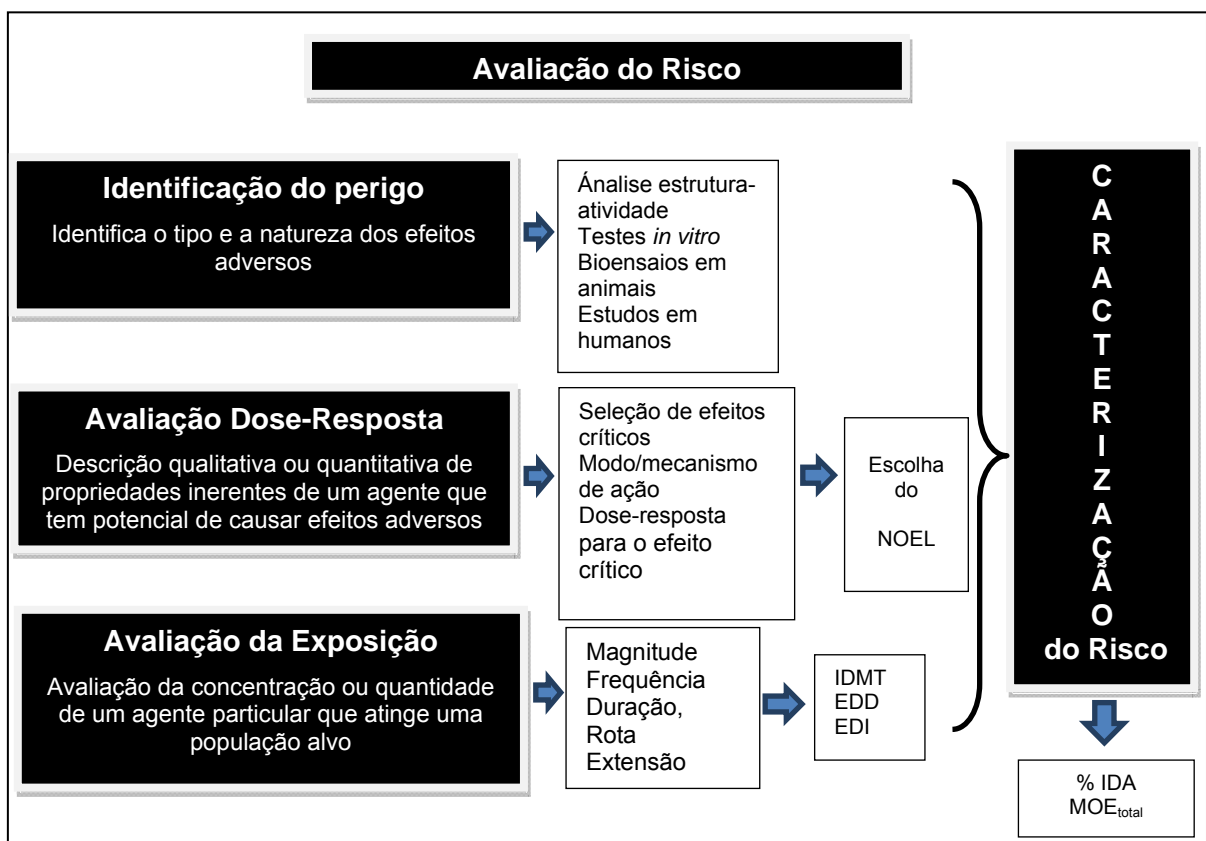
- a) identificar o perigo do alacloro;
- b) avaliar a relação dose-resposta dos efeitos toxicológicos do alacloro;
- c) realizar uma estimativa das exposições dietética e ocupacional de consumidores e trabalhadores rurais, respectivamente, ao alacloro; e
- d) caracterizar os riscos dietético e ocupacional.

3 METODOLOGIA

A avaliação do risco é um processo que tem por objetivo estimar o risco que um determinado sistema, (sub) população ou organismo alvo possui, após a exposição a um agente particular, levando-se em consideração tanto as características inerentes ao agente de preocupação, como as características do sistema alvo específico (IPCS, 2010).

A avaliação do risco é feita em quatro etapas: (1) Identificação do perigo; (2) Caracterização do perigo (Avaliação dose-resposta); (3) Avaliação da exposição e (4) Caracterização do risco, conforme esquematizado na Figura 1 (IPCS, 2010).

Figura 1 - Esquema de Avaliação do Risco



Fonte: IPCS, 2010 (Adaptado)

Legenda: NOEL (No Observed Effect Level); IDMT (Ingestão Diária Máxima Teórica); EDD (Exposição Diária Dérmica); EDI (Exposição Diária Inalatória); IDA (Ingestão Diária Aceitável); MOE (Margin of Exposure)

Apesar de este trabalho estar focado apenas na avaliação do risco, é importante mencionar que essa é apenas a primeira etapa do processo de análise

do risco, que é seguida pelo gerenciamento do risco e pela comunicação do risco (IPCS, 2010).

3.1 IDENTIFICAÇÃO DO PERIGO

O primeiro passo do processo de avaliação do risco é a identificação do perigo, que consiste em determinar se após a exposição a uma determinada substância pode haver um aumento na incidência de um efeito adverso específico à saúde (USEPA, 2012).

A identificação do perigo geralmente é feita a partir de dados disponíveis sobre a substância de interesse e pode incluir a análise de estrutura-atividade, resultados de testes *in vitro*, de bioensaios com animais de experimentação e estudos epidemiológicos (FAUSTMAN; OMENN, 2007).

No presente trabalho, a identificação do perigo foi feita a partir de uma consulta aos resumos dos estudos apresentados à Agência de Proteção Ambiental (EPA) americana para a avaliação toxicológica do alacloro, disponíveis em um relatório encontrado na página eletrônica da instituição (USEPA, 1998b), assim como aos resumos dos estudos apresentados à União Europeia, disponíveis na “Base de Dados Internacional de Uniformização de Informação Química” (*International Uniform Chemical Information Database - IUCLID Dataset*) (EUROPEAN COMMISSION, 2000).

As páginas eletrônicas de instituições internacionalmente reconhecidas, como *Poisindex Managements*, *International Programme for Chemical Safety (IPCS)* e *Hazardous Substances Data Bank (HSDB)* também foram consultadas.

Além disso, foram considerados alguns artigos científicos, após pesquisa, sem restrição temporal, nas bases de dados científicas *Pubmed* e *Scielo*, com a utilização dos seguintes descritores: “*alachlor*”; “*alachlor and risk assessment*”; “*alachlor and carcinogenicity*”; “*alachlor and endocrine disruptor*”; “*alachlor and toxicity*”; “*alachlor and toxicology*” e “*alachlor and human toxicity*”.

3.2 CARACTERIZAÇÃO DO PERIGO

Após a identificação do perigo, segue a etapa de caracterização do perigo, que descreve como a probabilidade e a gravidade dos efeitos adversos estão

relacionadas à quantidade e à condição de exposição a um agente (USEPA, 2012). Esse processo de avaliação dose-resposta é a base fundamental das relações quantitativas entre a exposição a um agente e a incidência de uma resposta adversa (FAUSTMAN; OMENN, 2007).

A partir dos estudos em animais, que recebem várias doses do agrotóxico, pode-se definir um ponto de referência, abaixo do qual não ocorrem efeitos. Este ponto de referência pode ser a dose na qual não se observam efeitos adversos (NOAEL) ou qualquer efeito (NOEL), e é usado para derivar a Ingestão Diária Aceitável (IDA), que é definida como a quantidade de agrotóxico que pode ser consumida todos os dias da vida de um ser humano, sem causar danos a sua saúde (DAMALAS; ELEFTHEROHORINOS, 2011). Os valores de NOAEL ou NOEL também podem ser utilizados para a avaliação da Margem de Exposição (*Margin of Exposure* - MOE), onde a taxa do NOAEL ou NOEL determinada em animais é comparada ao nível de exposição humana (FAUSTMAN; OMENN, 2007).

Após a análise dos estudos na etapa de identificação do perigo, o valor de referência utilizado neste trabalho para determinar a IDA e calcular a MOE, para a caracterização dos riscos dietético e ocupacional, respectivamente, foi o NOEL na espécie mais sensível.

3.3 AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO

A avaliação da exposição é um elemento chave do processo de avaliação do risco, uma vez que o risco não ocorre na ausência de exposição. Assim, a avaliação da exposição tem a finalidade de determinar a fonte, o tipo, a magnitude e a duração do contato de uma pessoa com a substância de interesse (FAUSTMAN; OMENN, 2007).

Tendo em vista o objetivo geral deste trabalho, foram avaliadas as exposições dietética e ocupacional da população em geral e dos trabalhadores rurais brasileiros que manipulam produtos formulados à base de alacloro, respectivamente.

3.3.1 Exposição Dietética

Três dados são essenciais para estimar a exposição humana a uma determinada substância por meio da dieta: a concentração da substância no

alimento (mg/kg), o consumo desse alimento (kg) e o peso corpóreo (kg) individual ou da população em estudo (JARDIM; CALDAS, 2009).

Neste trabalho, a avaliação da exposição dietética se baseou no cálculo da Ingestão Diária Máxima Teórica (IDMT), tanto em nível estadual (26 estados brasileiros e o Distrito Federal) quanto em nível nacional (Brasil).

A IDMT é uma previsão da ingestão diária em longo prazo, de resíduos de um agrotóxico, assumindo-se que os resíduos estão dentro dos limites máximos de resíduos (LMRs) estabelecidos e que o consumo médio diário de alimentos por pessoa é aquele apresentado pelas listas nacionais de balanço alimentar (WHO, 1997).

Os LMRs de alacloro, nas culturas para as quais seu uso é autorizado, foram pesquisados na monografia do ingrediente ativo (A06), disponível na página eletrônica da ANVISA, órgão responsável pelo estabelecimento dos limites máximos de resíduos de agrotóxicos no país (ANVISA, 2012).

O levantamento sobre o consumo alimentar foi feito a partir de uma consulta aos dados da Análise de Consumo Alimentar Pessoal no Brasil (POF7) da Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009 (POF 2008-2009), fornecidos pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. A POF7 é uma sub-amostra da POF 2008-2009, obtida a partir de uma pesquisa realizada por amostragem em domicílios particulares de áreas urbanas e rurais brasileiras. Dos 55.970 domicílios investigados na POF 2008-2009, foram selecionados 13.569 (24,3%) domicílios, onde 34.003 moradores com 10 anos ou mais de idade responderam a um questionário, em dois dias não consecutivos, registrando os nomes dos alimentos consumidos, ao longo de 24 horas, suas quantidades, o tipo de preparação desses alimentos e se estes foram consumidos no domicílio ou fora dele. Informações, tais como os diferentes tipos de alimentos e suas respectivas unidades de medida, foram complementadas por uma entrevista com agentes do IBGE. Como cada domicílio representa um determinado número de domicílios particulares do universo de onde a amostra foi selecionada, aplicou-se um fator de expansão que permitiu alcançar as estimativas das quantidades médias *per capita* de alimentos consumidos e do peso corpóreo médio para cada Unidade Federativa (UF) do país (IBGE, 2011).

A partir dos dados coletados, o cálculo da IDMT foi realizado pela seguinte fórmula:

$$IDMT = \sum (LMR \times C)$$

Onde:

LMR = Limite Máximo de Resíduo de alacloro para cada cultura (mg/kg)

C = Consumo da cultura (kg/pessoa/dia)

3.3.2 Exposição Ocupacional

Os cenários brasileiros de exposição ocupacional foram identificados pelos dados disponíveis no AGROFIT, no qual foram pesquisados os produtos formulados à base de alacloro, suas características e informações sobre a aplicação (MAPA, 2012).

A estimativa de exposição ocupacional foi realizada a partir do cálculo das doses diárias de exposição pelas vias dérmica e inalatória, conforme disposto na Base de Dados sobre Exposição dos Manipuladores de Agrotóxicos - *Pesticide Handlers Exposure Database* – PHED (USEPA, 1998a). Para isso, foram utilizadas as seguintes equações:

Exposição Diária Dérmica (EDD)=

$$\frac{\text{Unidade de exposição PHED} \times \text{Dose máxima aplicada} \times \text{Área máxima tratada} \times \% \text{ Absorção dérmica}^*}{60 \text{ ou } 70 \text{ kg de peso corpóreo}^{**}}$$

*Não multiplicar a absorção dérmica se o cálculo da MOE for baseado em um estudo dérmico

** O peso de 60 kg é utilizado quando houver preocupação de toxicidade do desenvolvimento embrionário e fetal. Caso contrário, deve-se utilizar o peso corpóreo de 70 kg.

Exposição Diária Inalatória (EDI) =

$$\frac{\text{Unidade de exposição PHED} \times \text{Dose máxima aplicada} \times \text{Área máxima tratada} \times \% \text{ Absorção Inalatória}}{60 \text{ ou } 70 \text{ kg de peso corpóreo}^*}$$

*O peso de 60 kg é utilizado quando houver preocupação de toxicidade do desenvolvimento embrionário e fetal. Caso contrário, deve-se utilizar o peso corpóreo de 70 kg.

Tanto as unidades de exposição dérmica e inalatória quanto o peso corpóreo foram retirados do PHED. Como não foram evidenciados problemas de toxicidade do desenvolvimento embrionário e fetal nos estudos avaliados, utilizou-se o peso de 70 kg (USEPA, 1998a).

Conforme mencionado anteriormente, a dose máxima de aplicação foi retirada das informações constantes no AGROFIT, que são as mesmas informações encontradas na bula dos produtos formulados à base de alacloro registrados no país (MAPA, 2012).

Para os valores de área máxima tratada por dia, nas culturas de algodão, café, cana-de-açúcar, milho e soja, foram utilizados os dados disponíveis no trabalho “Cenários da Tecnologia de Aplicação de Agrotóxicos na Agricultura Brasileira”, de autoria de um pesquisador científico do Instituto Biológico de São Paulo (SANTOS, 2010). Como esse trabalho não englobou todas as culturas para as quais o uso de alacloro está autorizado, os dados para as culturas de amendoim e girassol foram extrapolados do documento “Valores padrão para acres tratados diariamente na agricultura” - *Standard Values for Daily Acres Treated in Agriculture, Policy Number: 9.1* (USEPA, 2001a), dos Estados Unidos. Esse mesmo documento foi utilizado para obter informações sobre a modalidade de aplicação aérea de agrotóxicos. Embora a aplicação aérea tenha sido proibida na reavaliação do alacloro (ANVISA, 2002), tal modalidade ainda foi encontrada nas indicações de uso na bula de um produto formulado utilizado no milho, o que justifica a realização desta avaliação de risco apenas para a referida cultura. O cenário de pulverização costal não estava contemplado nos documentos citados anteriormente, de forma que foi adotado o valor de 9,88 acres/dia, correspondente a 4 hectares/dia, conforme sugerido pela ANVISA na Consulta Pública N° 2, de 25 de janeiro de 2011, que dispõe sobre os critérios e as exigências para a avaliação e classificação toxicológica de agrotóxicos e a implementação do processo de avaliação de risco no Brasil (ANVISA, 2011).

De acordo com o PHED (USEPA, 1998a), se o NOEL escolhido para o cálculo da MOE for baseado em um estudo pela via dérmica, não se deve utilizar o fator de absorção dérmica. Caso o NOEL escolhido seja proveniente de um estudo pela via oral, o fator de absorção dérmica utilizado deve ser de 25%, de acordo com o preconizado pela Comunidade Europeia para produtos com mais de 5% de ingrediente ativo na formulação (EFSA, 2012). Devido à ausência de estudos sobre absorção inalatória, considerou-se um fator de absorção de 100%.

3.4 CARACTERIZAÇÃO DO RISCO

A caracterização do risco é a etapa final da avaliação do risco e consiste em comparar quantitativamente a exposição estimada com um valor de referência à saúde adequado (IPCS, 2010). É realizada por uma combinação entre as avaliações de exposição e dose-resposta.

3.4.1 Risco Dietético

A caracterização do risco dietético se baseou na comparação da IDMT de resíduos de alacloro com a IDA desse ingrediente ativo, considerada como um parâmetro de ingestão segura, e assumindo-se o peso corporal de cada estado, assim como a média de peso corporal nacional. O risco de ocorrência de um determinado efeito adverso existe quando a ingestão calculada ultrapassa esse parâmetro (WHO, 1997), o que pode ser expresso em porcentagem (%) da IDA, conforme a fórmula abaixo.

$$\% \text{ IDA} = \frac{\text{IDMT (mg/dia)} \times 100}{\text{IDA (mg/kg p.c./dia)} \times \text{Peso Corpóreo (kg)}}$$

Desse modo, se a porcentagem da IDA for maior do que 100 existe o risco de ocorrência de um efeito adverso em função da exposição dietética. Quando a porcentagem da IDA for igual ou menor do que 100, então o risco é inexistente.

3.4.2 Risco Ocupacional

A etapa de caracterização do risco ocupacional foi realizada com base no cálculo das Margens de Exposição dérmica e inalatória e também da Margem de Exposição Agregada para os diferentes cenários de exposição ocupacional identificados (USEPA, 2001b).

$$MOE_{\text{dérmica}} = \frac{NOEL \text{ (mg/kg p.c./dia)}}{\text{Exposição diária dérmica (mg/kg p.c./dia)}}$$

$$MOE_{\text{inalatória}} = \frac{NOEL \text{ (mg/kg p.c./dia)}}{\text{Exposição diária inalatória (mg/kg p.c./dia)}}$$

$$MOE_{\text{total}} = \frac{1}{(1 / MOE_{\text{dérmica}} + 1 / MOE_{\text{inalatória}})}$$

A Margem de Exposição será aceitável quando o seu valor for igual ou maior ao valor resultante dos fatores de incerteza adotados. Neste trabalho, considerou-se a variabilidade interespécies (10) e a variabilidade intraespécie (10), de forma que a MOE aceitável será aquela igual ou maior a 100 ($MOE \geq 100$).

4 RESULTADOS

4.1 IDENTIFICAÇÃO DO PERIGO

4.1.1 Caracterização Físico-Química

As principais características físico-químicas do alacloro são listadas a seguir (WHO/FAO, 1996).

Nome químico (IUPAC): 2-chloro-2',6'-diethyl-*N*-methoxymethylacetanilide

Grupo químico: Acetanilida

N° CAS: 15972-60-8

Fórmula bruta: C₁₄H₂₀NO₂Cl

Peso molecular: 269,77

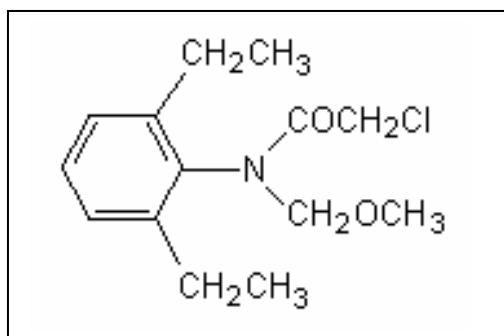
Ponto de fusão: 39,5 a 41,5 °C

Densidade relativa (25°C): 1,13

Pressão de vapor (25°C): 2,9 mPa

A fórmula estrutural do alacloro é ilustrada na Figura 2.

Figura 2 - Fórmula estrutural do alacloro



O alacloro é um sólido cristalino branco ou creme, sem odor. É altamente solúvel em água (242 mg/L, a 25°C), tem um coeficiente de partição octanol-água baixo (Log Kow de 2,63), assim como uma baixa pressão de vapor. Também é solúvel em acetona, benzeno, clorofórmio, etanol, éter e acetato de etila. É hidrolisado por ácidos fortes e álcalis e estável à radiação ultra-violeta (USEPA, 1998b; WHO/FAO, 1996).

4.1.2 Oxicocinética

O alacloro é prontamente absorvido pelo trato gastrointestinal e, em menor grau, pela pele. Não há dados disponíveis sobre a extensão da absorção pela via inalatória (WHO/FAO, 1996).

A biotransformação do alacloro em ratos é bastante rápida e complexa.

A excreção ocorre principalmente como conjugados de ácido mercaptúrico, ácido glucurônico e sulfato na urina e nas fezes. Em um estudo com ratos Sprague Dawley, aproximadamente 89% de uma dose oral de 7 ou 700 mg/kg foi recuperada na urina e nas fezes, em até 10 dias após a exposição. No entanto, uma porção significativa foi eliminada em 48 horas. A eliminação é caracterizada por duas fases: uma fase rápida, com uma meia-vida de 0,2 a 10,6 horas e uma fase lenta, com uma meia-vida de 5 a 16 dias. Neste estudo, foram identificados 14 metabólitos na urina e 13 nas fezes, sendo três metabólitos comuns às duas vias de excreção (USEPA, 1998b; WHO/FAO, 1996).

Em outro estudo, ratas Long-Evans Crl:CD(LE)BR foram divididas em cinco grupos que receberam alacloro radiomarcado no anel fenil, com C-14 e enriquecido com C-13 no C-2, da seguinte maneira:

- a) Grupo 1: uma única dose de 7 mg/kg por via oral;
- b) Grupo 2: uma única dose de 70 mg/kg por via oral;
- c) Grupo 3: uma única dose de 700 mg/kg por via oral;
- d) Grupo 4: dose diária de 700 mg/kg por via oral, durante 15 dias;
- e) Grupo 5: uma única dose de 700 mg/kg por via oral para coleta de plasma 2, 4 e 6 horas após a dosagem;
- f) Grupo 6*: uma única dose de 7 mg/kg por via intravenosa;
- g) Grupo 7*: uma única dose de 70 mg/kg por via intravenosa;

*Nos grupos 6 e 7, machos também foram tratados.

Neste estudo, houve absorção completa nas doses de 7 e 70 mg/kg, enquanto foi observado um leve decréscimo da absorção nas ratas que receberam 700 mg/kg de alacloro. A excreção foi aproximadamente equivalente entre urina e fezes, com 30 a 47% na urina e 41 a 45% nas fezes. Enquanto os grupos que receberam a substância pela via intravenosa apresentaram um perfil de excreção

similar aos grupos de dosagem oral, o grupo de dosagem repetida mostrou um leve aumento na excreção fecal do composto radiomarcado.

A radioatividade residual foi maior no estômago não glandular do que no estômago glandular, exceto 4h após a dosagem. Os cornetos nasais mostraram um pico secundário de radioatividade 8h após a dosagem a 700 ou 70 mg/kg, em contraste com outros tecidos.

O principal metabólito encontrado na urina após a administração de alacloro por via oral ou intravenosa foi o hidroximetil sulfona amida secundária, variando de 2,1% a 7,4% da dose. Já nas fezes, os metabólitos predominantes após a administração de uma única dose oral do ingrediente ativo foram o ácido mercaptúrico amida terciária e o dissulfeto (USEPA, 1998b).

Em outro estudo, urina e fezes de camundongos CD-1 machos e fêmeas, que receberam uma dose oral única de alacloro radiomarcado, foram coletadas durante 7 dias após a administração. A meia-vida de eliminação urinária foi de 0,88 dias em machos e de 1,11 dias em fêmeas. Em comparação aos ratos, as fezes foram a principal via de excreção do alacloro em camundongos CD-1. Foram identificados sete metabólitos na urina e dez metabólitos nas fezes desses animais (USEPA, 1998b).

O alacloro é biotransformado pelas mesmas vias em ratos e camundongos. Entretanto, existem diferenças quantitativas no perfil de metabólitos entre as duas espécies. Os camundongos apresentam um número maior de metabólitos urinários, com quantidades maiores de conjugados de ácido glucurônico e conjugados de cisteína do que o rato. Por outro lado, os camundongos apresentam uma menor quantidade de metabólitos fenólicos (hidroxilados).

Estudos em macacos Rhesus evidenciaram um metabolismo menos complexo, com mais de 90% de uma dose intravenosa recuperada na excreta, dentro de dois dias. Foram encontrados cinco metabólitos na urina de macacos, sendo um deles positivo no teste de Ames com *Salmonella typhimurium*, com e sem ativação metabólica. Esse metabólito, N-[2-etil-6-(1-hidroxietil)-fenil]-N-(metoximetil)-2(metilsulfonil)acetamida, também foi encontrado na urina de ratos e camundongos (WHO/FAO, 1996)

Em resumo, o alacloro é bem absorvido no trato gastrointestinal de ratos, camundongos e macacos. Estudos de distribuição nos tecidos e de autorradiografia

de corpo inteiro mostraram que os metabólitos de alacloro acumulam-se nos cornetos nasais de ratos, particularmente em ratos Long-Evans, mas não de camundongos CD-1 e macacos. O acúmulo de radioatividade no trato gastrointestinal foi mais pronunciado em ratos, como um resultado de extensiva circulação entero-hepática.

A eliminação se dá pela urina (45%, 20% e 78% em ratos, camundongos e macacos, respectivamente) e pelas fezes (42%, 60% e 17%, em ratos, camundongos e macacos, respectivamente). A alta excreção fecal em camundongos é resultado da circulação entero-hepática e ligação dos metabólitos ao material intestinal.

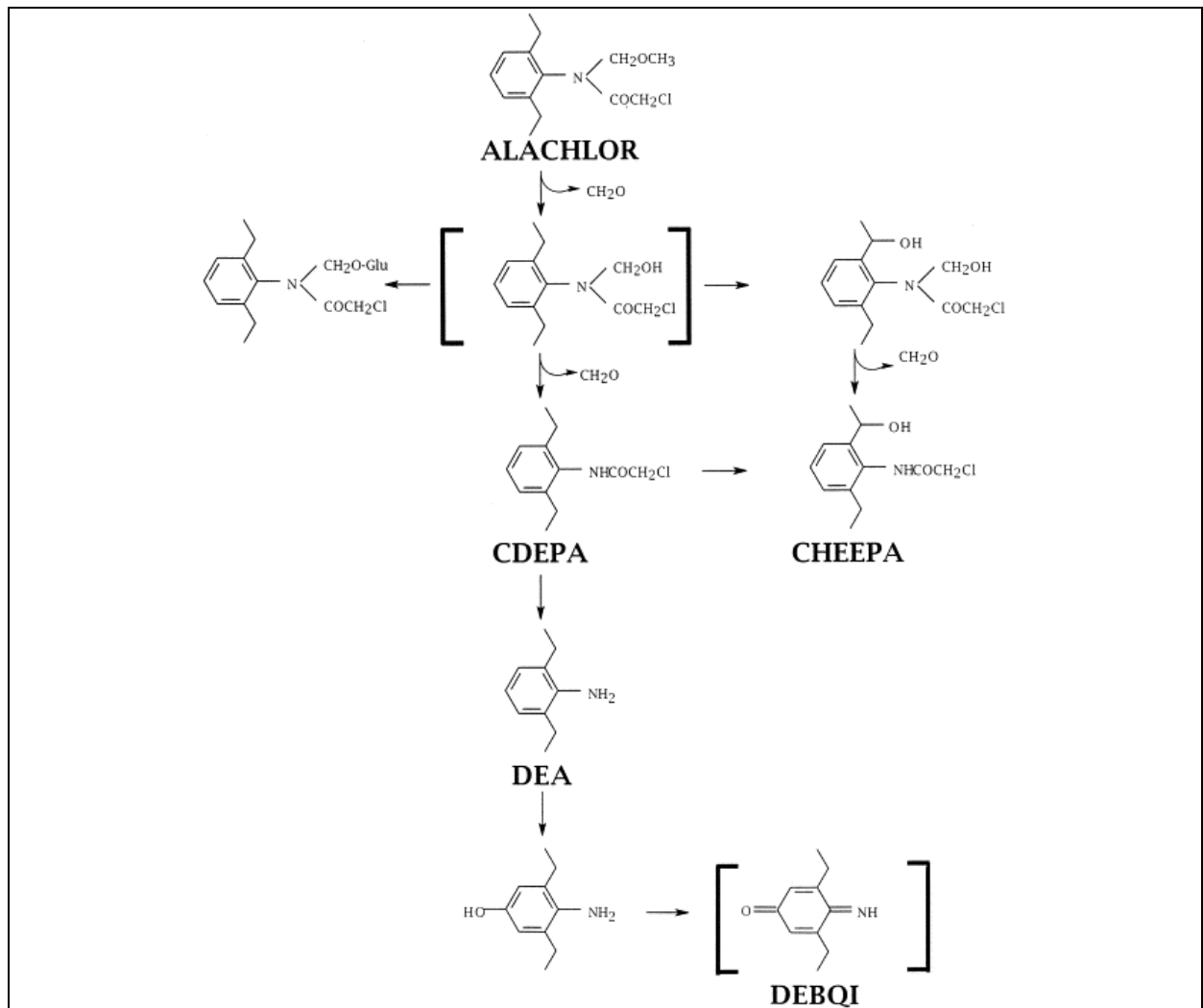
Duas vias principais foram identificadas no metabolismo de alacloro:

- 1) a substância sofre dealquilação oxidativa (perda do grupo metoximetil) por enzimas citocromo P450 para formar cloramida secundária, que é hidrolisada por arilamidases microssomais a 2,6-dietilanilina, que parece ser o metabólito chave na toxicologia do alacloro. Estas reações podem ser catalisadas por frações microssomais hepáticas e nasais de ratos e camundongos e os produtos de oxidação podem se conjugar com ácido glucurônico ou glutathiona.
- 2) ocorre conjugação com a glutathiona, mediada por glutathionas S-transferases citosólicas, com consequente perda de cloro. O produto cloramida secundária também é substrato para esta conjugação, novamente com a perda de cloro.

Os conjugados são excretados na bile, dentro do trato gastrointestinal, onde os metabólitos tiol correspondentes, formados pela clivagem da ligação C-S, são reabsorvidos. Estes tióis são S-metilados no fígado às formas de metil sulfeto terciária e secundária, que sofrem metabolismo por S-oxidação e hidroxilação da cadeia lateral. Eles são amplamente eliminados na urina.

O metabólito 2,6-dietilanilina é oxidado por hidroxilases microssomais nasais a 4-amino-3,5-dietilfenol, que se conjuga com sulfato, um outro metabólito, ou sofre oxidação, e se rearranja a 3,5-dietilbenzoquinona 4-imina (DEBQI), que é o metabólito suspeito de causar dano à mucosa nasal (EFSA, 2004).

A Figura 3 ilustra a via metabólica do alacloro em mamíferos, incluindo os principais metabólitos.

Figura 3 - Via metabólica do alacloro em mamíferos.

Fonte: Coleman et al. (1999)

4.1.3 Toxicidade Aguda

Estudos em animais de experimentação indicam que o alacloro tem baixa toxicidade aguda. Os sinais clínicos observados após a dosagem oral incluíram ataxia, tremores musculares, hiperatividade, letargia, dispneia e convulsões. Em ensaio pela via inalatória, os principais sinais clínicos foram irritação nasal e irritação ocular. Além disso, o alacloro apresentou sensibilização dérmica em cobaias (EUROPEAN COMMISSION, 2000; USEPA, 1998b).

A Tabela 1 apresenta os resultados dos estudos toxicológicos agudos com o ingrediente ativo alacloro, de grau técnico, e sua classificação toxicológica, de acordo com a legislação brasileira (BRASIL, 1992).

Tabela 1 – Toxicidade aguda e classificação toxicológica do alacloro

Teste	Resultado	Classificação Toxicológica (Portaria SNVS n° 3/92)
DL ₅₀ Oral – ratos	930 mg/kg	IV – Pouco Tóxico
DL ₅₀ Dérmica – coelhos	13.300 mg/kg	IV – Pouco Tóxico
CL ₅₀ Inalatória (4 horas) – ratos	> 1,04 mg/L	II – Altamente Tóxico
Irritação Ocular – coelhos	Levemente irritante	IV – Pouco Tóxico
Irritação Dérmica – coelhos	Levemente irritante	IV – Pouco Tóxico
Sensibilização Dérmica - cobaias	Sensibilizante	Não se aplica

Fonte: EUROPEAN COMMISSION (2000); USEPA (1998b)

No estudo de toxicidade inalatória, não houve mortalidade e os animais apenas apresentaram leves sinais clínicos durante a condução do teste. Os diretores do estudo concluíram que uma vez que 1,04 mg/L foi a concentração mais alta que pode ser gerada nas condições de laboratório, seria improvável que isso se repetisse em condições normais, de forma que o alacloro também poderia ser considerado como levemente tóxico por essa via. Entretanto, como a norma brasileira estabelece que a classificação toxicológica baseia-se no resultado mais restritivo, de acordo com os critérios da Portaria SNVS n° 3/92, o produto seria classificado como Altamente Tóxico – Classe II (BRASIL, 1992).

4.1.4 Toxicidade Subcrônica

4.1.4.1 Estudo de toxicidade dérmica subcrônica em coelhos: 21 dias (Estudo 1)

- a) Fonte: EUROPEAN COMMISSION (2000)
- b) Espécie: coelhos brancos Nova Zelândia
- c) Número de animais/grupo: não informado
- d) Pureza (% ingrediente ativo): 94,2%
- e) Via de administração: dérmica
- f) Duração: 21 dias (6h/dia; 5 dias/semana)
- g) Doses: 0; 200; 1000 e 4000 mg/kg/dia
- h) Observações: houve uma leve à moderada irritação dérmica em todos os grupos de tratamento. Um aparente aumento no peso da glândula pituitária foi observado

em machos que receberam 4000 mg/kg/dia de substância teste. O teste não estava de acordo com o protocolo (EEC Method B.9), pois não foi feito em 28 dias. Entretanto, a Comissão considerou 21 dias suficientes para avaliar a toxicidade dérmica subcrônica de alacloro e aceitou o estudo.

- i) NOEL: o NOEL de toxicidade sistêmica foi 1000 mg/kg/dia.
- j) Conclusão: neste trabalho, será adotado o NOEL de 1000 mg/kg/dia.

4.1.4.2 Estudo de toxicidade dérmica subcrônica em coelhos: 21 dias (Estudo 2)

- a) Fonte: USEPA (1998b)
- b) Espécie: coelhos brancos Nova Zelândia
- c) Número de animais/grupo: não informado
- d) Pureza (% ingrediente ativo): produto formulado Lasso, com 45,2% de i.a.
- e) Via de administração: dérmica
- f) Duração: 21 dias
- g) Doses: 0; 50; 300 e 1000 mg/kg/dia
- h) Observações: a exposição repetida resultou em irritação e corrosão dérmica, lesões que apresentaram uma relação com a dose administrada. Três animais do grupo de 300 mg/kg/dia e seis animais do grupo de 1000 mg/kg/dia morreram ou foram sacrificados *in extremis*, provavelmente em decorrência de uma pneumonia bacteriana. A toxicidade sistêmica foi marcada pelo aumento nos leucócitos polimorfonucleares, em decorrência da lesão inflamatória crônica na derme. Na dose alta, foi observado um decréscimo significativo no peso corporal de ambos os sexos. Também houve anemia regenerativa, com elevada contagem de glóbulos brancos e plaquetas, assim como um decréscimo na taxa de albumina/globulina e depleção de glicogênio hepático.
- i) NOEL e LOEL: o NOEL de toxicidade sistêmica foi 50 mg/kg/dia. O LOEL foi 300 mg/kg/dia, baseado nas alterações químicas clínicas e hematológicas. O NOEL de toxicidade dérmica não foi determinado, pois seria menor do que 50 mg/kg/dia. O LOEL de toxicidade dérmica foi igual ou menor do que 50 mg/kg/dia, devido ao dano à pele.
- j) Conclusão: neste trabalho, será adotado o NOEL de toxicidade sistêmica de 50 mg/kg/dia.

Em resumo, foram apresentados dois estudos pela via dérmica em coelhos. Em um desses estudos, o NOEL foi 1000 mg/kg/dia, baseado no aumento de peso da glândula pituitária. No outro estudo, os animais apresentaram irritação e corrosão dérmica, lesões que serviram de porta de entrada para bactérias, resultando em pneumonia bacteriana, que levou vários animais à morte. Como os animais não foram expostos ao produto técnico, mas sim a um produto formulado à base de alacloro (45,3% de ingrediente ativo), e não foi possível avaliar se os efeitos observados foram decorrentes do ingrediente ativo ou dos outros componentes da formulação, este último estudo não será considerado na etapa de caracterização do perigo.

4.1.4.3 Estudo de toxicidade oral subcrônica em camundongos: 90 dias

- a) Fonte: EUROPEAN COMMISSION (2000)
- b) Espécie: camundongos CD-1
- c) Número de animais/grupo: 10/sexo/dose
- d) Pureza (% ingrediente ativo): 94,6%
- e) Via de administração: oral
- f) Duração: 90 dias (administração contínua)
- g) Doses: 0; 1000; 1500; 2000 e 2500 ppm
- h) Observações: um aumento dos pesos absoluto e relativo do fígado a partir da dose de 1500 ppm e um aumento no peso relativo dos rins nas duas maiores doses foram os únicos efeitos relacionados ao tratamento observados neste estudo.
- i) NOEL ou NOAEL: a partir das observações, 1000 ppm (154 mg/kg/dia para machos e 235 mg/kg/dia para fêmeas) foi considerado o NOEL. Devido à falta de efeitos funcionais ou patológicos, foi determinado um NOAEL maior do que 2500 ppm.
- j) Conclusão: neste trabalho, será adotado o NOEL de 154 mg/kg/dia para machos e 235 mg/kg/dia para fêmeas, baseado nas alterações observadas no fígado.

4.1.4.4 Estudo de toxicidade oral subcrônica em cães: 6 meses

- a) Fonte: EUROPEAN COMMISSION (2000); USEPA (1998b)

- b) Espécie: cães Beagle
- c) Número de animais/grupo: 6/sexo/dose
- d) Pureza (% ingrediente ativo): 93,3%
- e) Via de administração: oral (cápsulas)
- f) Duração: 6 meses
- g) Doses: 0; 5; 25; 50 e 75 mg/kg/dia
- h) Observações: inicialmente (semanas 1 a 3), a dose mais alta foi 100 mg/kg/dia, mas devido à alta toxicidade, foi reduzida para 75 mg/kg/dia. Toxicidade sistêmica foi observada como um aumento no peso do fígado a partir da menor dose testada (5 mg/kg/dia) em machos e a partir de 25 mg/kg/dia em fêmeas. Um aumento no peso dos rins foi detectado nas duas maiores doses, mas a significância toxicológica deste achado foi considerada duvidosa, tendo em vista a ausência de lesões histológicas correlacionadas. Descoloração do fígado e hiperplasia biliar também foram observadas a partir da dose de 25 mg/kg, em ambos os sexos. Houve decréscimo no ganho de peso, relacionado à dose, redução no nível total de proteínas séricas e nos níveis de globulina, aumento nas atividades de fosfatase alcalina sérica, lactato desidrogenase e ocasionalmente transaminase pirúvico-glutâmica sérica, em ambos os sexos, a 25 mg/kg e nas doses acima. Incidência aumentada de emaciação e mortalidade foi notada a partir de 50 mg/kg.
- i) NOEL e LOEL: a EPA considerou que o NOEL de toxicidade sistêmica não poderia ser determinado, pois seria menor do que 5 mg/kg/dia, a menor dose testada, e considerou um LOEL de toxicidade sistêmica igual ou menor do que 5 mg/kg/dia, baseado no peso do fígado aumentado. A Comunidade Europeia concluiu que o aumento do peso do fígado na menor dose parecia representar uma alteração adaptativa, sem impacto adverso sobre os animais, de forma que considerou um NOEL de 5 mg/kg/dia.
- j) Conclusão: neste trabalho, será adotado o NOEL de 5 mg/kg/dia.

Em resumo, as informações relatadas mostram que o fígado parece ser o principal órgão afetado após a administração de alacloro às diferentes espécies animais utilizadas nos estudos de média duração.

A exposição pela via oral foi evidenciada em dois estudos, um de 90 dias em camundongos e outro de 6 meses em cães. No estudo em camundongos, o NOEL foi 154 mg/kg/dia para machos e 235 mg/kg/dia para fêmeas, devido ao aumento de

peso do fígado. Neste estudo, a Comunidade Europeia considerou um NOAEL maior do que 2500 ppm, a maior dose testada, uma vez que não houve evidências patológicas ou funcionais relacionadas à alteração hepática observada. No estudo em cães, também foi observado o aumento de peso do fígado e a Comunidade Europeia determinou um NOEL de 5 mg/kg/dia, pois considerou o efeito como uma resposta adaptativa, sem impacto aos animais. Por outro lado, a EPA considerou que o NOEL desse estudo não pode ser determinado, devido aos efeitos observados na menor dose testada e estabeleceu um LOEL menor ou igual a 5 mg/kg/dia, tendo como base o aumento no peso do fígado.

4.1.5 Toxicidade Crônica

4.1.5.1 Estudo de toxicidade crônica (1 ano) em cães

- a) Fonte: EUROPEAN COMMISSION (2000); USEPA (1998b)
- b) Espécie: cães Beagle
- c) Número de animais/grupo: 6/sexo/dose
- d) Pureza (% ingrediente ativo): 94,1%
- e) Via de administração: oral (em cápsulas de gelatina)
- f) Duração: 1 ano
- g) Doses: 0; 1,0; 3,0 e 10 mg/kg/dia
- h) Observações: incidência de leve hemossiderose ou excesso de hemossiderina nos rins, fígado e baço, assim como diarreia e fezes mucosas, predominantemente em machos, foram os principais achados no grupo de 10 mg/kg/dia. Diminuição no peso corpóreo, leve anemia e leve toxicidade hepática também foram relatados. Nesse grupo, a hemossiderose vista no fígado foi correlacionada aos achados hematológicos de destruição e conseqüente reposição de células vermelhas. Outro efeito observado foi um aumento significativo nos pesos absoluto e relativo do fígado de machos. As fêmeas que receberam a dose alta também mostraram aumentos relacionados à dose, mas eles não foram estatisticamente significativos. A única evidência de efeito no grupo de 3,0 mg/kg/dia foi uma leve anemia, mas a significância toxicológica deste achado não ficou clara.

- i) NOEL e LOEL: o NOEL adotado pela EPA e também pela Comunidade Europeia foi 1 mg/kg/dia. A EPA também determinou um LOEL de 3 mg/kg/dia, devido à hemossiderose observada nos rins de um macho e no baço de outro macho.
- j) Conclusão: neste trabalho, será adotado o NOEL de toxicidade sistêmica de 1 mg/kg/dia.

4.1.5.2 Estudo de toxicidade crônica/oncogenicidade (2 anos) em ratos: Estudo 1

- a) Fonte: EUROPEAN COMMISSION (2000); USEPA (1998b)
- b) Espécie: ratos Long-Evans
- c) Número de animais/grupo: 50/sexo/dose
- d) Pureza (% ingrediente ativo): 92,6%
- e) Via de administração: oral
- f) Duração: 106 semanas (fêmeas) e 117 semanas (machos)
- g) Doses: 0; 100; 300 e 1000 ppm, correspondentes à aproximadamente 0; 14; 42 e 126 mg/kg/dia
- h) Observações: toxicidade sistêmica foi observada em todas as doses testadas, com o desenvolvimento de hepatotoxicidade e síndrome da degeneração uveal, uma lesão ocular marcada pela flutuação de pigmentos da íris e coróide na câmara ocular e deposição de pigmento na córnea e cristalino. Na sua forma mais grave, a síndrome é caracterizada por uma degeneração bilateral da íris e diminuição da dimensão do globo ocular, com formação secundária de catarata. Houve alteração no peso de alguns órgãos, como fígado, baço e tireoide (aumento nas fêmeas de alta dose) e ovários (diminuição em altas doses). Durante o segundo ano de estudo, o peso corporal dos machos dos grupos de dose alta e média estava diminuído e o peso das fêmeas do grupo de dose alta também. Houve mortalidade de machos e fêmeas em todos os grupos, mas sem diferença significativa dos controles. Por outro lado, o tempo de sobrevivência foi menor para o grupo de dose elevada, em ambos os sexos. Vários tumores benignos e malignos foram evidenciados nos dois sexos. Os machos apresentaram um aumento na incidência de adenomas do epitélio respiratório nasal e adenomas e/ou adenocarcinomas combinados a 42 e 126 mg/kg/dia. Nesta dose também houve aumento da incidência de tumores gástricos mistos malignos e adenocarcinomas gástricos e/ou tumores gástricos mistos malignos combinados. Houve incidência aumentada de adenomas de células

foliculares da tireoide e adenomas e/ou carcinomas combinados, a 126 mg/kg/dia, assim como osteossarcomas no estômago e carcinomas de células foliculares da tireoide. Incidência aumentada de oligodendrogliomas do hipotálamo, osteossarcomas estomacais e carcinomas de células foliculares da tireoide também foram relatados. As fêmeas apresentaram incidência aumentada de adenomas dos cornetos nasais e adenomas e/ou adenocarcinomas combinados, a 42 e 126 mg/kg/dia. Houve também aumento da incidência de tumores gástricos mistos malignos e adenocarcinomas gástricos e/ou tumores gástricos mistos malignos combinados, a 126 mg/kg/dia. Houve incidência aumentada de adenofibromas de glândula mamária, adenofibromas e/ou fibroadenomas combinados e adenofibromas, fibroadenomas e adenocarcinomas de papilas combinados, a 14 e 126 mg/kg/dia. Foram observados tendência significativa de aumento de adenomas hepáticos, osteossarcomas estomacais e adenomas e/ou adenocarcinomas de células foliculares da tireoide combinados. Somente os tumores do epitélio nasal, estômago e tireoide foram relacionados ao tratamento, uma vez que os demais tumores aconteceram em doses excessivamente tóxicas.

Neste estudo, o alacloro foi estabilizado com epicloridrina nos primeiros 11 meses e com óleo de soja epoxidizado nas semanas remanescentes. Cabe ressaltar que a epicloridrina é carcinogênica para ratos machos Wistar e Sprague-Dawley, mas o efeito da substância neste estudo não é conhecido.

i) NOEL e LOEL: o NOEL não foi estabelecido, devido à toxicidade ocular e hepática não-neoplásica, observadas, também, nos animais do grupo de baixa dose. O LOEL de toxicidade sistêmica é igual ou menor do que 14 mg/kg/dia, baseado nas lesões oculares e toxicidade hepática.

j) Conclusão: neste trabalho, será adotado o LOEL de toxicidade sistêmica de 14 mg/kg/dia.

4.1.5.3 Estudo de toxicidade crônica/oncogenicidade (2 anos) em ratos: Estudo 2

- a) Fonte: EUROPEAN COMMISSION (2000); USEPA (1998b)
- b) Espécie: ratos Long-Evans
- c) Número de animais/grupo: 50/sexo/dose

- d) Pureza (% ingrediente ativo): 94,13% (estabilizado com 1,28% de óleo de soja epoxidizado)
- e) Via de administração: oral
- f) Duração: 110 semanas (25 a 26 meses)
- g) Doses: 0; 0,5; 2,5 e 15 mg/kg/dia
- h) Observações: o consumo de alacloro não teve efeito significativo sobre o peso corpóreo, consumo de alimentos, atividade física ou comportamento dos animais. Os principais sinais de toxicidade sistêmica foram a muda de pigmentação da retina, considerado o estágio inicial da síndrome da degeneração uveal, o aumento da taxa de mortalidade em fêmeas e foco disseminado anormal no fígado de machos, descritos neste estudo a 15 mg/kg/dia. Também na maior dose testada, machos e fêmeas apresentaram um aumento na incidência de adenomas do epitélio respiratório nasal e as fêmeas ainda tiveram um aumento na incidência de feocromocitomas benignos das adrenais. Um aumento na incidência de linfosarcomas malignos do timo foi notado, sendo atribuído ao depósito de gordura e, por isso, apenas os tumores do epitélio nasal foram relacionados ao tratamento. Houve um aumento, relacionado à dose, de inflamação das vias nasais e hiperplasia da glândula submucosa do nariz a 15 mg/kg/dia, em ambos os sexos. Entretanto, estas lesões não neoplásicas não foram consideradas como precursoras dos tumores dos cornetos nasais.
- i) NOEL e LOEL: o NOEL para os efeitos crônicos não neoplásicos foi 2,5 mg/kg/dia e o LOEL de toxicidade sistêmica foi 15 mg/kg/dia, baseado na alteração de pigmentação da retina (síndrome da degeneração uveal) e aumento da taxa de mortalidade em fêmeas e foco disseminado anormal em fígado de machos.
- j) Conclusão: neste trabalho, será adotado o NOEL de toxicidade sistêmica de 2,5 mg/kg/dia.

4.1.5.4 Estudo de toxicidade crônica/oncogenicidade (18 meses) em camundongos: Estudo 1

- a) Fonte: EUROPEAN COMMISSION (2000); USEPA (1998b)
- b) Espécie: camundongos albinos CD-1

- c) Número de animais/grupo: 50/sexo/dose
- d) Pureza (% ingrediente ativo): 92,6% (11 meses) e 92,2% (7 meses)
- e) Via de administração: oral
- f) Duração: 79 semanas (18 meses)
- g) Doses: 0; 26; 78 e 260 mg/kg/dia
- h) Observações: o consumo de 260 mg/kg/dia de alacloro na dieta teve como resultado uma redução no ganho de peso dos animais (marginal em machos), um aumento no consumo de água e um aumento nos pesos absoluto e relativo do fígado. Em machos, os pesos absoluto e relativo dos rins estavam aumentados nas doses de 78 e 260 mg/kg/dia. Não houve alterações patológicas ou hematológicas relacionadas ao tratamento. Ao exame microscópico, alguns achados não neoplásicos, como amiloidose e atrofia da retina, foram observados nos animais tratados. Entretanto, como estas lesões ocorrem com frequência em camundongos CD-1, o aumento foi pequeno e não seguiu um padrão dose-resposta, não foi estabelecida uma relação com o tratamento. As fêmeas do grupo de dose alta apresentaram uma maior incidência de adenomas bronco-alveolares, quando comparado aos controles, mas concluiu-se que o efeito oncogênico de alacloro não foi demonstrado em camundongos, uma vez que a incidência deste efeito nas fêmeas controle era muito baixa e a incidência na dose alta estava dentro dos valores do controle histórico.
- i) NOEL e LOEL: o NOEL para os efeitos sistêmicos estabelecido pela EPA e pela Comunidade Europeia foi 26 mg/kg/dia. A EPA também estabeleceu um LOEL de 78 mg/kg/dia.
- j) Conclusão: neste trabalho, será adotado o NOEL de toxicidade sistêmica de 26 mg/kg/dia.

4.1.5.5 Estudo de toxicidade crônica/oncogenicidade (18 meses) em camundongos: Estudo 2

- a) Fonte: EUROPEAN COMMISSION (2000); USEPA (1998b)
- b) Espécie: camundongos albinos CD-1

- c) Número de animais/grupo: 60/sexo/dose
- d) Pureza (% ingrediente ativo): 94,64%
- e) Via de administração: oral
- f) Duração: 18 meses
- g) Doses: 0; 100; 400 e 1600 ppm (0; 16,64 e 65,42 mg/kg/dia para machos e 0; 23,73; 90,34 e 399,22 mg/kg/dia para fêmeas)
- h) Observações: dez animais/grupo foram sacrificados aos 12 meses de estudo. No grupo de dose alta, machos e fêmeas apresentaram uma leve redução no ganho de peso corpóreo, apesar de as fêmeas terem aumentado o consumo de alimentos. As fêmeas desse grupo tiveram um decréscimo, relacionado à dose, na eficiência alimentar aos 12 e 18 meses. Aos 18 meses, foram observadas massas/nódulos no fígado (6/41; 7/40; 10/41 e 10/41 em machos e 1/40; 0/42; 1/36 e 3/40 em fêmeas para os grupos controle e de baixa, média e alta dose, respectivamente) e nos pulmões (3/41; 9/40; 10/41 e 12/41 em machos e 1/40; 2/42; 9/36 e 6/40 em fêmeas para os grupos controle e de baixa, média e alta dose, respectivamente). Um aumento do peso absoluto do fígado foi evidenciado aos 12 meses em fêmeas dos grupos de doses baixa e alta. Já o peso relativo do fígado encontrava-se aumentado apenas no grupo de alta dose aos 12 e 18 meses. Os machos do grupo de alta dose apresentaram aumento dos pesos absoluto e relativo do fígado nos dois períodos. As fêmeas apresentaram decréscimo nos pesos dos rins, enquanto os machos mostraram um aumento. Outras observações não neoplásicas incluíram um aumento na hiperplasia/regeneração no epitélio tubular renal dos machos de alta dose, um aumento na hipertrofia hepatocelular centrilobular em machos dos grupos de dose média e alta e um aumento na osteodistrofia fibrosa do esterno em fêmeas do grupo de dose alta. O grau de hipertrofia hepática variou de mínimo a leve e esta alteração não foi considerada como um efeito tóxico direto, mas sim como uma alteração de adaptação metabólica. Machos e fêmeas de todos os grupos tratados apresentaram um aumento na incidência de adenomas bronco-alveolares, com significância estatística para os machos do grupo de dose média, que também apresentaram incidência aumentada de adenomas/carcinomas bronco-alveolares combinados. Apesar das evidências de lesões neoplásicas pulmonares, os dados foram considerados inconclusivos em relação ao tratamento com alacloro, especialmente quando os dois estudos em camundongos foram analisados em conjunto.

i) NOEL, NOAEL e LOEL: para os machos, a EPA considerou um NOEL de toxicidade sistêmica de 16,64 mg/kg/dia e um LOEL de toxicidade sistêmica de 65,42 mg/kg/dia, baseado no aumento da hipertrofia hepatocelular centrilobular nos animais dos grupos de dose média e alta. O NOEL de toxicidade sistêmica para as fêmeas foi de 90,34 mg/kg/dia e o LOEL foi de 399,22 mg/kg/dia, baseado no decréscimo de ganho de peso corpóreo e no aumento da osteodistrofia fibrosa do esterno. A Comunidade Europeia considerou a dose baixa, de 100 ppm (16,64 mg/kg/dia), como o NOAEL do estudo.

j) Conclusão: neste trabalho, será adotado o NOEL de toxicidade sistêmica de 16,64 mg/kg/dia estabelecido para os machos, que foram mais sensíveis que as fêmeas.

Ao analisar os estudos crônicos em ratos, um dos efeitos mais importantes observados foi o aumento estatisticamente significativo de adenomas dos cornetos nasais, em uma relação dose-dependente em machos. Nas fêmeas, o aumento foi significativo apenas na dose mais alta. Entre os diferentes tipos de tumores observados, apenas os tumores nasais, gástricos e de tireoide foram relacionados ao tratamento com alacloro. Em um dos estudos, não foi possível determinar o NOEL, tendo em vista a ocorrência de síndrome de degeneração uveal e toxicidade hepática a 14 mg/kg/dia, a dose mais baixa testada. No entanto, no outro estudo, o NOEL foi 2,5 mg/kg/dia, com base na descoloração da pigmentação da retina e mortalidade aumentada em fêmeas, assim como foco disseminado anormal no fígado de machos do grupo de dose média.

Os tumores nasais, gástricos ou tireoidianos não foram observados nos estudos em camundongos. Entretanto, esta espécie apresentou um aumento de adenomas bronco-alveolares, com significância estatística apenas em machos. Ao analisarem os dois estudos conjuntamente, tanto a EPA quanto a Comunidade Europeia consideraram que os dados foram inconclusivos e que não seria possível afirmar que a substância era carcinogênica para camundongos.

4.1.6 Toxicidade Reprodutiva

4.1.6.1 Estudo de toxicidade reprodutiva de três gerações em ratos

- a) Fonte: EUROPEAN COMMISSION (2000); USEPA (1998b)
- b) Espécie: ratos Sprague-Dawley
- c) Número de animais/grupo: 10 a 12 machos/geração e 17 a 24 fêmeas/geração
- d) Pureza (% ingrediente ativo): 92,6%
- e) Via de administração: oral
- f) Duração: de 64 dias antes do acasalamento até a 3ª geração
- g) Doses: 0; 3,0; 10 e 30 mg/kg/dia
- h) Observações: toxicidade sistêmica parental e das ninhadas foi observada na forma de efeitos renais, incluindo descoloração dos rins, nefrite crônica e aumento do peso absoluto dos rins, nos grupos de alta dose, especialmente no F2 parental e nos filhotes F3. As fêmeas dos grupos de alta dose de cada geração parental e de filhotes F3 apresentaram redução no peso dos ovários, que foi significativa para a geração F0. Entretanto, não houve alterações microscópicas nos ovários, assim como efeitos nos parâmetros reprodutivos.
- i) NOEL e LOEL: o NOEL adotado pela EPA para toxicidade sistêmica parental/prole foi 10 mg/kg/dia e o LOEL foi 30 mg/kg/dia, baseado nos efeitos renais. O NOEL de toxicidade reprodutiva foi igual ou maior que 30 mg/kg/dia, uma vez que não foram observadas alterações sobre os parâmetros reprodutivos. O LOEL de toxicidade reprodutiva foi maior que 30 mg/kg/dia.
- j) Conclusão: neste trabalho, será adotado o NOEL de toxicidade reprodutiva maior do que 30 mg/kg/dia.

4.1.7 Toxicidade do Desenvolvimento Embrionário e Fetal

4.1.7.1 Estudo de teratogênese em ratos

- a) Fonte: EUROPEAN COMMISSION (2000); USEPA (1998b)
- b) Espécie: ratos Sprague-Dawley
- c) Número de animais/grupo: 20 fêmeas
- d) Pureza (% ingrediente ativo): 92,19%
- e) Via de administração: oral
- f) Duração: do 6º a 19º dia de gestação
- g) Doses: 0; 50; 150 e 400 mg/kg/dia

h) Observações: a substância produziu toxicidade sistêmica materna na dose alta, evidenciada por mortalidade materna, aumento da incidência de fezes amolecidas, material vermelho ao redor do nariz, coloração anogenital e redução moderada no ganho de peso durante o tratamento. No grupo de dose alta, também houve toxicidade do desenvolvimento, com um leve aumento no número médio de reabsorções precoces e tardias e um aumento de perdas pós-implantação, assim como uma leve redução no número médio de fetos viáveis.

i) NOEL e LOEL: a EPA estabeleceu um NOEL de toxicidade materna de 150 mg/kg/dia e um LOEL de toxicidade materna de 400 mg/kg/dia, baseado nos sinais descritos anteriormente. O NOEL de toxicidade do desenvolvimento também foi 150 mg/kg/dia e o LOEL foi 400 mg/kg/dia, baseado no aumento das reabsorções e no decréscimo do tamanho das ninhadas. A Comunidade Europeia adotou os mesmo valores de NOEL para toxicidade materna e fetotoxicidade que a EPA.

h) Conclusão: neste trabalho, será adotado o NOEL de toxicidade materna e do desenvolvimento de 150 mg/kg/dia.

4.1.7.2 Estudo de teratogênese em coelhos

a) Fonte: EUROPEAN COMMISSION (2000); USEPA (1998b)

b) Espécie: coelhos brancos Nova Zelândia

c) Número de animais/grupo: 16 ou 17 fêmeas

d) Pureza (% ingrediente ativo): 94,7%

e) Via de administração: oral

f) Duração: do 7^o ao 19^o dia de gestação

g) Doses: 0; 50; 100 e 150 mg/kg/dia

h) Observações: houve toxicidade sistêmica materna na dose alta, na forma de ganho de peso reduzido durante o período de dosagem (sem significância estatística), com recuperação no período após a dosagem. A proporção entre machos e fêmeas estava baixa no grupo de baixa dose, mas este efeito não foi considerado como relacionado ao tratamento com alacloro. Não foram observados efeitos nos fetos.

i) NOEL e LOEL: a EPA estabeleceu um NOEL de toxicidade materna de 100 mg/kg/dia e um LOEL de toxicidade materna de 150 mg/kg/dia, baseado na redução do ganho de peso. O NOEL de toxicidade do desenvolvimento foi maior ou igual a

150 mg/kg/dia e o LOEL foi maior que 150 mg/kg/dia. A Comunidade Europeia adotou o mesmo NOEL de toxicidade do desenvolvimento que a EPA.

j) Conclusão: será considerado neste estudo, o NOEL de toxicidade do desenvolvimento igual ou maior a 150 mg/kg/dia.

Em síntese, o alacloro não causou efeitos nos parâmetros reprodutivos e não causou malformações nos estudos de toxicidade do desenvolvimento.

4.1.8 Estudos de Genotoxicidade

4.1.8.1 Estudos *in vitro*

4.1.8.1.1 *Mutação gênica – Teste de Ames*

- a) Fonte: EUROPEAN COMMISSION (2000); USEPA (1998b)
- b) Método: Incorporação em placa
- c) Cepas utilizadas: *Salmonella typhimurium* TA98; TA100; TA1535; TA1537 e TA1538 e *Escherichia coli* WP2 *hrc*
- d) Pureza (% ingrediente ativo): 99,9%
- e) Doses: 0; 10; 50; 100; 500; 1000 e 5000 µg/placa
- f) Sistema de ativação metabólica: S-9
- g) Resultado: negativo. A maior dose testada foi citotóxica para a cepa TA1535, com ativação metabólica, e para a cepa TA1537, com e sem ativação. Não houve aumento no número de colônias revertentes de nenhuma das cepas, em nenhuma das concentrações testadas. Os controles positivos induziram um aumento de revertentes, demonstrando a habilidade da prova em detectar mutações reversas em sistemas bacterianos.

4.1.8.1.2 *Mutação gênica – Teste HGPRT/CHO*

- a) Fonte: EUROPEAN COMMISSION (2000); USEPA (1998b)
- b) Sistema-teste: células de ovário de hamster chinês
- c) Pureza (% ingrediente ativo): 95,4%

- d) Doses: 15; 30; 60; 100 e 150 µg/mL sem ativação metabólica e 15; 30; 60; 100; 200 e 330 µg/mL com ativação metabólica
- e) Sistema de ativação metabólica: S-9
- f) Resultado: negativo. Não houve aumento estatisticamente significativo nas frequências de mutação induzidas pelo alacloro, em comparação ao controle, em quaisquer das doses testadas, com e sem ativação metabólica.

4.1.8.2 Estudos *in vivo*

4.1.8.2.1 *Síntese de DNA não-programada*

- a) Fonte: EUROPEAN COMMISSION (2000); USEPA (1998b)
- b) Sistema-teste: hepatócitos de ratos machos Fischer 344
- c) Pureza: (% ingrediente ativo): 95,2%
- d) Doses: 0; 50; 200 e 1000 mg/kg
- e) Resultado: fracamente positivo. O alacloro induziu dano ao DNA de hepatócitos de ratos a 1000 mg/kg, uma dose aproximada à DL₅₀ Oral para ratos.

4.1.8.2.2 *Aberração cromossômica: estudo de micronúcleo em eritrócitos da medula óssea de ratos*

- a) Fonte: EUROPEAN COMMISSION (2000); USEPA (1998b)
- f) Espécie: ratos Long-Evans
- g) Pureza: (% ingrediente ativo): 94,64%
- h) Doses: 0; 150; 300 e 600 mg/kg
- i) Resultado: negativo. O alacloro não provocou um aumento no número de eritrócitos policromáticos micronucleados de ratos Long-Evans, não demonstrando qualquer evidência de genotoxicidade nesta prova.

4.1.8.2.3 *Aberração cromossômica: estudo de micronúcleo em eritrócitos da medula óssea de camundongos*

- a) Fonte: USEPA (1998b)
- b) Espécie: camundongos machos CD-1
- c) Pureza (% ingrediente ativo): > 99%

- d) Doses: 0; 250; 500 e 1000 mg/kg
- e) Resultado: negativo. Não houve aumento no número de eritrócitos policromáticos micronucleados de camundongos.

O alacloro apresentou atividade mutagênica apenas na prova de síntese de DNA não-programada, na qual foi observada uma resposta fracamente positiva.

4.1.9 Outros Estudos

4.1.9.1 *Estudos mecanísticos*

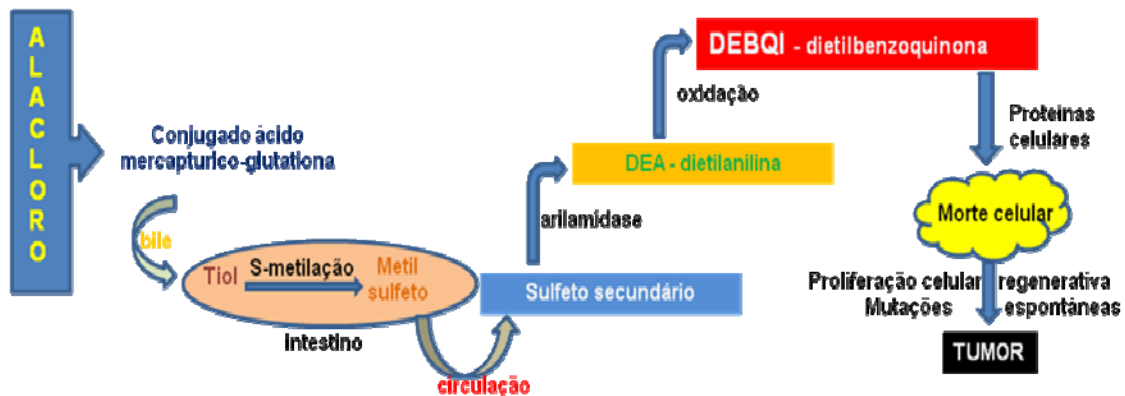
4.1.9.1.1 *Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (EPA)*

Os estudos descritos a seguir foram apresentados à EPA com o objetivo de elucidar o mecanismo da formação de tumores nasais, estomacais e tireoidianos em ratos (USEPA, 1998b).

Vários estudos adicionais com alacloro foram feitos para melhor entender os mecanismos envolvidos na toxicidade desse ingrediente ativo, incluindo a formação de tumores. Dentre eles estão estudos de metabolismo *in vivo*, estudos de metabolismo *in vitro* com alacloro e seus metabólitos, estudos de autorradiografia de corpo inteiro, estudos de mutagenicidade e estudos de citotoxicidade e proliferação celular (USEPA, 1998b).

A Figura 4 ilustra o mecanismo proposto para a formação de tumores na mucosa nasal de ratos.

Figura 4 - Mecanismo proposto para a formação de tumores na mucosa nasal de ratos



A hipótese proposta para a produção de tumores na mucosa nasal em ratos é de que o alacloro é metabolizado ao conjugado de ácido mercaptúrico glutaciona, que é então excretado pela bile no intestino, onde é metabolizado por bactérias entéricas ao conjugado tiol. A seguir, ocorre a S-metilação do tiol, cujo produto, metil sulfeto, é reabsorvido pela circulação e convertido em sulfeto secundário, que por sua vez é hidrolisado pela enzima arilamidase ao metabólito dietilanilina. Este metabólito é oxidado e produz um suposto metabólito tóxico, a dietilbenzoquinona imina (DEBQI), que se liga a proteínas celulares, resultando em eventual morte celular. Uma consequente proliferação celular regenerativa pode levar à neoplasia por meio da ocorrência de mutações espontâneas.

Em uma proposta de comparação da capacidade de metabolizar o alacloro ao intermediário DEBQI proposta nos tecidos nasal e hepático de ratos e camundongos, observou-se que certas enzimas chaves responsáveis pela produção do DEBQI são mais ativas na mucosa nasal de ratos do que de camundongos, com velocidades de reação até 20 vezes maiores em ratos. Resultados semelhantes foram observados em uma comparação entre ratos e macacos, com enzimas mais ativas no tecido nasal de ratos. A comparação entre ratos e humanos demonstrou que as velocidades para conjugar alacloro com glutaciona, hidrolisar o metil sulfeto secundário e hidrolisar o metabólito 2,6-dietilanilina também foram maiores em tecidos nasais e hepáticos de ratos do que de humanos.

O registrante apresentou dados para apoiar a sua conclusão de que os tumores nasais observados após a administração de alacloro seriam exclusivos de ratos, com base em diferenças na distribuição do produto em ratos e outras

espécies. Estudos *in vivo* em ratos Long-Evans e camundongos CD-1 mostraram que as fezes de ratos continham uma maior porcentagem de conjugados de ácido mercaptúrico e metabólitos sulfona do que as fezes de camundongos, o que apoia a via metabólica proposta para a produção do suposto intermediário tóxico de alacloro no rato.

Além disso, o metabolismo *in vivo* de metil sulfeto em ratas demonstrou a produção de 4-amino-3,5-dietilfenilsulfato, um produto final estável indicativo da formação do precursor de imino quinona. Estudos *in vitro* também demonstraram a presença de reações necessárias para a produção do intermediário DEBQI, como por exemplo, a conjugação com a glutatona, a hidrólise do sulfeto secundário pela arilamidase e a hidroxilação da 2,6-dietilanilina.

Estudos de autorradiografia de corpo inteiro também demonstraram que a distribuição de radioatividade derivada de alacloro nos cornetos nasais, assim como os metabólitos de alacloro aparentemente envolvidos na formação de tumores nasais, é maior em ratos do que em camundongos ou macacos.

O mecanismo de indução de tumores nasais pelo alacloro é considerado pelo registrante como um mecanismo não genotóxico. Estudos *in vivo*, com a administração de alacloro, pelas vias oral e intraperitoneal, mostraram que houve uma depleção nos níveis hepáticos de glutatona, seguido por recuperação após a dosagem. Já no tecido nasal, a depleção não foi significativa, mas o dano ao DNA pode estar relacionado à depleção de glutatona e à subsequente toxicidade tecidual, e não a uma ação direta do composto. Também foi observada hepatotoxicidade significativa, com aumento das enzimas ALT, AST e LDH, assim como inflamação, degeneração/necrose e eosinofilia centrilobular na dose de 1000 mg/kg. Esses dados são consistentes com um modo de ação não genotóxico.

Em outro estudo, com ratos Long Evans alimentados com 126 mg/kg de alacloro radiomarcado, ficou evidente que a citotoxicidade observada no tecido nasal estava relacionada à resposta proliferativa observada no tecido nasal após a administração da substância, mas a entidade responsável pela resposta citotóxica não foi identificada com clareza.

Em relação aos tumores gástricos, a maioria dos estudos foi feita com o ingrediente ativo butacloro. A extrapolação das informações mecanísticas do butacloro para o alacloro são cientificamente justificadas, uma vez que são duas

substâncias estruturalmente análogas, que causam o mesmo tipo de tumor no estômago glandular.

Em um estudo de iniciação/promoção de tumores gástricos, o butacloro não apresentou potencial de iniciação, mesmo em doses que produziram tumores no estudo de toxicidade crônica em ratos. A substância só aumentou a formação de tumores quando combinada com um agente iniciador. No que diz respeito ao efeito de butacloro sobre a proliferação celular de tecidos selecionados de camundongos, não houve aumento da proliferação nas regiões fúndica e pilórica do estômago. Também não houve evidência de toxicidade na mucosa. Estes efeitos também foram investigados em macacos Rhesus e não foram observadas alterações relevantes em qualquer área do estômago ou mucosas.

Posteriormente, um estudo sobre iniciação/promoção de tumores gástricos em ratos foi feito com alacloro e este ingrediente ativo promoveu o desenvolvimento de tumores estomacais em fêmeas e machos, em menor extensão nestes últimos. Os principais achados deste estudo foram: as fêmeas que receberam apenas alacloro apresentaram quatro tumores e os machos não apresentaram tumores; ratos que receberam apenas o agente iniciador não apresentaram tumores; e 75% das fêmeas e 30% dos machos que receberam o agente iniciador e 126 mg/kg/dia de alacloro apresentaram tumores. A maioria dos tumores eram neoplasmas do estômago glandular, especialmente na região fúndica. As fêmeas tratadas com 15 mg/kg/dia de alacloro e agente iniciador não apresentaram tumores.

A EPA acredita que os dados fornecem evidências de que o alacloro produz tumores estomacais glandulares em ratos pelo mesmo mecanismo não genotóxico e não linear que o butacloro e que este mecanismo pode ser operativo em humanos sob certos estados patológicos específicos. O alacloro produziu tumores estomacais em ratos Long-Evans em doses consideradas excessivas para um teste de carcinogenicidade. O mesmo aconteceu em estudo com butacloro, no qual a ocorrência de tumores em ratos Sprague-Dawley foi restrita à dose mais alta testada, um nível de exposição considerado excessivo para o teste. Já em um ensaio com ratos F-344, com a dose mais alta considerada adequada, não houve a formação de tumores após a administração de butacloro. Estas e outras informações indicam que as cloroacetanilidas produzem tumores estomacais em ratos por um mecanismo do tipo não linear.

A EPA avaliou os dados submetidos em apoio a esse mecanismo para a indução de tumores gástricos pelo alacloro e concordou com a explicação fornecida pelo registrante.

Dois estudos mecanísticos foram apresentados para explicar a formação de tumores da tireoide. No primeiro, a administração de 126 mg/kg/dia de alacloro não teve efeito sobre os níveis dos hormônios T3 e T4. Embora o ingrediente ativo também não tenha alterado os níveis de TSH, esse resultado foi considerado inválido devido ao uso de anticorpos humanos na prova.

No segundo estudo, ratos Long-Evans foram dosados com 126 mg/kg/dia de alacloro por 7, 14, 28, 60 ou 120 dias. Os efeitos observados neste estudo foram aumento no peso do fígado, aumento na atividade da fosfogluconil 5'-di-transferase uridina (UDPGT) e aumento no peso da tireoide, a partir do grupo de 14 dias. Também houve alteração nos níveis de T3, T4 e TSH, embora os níveis desses hormônios tenham permanecido inalterados em um grupo que recebeu alacloro durante 60 dias e depois recebeu uma dieta controle por mais 60 dias. Hipertrofia folicular da tireoide foi observada especialmente nos grupos de 28 e 60 dias, com um animal do grupo de 120 dias progredindo para hiperplasia nodular.

Os resultados dos estudos mostraram que o mecanismo de formação dos tumores de tireoide pelo alacloro são semelhantes aos observados em outros produtos químicos que causam um desequilíbrio hormonal desse órgão. Os tumores, que ocorrem somente em ratos machos, seriam resultantes da indução da UDPGT hepática, com consequente redução na circulação de T3 e T4 e um posterior aumento do TSH, uma resposta compensatória que resulta no aumento dos níveis de T3, que por sua vez resulta em uma resposta hiperplásica da tireoide.

4.1.9.1.2 *Estudos de literatura aberta*

Em um experimento com a finalidade de estudar o desenvolvimento de lesões olfativas e alterações na proliferação celular, Wetmore et al. (1999) administraram doses de alacloro, que foram carcinogênicas em estudos crônicos (126 mg/kg/dia), a ratos Long-Evans machos, pela via intraperitoneal, por um período de até 28 dias, mas não foram observadas lesões da mucosa olfativa e nem alterações na proliferação celular. Neste mesmo experimento, testes de mutagenicidade *in vitro* com a cepa TA100 de *S. typhimurium* mostraram que o

ingrediente ativo não se apresentou mutagênico na ausência de ativação metabólica ou na presença de um sistema de ativação metabólica da mucosa respiratória nasal. Entretanto, induziu uma fraca resposta mutagênica dose-dependente quando o sistema de ativação S9 foi proveniente da mucosa olfativa. Este resultado foi confirmado em uma prova de mutagênese com células de linfoma de camundongos, também na presença de S9 da mucosa olfativa, com um aumento na frequência de colônias mutantes na dose mais alta testada, indicando mutações gênicas (genotoxicidade) e cromossômicas (clastogenicidade). Segundo os autores, os dois principais achados do estudo, a bioativação de alacloro em tecido específico, que resulta na formação de um ou mais metabólitos mutagênicos, e a aparente ausência de citotoxicidade ou proliferação celular aumentada *in vivo*, apoiam os mecanismos genotóxicos e clastogênicos de carcinogenicidade do alacloro.

Em outro estudo, com a intenção de determinar o curso de tempo e o mecanismo de carcinogênese do alacloro na mucosa olfativa, Genter et al. (2000) constataram que os tumores apareceram relativamente cedo, com 50% dos ratos tratados com 126 mg/kg/dia, durante 6 meses, desenvolvendo uma ou mais lesões neoplásicas nessa mucosa. Os autores concluíram que esses achados sugerem a ocorrência de dano genético suficiente no período de 6 meses, a ponto de o processo continuar na ausência de um tratamento continuado com alacloro.

Genter, Burman e Bolon (2002) avaliaram o impacto de um tratamento abreviado com alacloro na dieta de ratos, durante um mês, com posterior período de observação de 5 meses sem tratamento. Neste experimento, foi constatada a ausência de neoplasmas detectáveis em todos os animais, de forma que a hipótese de que uma curta exposição ao alacloro seria suficiente para a indução de tumores não foi comprovada. Esses mesmos autores forneceram alacloro na dieta de ratos machos por um período de 3, 4 ou 5 meses, para determinar o período inicial das alterações histológicas da mucosa olfativa e a formação de tumores detectáveis, observando alterações histológicas na mucosa a partir dos 3 meses e a presença de neoplasmas após 5 meses de tratamento. Em outra parte do estudo, com ratos tratados por 18 meses e sacrificados em tempos programados, os autores verificaram que 93% dos animais tratados e sacrificados aos 12 meses de tratamento apresentaram tumores múltiplos da mucosa olfativa e que os animais

sacrificados aos 18 meses apresentaram lesões muito mais avançadas que esses últimos. Em resumo, os neoplasmas nasais múltiplos, resultantes de uma exposição dietética crônica de ratos ao alacloro, indicam uma exacerbação progressiva das alterações da mucosa olfativa, o que apoia a hipótese de uma evolução progressiva dos tumores.

Tendo em vista que camundongos CD-1 foram negativos para tumores olfativos induzidos pelo alacloro (USEPA, 1998b), Genter, Goss e Groden (2004) trataram a cepa de camundongo *Apc*^{Min/+} e mais duas cepas bastante utilizadas em estudos de toxicologia respiratória (A/J e C57BL/6J) com 260 mg/kg/dia de alacloro, durante um período de 2-3 meses, 10,5 meses e 14 meses, respectivamente, para avaliar se outras cepas de camundongos seriam resistentes ou não. Nenhuma das cepas de camundongos testada apresentou lesões neoplásicas. Nem mesmo os tumores pulmonares observados nos camundongos CD-1 foram notados na cepa C57BL/6J, o que sugere que estes tumores se desenvolvem em exposições mais prolongadas. Dentre as possíveis explicações para a diferença entre ratos e camundongos na resposta ao tratamento com alacloro, uma delas seria que a substância ativaria enzimas hepáticas de camundongos envolvidas em seu metabolismo, mais rapidamente que no rato, de forma que haveria maior excreção e menor quantidade de metabólitos circulantes. Entretanto, de acordo com os autores, essas questões ainda serão alvo de futuras investigações.

Com o objetivo de elucidar o mecanismo envolvido na formação de tumores das células foliculares da tireoide, alacloro foi administrado na dieta de ratos machos Long-Evans, a 126 mg/kg/dia, por 7, 14, 28, 60 e 120 dias. Após 60 dias, o grupo de animais que recebeu alacloro, passou a receber a dieta sem a substância por um período de mais 60 dias, de forma a demonstrar a reversão das alterações causadas pela sua administração. Houve um aumento significativo no peso do fígado dos animais tratados de todos os grupos. O peso do fígado dos animais tratados por 60 dias e depois mantidos com uma dieta controle por mais 60 dias, voltou aos níveis controle. Em relação ao peso da tireoide, houve aumento para os grupos de 14 e 120 dias, assim como para o grupo de 60 dias, mas este último não apresentou reversão da alteração após 60 dias de dieta controle. As concentrações séricas de TSH estavam significativamente elevadas em ratos tratados por 14, 28 e

60 dias. Aos 120 dias também estavam elevados e após 60 dias de dieta sem alacloro, os níveis voltaram ao normal. Os níveis de T_3 estavam aumentados aos 14, 60 e 120 dias e os níveis de T_4 diminuíram aos 7 dias e aumentaram significativamente aos 14 dias de tratamento. A atividade de T_4 -UDPGT hepática também estava significativamente aumentada nos animais que receberam a dieta com alacloro por 14 e 28 dias e uma tendência de atividade aumentada foi evidenciada aos 120 dias, embora não significativa. Os níveis voltaram ao normal após 60 dias de dieta controle. A avaliação histológica da glândula tireoide evidenciou alterações hipertróficas difusas ou hiperplásicas focais no epitélio folicular, a partir do grupo de 7 dias e com maior incidência no grupo de 28 dias de tratamento. Os autores relataram que existem evidências experimentais consideráveis de que alterações nos níveis de hormônios tireoidianos circulantes mais alterações nas células foliculares da tireoide são reversíveis quando a causa da elevação de TSH é removida. Assim, os níveis elevados de TSH foram reversíveis após a remoção do alacloro na dieta, assim como o peso do fígado e a atividade da UDPGT hepática. O peso da tireoide também diminuiu, mas não voltou ao normal, o que seria explicado pela necessidade de vários meses para reversão após estímulo prolongado por TSH. Em resumo, os autores concluíram que a neoplasia da tireoide induzida pelo alacloro está associada ao aumento nos níveis circulantes de TSH, que por sua vez seria causado pelo metabolismo aumentado de T_4 , via conjugação enzimática hepática (T_4 -UDPGT) (WILSON et al., 1996).

O mecanismo proposto de carcinogênese do alacloro está baseado na formação de adutos de DNA através de um metabólito reativo, o DEBQI, formado a partir de outro metabólito, o 2-cloro-N-(2,6-dietilfenil)acetamida (CDEPA). O alacloro sofre *N*-demetoxilação e forma o CDEPA, que é clivado pela aril amidase à DEA, que é então hidroxilado, formando aminofenol. A seguir, ocorre a oxidação do aminofenol à DEBQI. Em um estudo realizado por Coleman et al. (1999), ficou evidente que microsomas hepáticos de humanos são capazes de metabolizar o alacloro aos mesmos metabólitos oxidativos iniciais que os ratos, camundongos e macacos. Estes metabólitos incluem o CDEPA. Entretanto, a taxa de metabolização foi significativamente menor do que em ratos e camundongos. Também foi demonstrado que a CYP3A4 é a isoforma responsável pelo metabolismo de alacloro a CDEPA em humanos.

4.1.9.2 Estudos de genotoxicidade com metabólitos

Em um teste de Ames com a urina de ratos Long-Evans tratados com uma única dose de 700 mg/kg de alacloro, uma fraca resposta mutagênica foi observada com a cepa TA98, na presença de β -glucuronidase. A cepa TA1537 também apresentou uma fraca resposta mutagênica na presença de um sistema de ativação metabólica de mamíferos e/ou de β -glucuronidase (USEPA, 1998b).

Os metabólitos 2,6-dietil-2-metil tioacetanilida (DMTA) e 2,6-dietilanilina (DEA) foram testados na prova de Ames, com as cepas TA98, TA100, TA1535 e TA1537, na presença e ausência de S9 preparado a partir dos cornetos nasais não induzidos de ratos, camundongos ou macacos. O DMTA foi positivo para a cepa TA1535, em três provas independentes, conduzidas com S9 dos cornetos nasais de camundongos. Este resultado também foi observado com a utilização de S9 dos cornetos nasais de ratos. Já o metabólito DEA foi positivo para as cepas TA100 e TA1535, com S9 dos cornetos nasais de camundongos e para a cepa TA100 com S9 dos cornetos nasais de ratos. Embora os aumentos tenham sido apenas marginais, eles foram reprodutíveis e estatisticamente significativos (USEPA, 1998b).

A bile de ratos Long-Evans tratados com alacloro também foi testada na prova de Ames, mas foi negativa para as cepas TA98, TA100, TA1535 e TA1537, tanto na presença quanto na ausência de ativação metabólica S9 ou β -glucuronidase (USEPA, 1998b).

4.1.9.3 Estudos Epidemiológicos

Em um estudo realizado por Acquavella et al. (2004) sobre a incidência de câncer e mortalidade de trabalhadores de uma planta de produção de alacloro no estado de Iowa, Estados Unidos, no período de 1968 a 1999, um total de 1206 trabalhadores estavam dentro dos critérios para a análise de mortalidade. Esses trabalhadores tiveram uma exposição potencial ao ingrediente ativo no trabalho de produção ou através da ingestão de água da planta, que foi contaminada no período 1968 a 1975 (os trabalhadores deste período foram considerados como uma categoria de alta exposição). Ao final do estudo, 95% dos trabalhadores estavam

vivos, 4% haviam morrido e 1% não pode ser acompanhado. As idades medianas foram 46 anos para os trabalhadores com qualquer exposição e 49 anos para aqueles com alta exposição ao alacloro. Ao considerar todas as causas de mortalidade combinadas, a taxa foi menor para os produtores de alacloro do que para a população em geral. A mortalidade por câncer foi similar às taxas de Iowa e não houve mortes por câncer de estômago, de tireoide ou nasal, os principais tipos de câncer associados ao alacloro nos estudos em animais. A incidência de câncer nos 1153 trabalhadores da planta de produção de alacloro acompanhados foi levemente mais alta do que para a população de Iowa em geral, mas não houve significância estatística. Não houve casos de tumores nasais, estomacais ou tireoidianos nos trabalhadores expostos e leucemia mieloide crônica foi o único tipo de câncer com incidência estatisticamente mais alta nos trabalhadores de alacloro do que na população em geral. O estudo teve várias limitações, como a falta de controle de algumas variáveis de confundimento (tabagismo, exposição ao sol e obesidade, por exemplo) e uma possível má classificação de exposição devido à dificuldade de estimar a exposição dérmica e à água potável contaminada da planta. Entretanto, os autores concluíram que os achados são importantes, uma vez que as circunstâncias de duração e intensidade de exposição são únicas quando comparadas à exposição de aplicações na agricultura.

Em um estudo de coorte prospectivo, Lee et al. (2004) avaliaram a incidência de câncer em aplicadores de agrotóxicos licenciados em dois estados americanos, Iowa e Carolina do Norte. Dos 49.980 aplicadores incluídos no estudo, 53% (26.510) relataram o uso de alacloro no questionário de inscrição (dezembro de 1993 a dezembro de 1997). A avaliação das relações exposição-resposta entre alacloro e a incidência de câncer foi feita pela análise de regressão de Poisson, com controle dos potenciais fatores de confundimento. O tempo médio de acompanhamento dos aplicadores foi de 5,5 anos. Um total de 65% dos aplicadores relataram o uso de agrotóxicos por mais de 11 anos e 12% deles, por mais de 30 anos. Durante o período de estudo (1993-2000), 1466 neoplasmas malignos incidentes foram diagnosticados, sendo 805 casos em aplicadores expostos e 661 casos em aplicadores não expostos ao alacloro. Para todos os cânceres combinados, incluindo aqueles de interesse prioritário (cavidade nasal, estômago e tireoide), não houve uma tendência de aumento de risco com o aumento da

exposição. Já os riscos de leucemia e mieloma múltiplo mostraram um aumento significativo na categoria de exposição mais alta. Os autores consideraram que apesar da interpretação dos dados ser limitada pelo pequeno número de casos, os achados sugerem uma possível associação entre a aplicação de alacloro e a incidência de cânceres linfohematopoiéticos entre os aplicadores do estudo e ressaltam que o seguimento do acompanhamento desta coorte ajudará a esclarecer os riscos destes e outros tipos de câncer para os aplicadores dessa substância.

4.2 CARACTERIZAÇÃO DO PERIGO

Para facilitar a visualização da escolha do NOEL, os Quadros de 1 a 4 apresentam um resumo dos estudos de toxicidade subcrônica, crônica, reprodutiva e de toxicidade sobre o desenvolvimento embrionário e fetal.

Quadro 1 - Resumo dos efeitos adversos observados nos estudos subcrônicos realizados com o ingrediente ativo alacloro

Estudo/Espécie/Duração	Via	Doses (mg/kg/dia)	Efeitos Adversos	NOEL
Estudo de toxicidade dérmica subcrônica em coelhos: 21 dias (Estudo 1) ^a	Dérmica	0; 200; 1000; 4000	Irritação dérmica; ↑ de peso da glândula pituitária na dose de 4000 mg/kg	1000 mg/kg/dia
Estudo de toxicidade dérmica subcrônica em coelhos: 21 dias (Estudo 2) ^b	Dérmica	0; 50; 300; 1000	Irritação e corrosão dérmica; mortes por pneumonia nos grupos de 300 e 1000 mg/kg/dia. O estudo foi feito com um produto formulado e por isso não foi considerado para a escolha dos valores de referência	50 mg/kg/dia
Estudo de toxicidade oral subcrônica em camundongos: 90 dias ^a	Oral	0; 1000; 1500; 2000; 2500 ppm	↑ dos pesos absoluto e relativo do fígado, a partir de 1500 mg/kg/dia e ↑ do peso relativo dos rins nas duas maiores doses	154 mg/kg/dia (machos); 235 mg/kg/dia (fêmeas)
Estudo de toxicidade oral subcrônica em cães: 6 meses ^{a,b}	Oral	0; 5; 25; 50; 75	↑ do peso do fígado a partir de 5 mg/kg/dia em ♂ e de 25 mg/kg/dia em ♀; descoloração hepática e hiperplasia biliar a partir de 25 mg/Kg; ↓ no ganho de peso, ↓ do nível total de proteínas séricas e de globulina, ↑ nas atividades de fosfatase alcalina sérica, lactato desidrogenase e transaminase pirúvico-glutâmica sérica a partir de 25 mg/kg; ↑ de emaciação e mortalidade a partir de 50 mg/kg/dia	5 mg/kg/dia

^aEUROPEAN COMMISSION (2000); ^bUSEPA (1998b)

Quadro 2 - Resumo dos efeitos adversos observados nos estudos crônicos realizados com o ingrediente ativo alacloro

Estudo/Espécie/Duração	Via	Doses (mg/kg/dia)	Efeitos Adversos	NOEL
Estudo de toxicidade crônica (1 ano) em cães ^{a,b}	Oral	0; 1,0; 3,0; 10	Hemossiderose nos rins, fígado e baço e diarreia e fezes mucosas, predominantemente em ♂, a partir de 10 mg/kg/dia; ↓ do peso corpóreo, leve anemia e toxicidade hepática; ↑ significativo nos pesos absoluto e relativo do fígado de ♂; leve anemia a partir de 3,0 mg/kg/dia	1,0 mg/kg/dia
Estudo de toxicidade crônica/oncogenicidade (2 anos) em ratos: estudo 1 ^{a,b}	Oral	0; 14; 42; 126	Hepatotoxicidade e síndrome da degeneração uveal em todas as doses testadas; ↓ do peso corpóreo de ♂ e ♀ do grupo de 1000 mg/kg/dia; ↑ de adenomas e/ou adenocarcinomas do epitélio respiratório nasal a 42 e 126 mg/kg/dia; ↑ de tumores gástricos; adenomas e/ou adenocarcinomas de células foliculares da tireoide	O NOEL não foi determinado devido à toxicidade ocular e hepática não-neoplásica nos animais de dose baixa. LOEL = 14 mg/kg/dia
Estudo de toxicidade crônica/oncogenicidade (2 anos) em ratos: estudo 2 ^{a,b}	Oral	0; 0,5; 2,5; 15	Síndrome da degeneração uveal; ↑ da taxa de mortalidade em ♀; foco disseminado anormal no fígado de ♂; ↑ na incidência de adenomas do epitélio respiratório nasal em ♂ e ♀ a 15 mg/kg/dia	2,5 mg/kg/dia
Estudo de toxicidade crônica/oncogenicidade (18 meses) em camundongos: estudo 1 ^{a,b}	Oral	0; 26; 78; 260	↓ no ganho de peso; ↑ consumo de água e dos pesos absoluto e relativo do fígado nos grupos de dose alta; ↑ peso relativo dos rins em ♂ a 78 e 260 mg/Kg/dia	26 mg/kg/dia
Estudo de toxicidade crônica/oncogenicidade (18 meses) em camundongos: estudo 2 ^{a,b}	Oral	0; 16; 64; 65,42 (machos) 0; 23,73; 90,34; 399,22 (fêmeas)	Hipertrofia hepatocelular centrilobular nos ♂ dos grupos de alta e média dose; ↓ no ganho de peso e ↑ de distrofia fibrosa do esterno em ♀ do grupo de dose alta.	16,64 mg/kg/dia

^aEUROPEAN COMMISSION (2000); ^bUSEPA (1998b)

Quadro 3 - Resumo dos efeitos adversos observados nos estudos de toxicidade reprodutiva realizados com o ingrediente ativo alacloro

Estudo/Espécie/Duração	Via	Doses (mg/kg/dia)	Efeitos Adversos	NOEL
Estudo de toxicidade reprodutiva de três gerações em ratos ^{a,b}	Oral	0; 3,0; 10; 30	Descoloração dos rins, nefrite crônica e ↑ do peso absoluto dos rins nos grupos de alta dose; ↓ no peso dos ovários na geração parental e filhotes F3	> 30 mg/kg/dia

^aEUROPEAN COMMISSION (2000); ^bUSEPA (1998b)

Quadro 4 - Resumo dos efeitos adversos observados nos estudos de toxicidade sobre o desenvolvimento embrionário e fetal realizados com o ingrediente ativo alacloro

Estudo/Espécie/Duração	Via	Doses (mg/kg/dia)	Efeitos Adversos	NOEL
Estudo de teratogênese em ratos ^{a,b}	Oral	0; 50; 150; 400	Mortalidade materna na dose alta; ↑ fezes amolecidas e coloração anogenital; ↓ ganho de peso. ↑ reabsorções precoces e tardias e ↑ perdas pós-implantação; ↓ fetos viáveis	150 mg/kg/dia
Estudo de teratogênese em coelhos ^{a,b}	Oral	0; 50; 100; 150	↓ ganho de peso na dose alta	≥150 mg/kg/dia

^aEUROPEAN COMMISSION (2000); ^bUSEPA (1998b)

A escolha do NOEL para o cálculo da IDA ou da MOE deve basear-se em estudos que mimetizem o período de exposição real à determinada substância, conforme preconizado pela EPA (USEPA, 2001b).

Assim, para o cálculo da IDA, foi escolhido o NOEL de 1 mg/kg/dia, a partir do estudo de toxicidade crônica de 1 ano em cães.

Como se estima que as exposições ocupacionais tenham uma duração intermediária, os valores de NOEL dérmico e inalatório foram escolhidos a partir de estudos subcrônicos. Foram apresentados dois estudos de toxicidade subcrônica pela via dérmica. Um deles foi desconsiderado, uma vez que foi feito com um produto formulado à base de alacloro e não foi possível concluir se os efeitos foram decorrentes do ingrediente ativo ou dos componentes da formulação. No outro estudo, a única alteração observada foi um aparente aumento de peso da glândula pituitária, na dose mais alta testada. Como este efeito não foi evidenciado em nenhum outro estudo toxicológico, e talvez não estivesse relacionado à substância teste, optou-se por escolher o estudo de toxicidade subcrônica oral em cães (6 meses). O NOEL desse estudo foi 5 mg/kg/dia, uma vez que na dose imediatamente superior, 25 mg/kg/dia, foram evidenciadas várias alterações relacionadas à toxicidade hepática e também um decréscimo no ganho de peso em animais de ambos os sexos. Assim, para determinar a MOE dérmica, aplicou-se um fator de absorção dérmica de 25%, de acordo com as recomendações do *Guidance on Dermal Absorption*, que indica esse fator para produtos com mais de 5% de ingrediente ativo na formulação (EFSA, 2012).

Para a determinação da MOE inalatória também foi escolhido o NOEL de 5 mg/kg/dia, extrapolado com base nesse mesmo estudo. Como não existem dados disponíveis sobre a absorção inalatória, considerou-se um fator de 100%.

4.3 AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO

4.3.1 Exposição Dietética

A ingestão de resíduos de alacloro nos alimentos consumidos pela população brasileira é apresentada na Tabela 2. A estimativa da ingestão foi feita partir do cálculo da IDMT, utilizando-se os LMRs estabelecidos pela ANVISA

(ANVISA, 2012) e os dados de consumo de alimentos divulgados na POF7 (IBGE, 2011). A IDMT é expressa em mg/pessoa/dia.

Tabela 2 – Ingestão Diária Máxima Teórica (IDMT) de alacloro por pessoa, nos 26 estados brasileiros, no Distrito Federal e no Brasil

Cultura	LMR (mg/kg)	Consumo médio (kg/pessoa/dia)	IDMT de Alacloro* (mg/pessoa/dia)
Acre			
Amendoim	0,05	$6,3 \times 10^{-6}$	$3,2 \times 10^{-7}$
Café	0,05	$9,7 \times 10^{-3}$	$4,9 \times 10^{-4}$
Cana-de-açúcar	0,1	$3,0 \times 10^{-2}$	$3,0 \times 10^{-3}$
Milho	0,2	$8,5 \times 10^{-3}$	$1,7 \times 10^{-3}$
Soja	0,05	$2,0 \times 10^{-4}$	$1,0 \times 10^{-5}$
Total	-	-	$5,2 \times 10^{-3}$
Alagoas			
Amendoim	0,05	$7,4 \times 10^{-5}$	$3,7 \times 10^{-6}$
Café	0,05	$1,4 \times 10^{-2}$	$7,0 \times 10^{-4}$
Cana-de-açúcar	0,1	$2,5 \times 10^{-2}$	$2,5 \times 10^{-3}$
Milho	0,2	$6,2 \times 10^{-2}$	$1,2 \times 10^{-2}$
Soja	0,05	$1,8 \times 10^{-3}$	$9,0 \times 10^{-5}$
Total	-	-	$1,6 \times 10^{-2}$
Amapá			
Amendoim	0,05	$1,3 \times 10^{-5}$	$6,5 \times 10^{-7}$
Café	0,05	$6,2 \times 10^{-3}$	$3,1 \times 10^{-4}$
Cana-de-açúcar	0,1	$2,6 \times 10^{-2}$	$2,6 \times 10^{-3}$
Milho	0,2	$7,9 \times 10^{-4}$	$1,6 \times 10^{-4}$
Total	-	-	$3,1 \times 10^{-3}$
Amazonas			
Amendoim	0,05	$1,6 \times 10^{-4}$	$8,0 \times 10^{-6}$
Café	0,05	$6,9 \times 10^{-3}$	$3,5 \times 10^{-4}$
Cana-de-açúcar	0,1	$2,7 \times 10^{-2}$	$2,7 \times 10^{-3}$
Milho	0,2	$2,5 \times 10^{-3}$	$5,0 \times 10^{-4}$
Soja	0,05	$2,2 \times 10^{-4}$	$1,1 \times 10^{-5}$
Total	-	-	$3,6 \times 10^{-3}$
Bahia			
Amendoim	0,05	$4,2 \times 10^{-4}$	$2,1 \times 10^{-5}$
Café	0,05	$1,4 \times 10^{-2}$	$7,0 \times 10^{-4}$
Cana-de-açúcar	0,1	$3,1 \times 10^{-2}$	$3,1 \times 10^{-3}$
Milho	0,2	$3,7 \times 10^{-2}$	$7,4 \times 10^{-3}$
Soja	0,05	$2,1 \times 10^{-4}$	$1,1 \times 10^{-5}$
Total	-	-	$1,1 \times 10^{-2}$
Ceará			
Amendoim	0,05	$1,6 \times 10^{-4}$	$8,0 \times 10^{-6}$
Café	0,05	$1,0 \times 10^{-2}$	$5,1 \times 10^{-4}$
Cana-de-açúcar	0,1	$2,8 \times 10^{-2}$	$2,8 \times 10^{-3}$
Milho	0,2	$1,5 \times 10^{-2}$	$3,0 \times 10^{-3}$
Soja	0,05	$2,3 \times 10^{-4}$	$1,1 \times 10^{-5}$
Total	-	-	$6,4 \times 10^{-3}$
Distrito Federal			
Amendoim	0,05	$4,5 \times 10^{-5}$	$2,3 \times 10^{-6}$
Café	0,05	$8,3 \times 10^{-3}$	$4,2 \times 10^{-4}$
Cana-de-açúcar	0,1	$2,9 \times 10^{-2}$	$2,9 \times 10^{-3}$
Milho	0,2	$1,0 \times 10^{-2}$	$2,0 \times 10^{-3}$
Soja	0,05	$8,9 \times 10^{-4}$	$4,5 \times 10^{-5}$
Total	-	-	$5,4 \times 10^{-3}$

... Continuação da Tabela 2

Cultura	LMR (mg/kg)	Consumo médio (kg/pessoa/dia)	IDMT de Alacloro* (mg/pessoa/dia)
Espírito Santo			
Amendoim	0,05	$1,9 \times 10^{-4}$	$9,7 \times 10^{-6}$
Café	0,05	$1,1 \times 10^{-2}$	$5,3 \times 10^{-4}$
Cana-de-açúcar	0,1	$3,0 \times 10^{-2}$	$3,0 \times 10^{-3}$
Milho	0,2	$5,8 \times 10^{-3}$	$1,2 \times 10^{-3}$
Soja	0,05	$2,2 \times 10^{-4}$	$1,1 \times 10^{-5}$
Total	-	-	$4,7 \times 10^{-3}$
Goiás			
Amendoim	0,05	$1,0 \times 10^{-4}$	$5,0 \times 10^{-6}$
Café	0,05	$8,0 \times 10^{-3}$	$4,0 \times 10^{-4}$
Cana-de-açúcar	0,1	$2,1 \times 10^{-2}$	$2,1 \times 10^{-3}$
Milho	0,2	$1,1 \times 10^{-2}$	$2,2 \times 10^{-3}$
Soja	0,05	$4,2 \times 10^{-4}$	$2,1 \times 10^{-5}$
Total	-	-	$4,8 \times 10^{-3}$
Maranhão			
Amendoim	0,05	$1,4 \times 10^{-5}$	$7,1 \times 10^{-7}$
Café	0,05	$7,3 \times 10^{-3}$	$3,6 \times 10^{-4}$
Cana-de-açúcar	0,1	$2,0 \times 10^{-2}$	$2,0 \times 10^{-3}$
Milho	0,2	$3,6 \times 10^{-2}$	$7,1 \times 10^{-3}$
Soja	0,05	$1,2 \times 10^{-4}$	$5,8 \times 10^{-6}$
Total	-	-	$9,5 \times 10^{-3}$
Mato Grosso			
Amendoim	0,05	$1,8 \times 10^{-4}$	$9,2 \times 10^{-6}$
Café	0,05	$7,9 \times 10^{-3}$	$3,9 \times 10^{-4}$
Cana-de-açúcar	0,1	$2,5 \times 10^{-2}$	$2,5 \times 10^{-3}$
Milho	0,2	$4,7 \times 10^{-3}$	$9,4 \times 10^{-4}$
Soja	0,05	$2,5 \times 10^{-4}$	$1,3 \times 10^{-5}$
Total	-	-	$3,8 \times 10^{-3}$
Mato Grosso do Sul			
Amendoim	0,05	$3,4 \times 10^{-4}$	$1,7 \times 10^{-5}$
Café	0,05	$7,4 \times 10^{-3}$	$3,7 \times 10^{-4}$
Cana-de-açúcar	0,1	$2,7 \times 10^{-2}$	$2,7 \times 10^{-3}$
Milho	0,2	$2,8 \times 10^{-3}$	$5,6 \times 10^{-4}$
Soja	0,05	$2,6 \times 10^{-4}$	$1,3 \times 10^{-5}$
Total	-	-	$3,6 \times 10^{-3}$
Minas Gerais			
Amendoim	0,05	$1,5 \times 10^{-4}$	$7,7 \times 10^{-6}$
Café	0,05	$1,2 \times 10^{-2}$	$6,0 \times 10^{-4}$
Cana-de-açúcar	0,1	$2,8 \times 10^{-2}$	$2,8 \times 10^{-3}$
Milho	0,2	$6,7 \times 10^{-3}$	$1,3 \times 10^{-3}$
Soja	0,05	$4,8 \times 10^{-4}$	$2,4 \times 10^{-5}$
Total	-	-	$4,7 \times 10^{-3}$
Pará			
Amendoim	0,05	$4,1 \times 10^{-5}$	$2,1 \times 10^{-6}$
Café	0,05	$9,4 \times 10^{-3}$	$4,7 \times 10^{-4}$
Cana-de-açúcar	0,1	$2,6 \times 10^{-2}$	$2,6 \times 10^{-3}$
Milho	0,2	$8,8 \times 10^{-3}$	$1,8 \times 10^{-3}$
Soja	0,05	$4,2 \times 10^{-4}$	$2,1 \times 10^{-5}$
Total	-	-	$4,9 \times 10^{-3}$

... Continuação da Tabela 2

Cultura	LMR (mg/kg)	Consumo médio (kg/pessoa/dia)	IDMT de Alacloro* (mg/pessoa/dia)
Paraíba			
Amendoim	0,05	$1,8 \times 10^{-4}$	$9,0 \times 10^{-6}$
Café	0,05	$1,3 \times 10^{-2}$	$6,4 \times 10^{-4}$
Cana-de-açúcar	0,1	$2,8 \times 10^{-2}$	$2,8 \times 10^{-3}$
Milho	0,2	$7,0 \times 10^{-2}$	$1,4 \times 10^{-2}$
Soja	0,05	$2,9 \times 10^{-4}$	$1,4 \times 10^{-5}$
Total	-	-	$1,7 \times 10^{-2}$
Paraná			
Amendoim	0,05	$2,9 \times 10^{-4}$	$1,4 \times 10^{-5}$
Café	0,05	$1,1 \times 10^{-2}$	$5,4 \times 10^{-4}$
Cana-de-açúcar	0,1	$2,6 \times 10^{-2}$	$2,6 \times 10^{-3}$
Milho	0,2	$4,9 \times 10^{-3}$	$9,8 \times 10^{-4}$
Soja	0,05	$2,7 \times 10^{-4}$	$1,3 \times 10^{-5}$
Total	-	-	$4,2 \times 10^{-3}$
Pernambuco			
Amendoim	0,05	$1,7 \times 10^{-4}$	$8,6 \times 10^{-6}$
Café	0,05	$1,3 \times 10^{-2}$	$6,3 \times 10^{-4}$
Cana-de-açúcar	0,1	$3,5 \times 10^{-2}$	$3,5 \times 10^{-3}$
Milho	0,2	$6,7 \times 10^{-2}$	$1,3 \times 10^{-2}$
Soja	0,05	$5,4 \times 10^{-4}$	$2,7 \times 10^{-5}$
Total	-	-	$1,7 \times 10^{-2}$
Piauí			
Amendoim	0,05	$1,9 \times 10^{-5}$	$9,7 \times 10^{-7}$
Café	0,05	$9,1 \times 10^{-3}$	$4,6 \times 10^{-4}$
Cana-de-açúcar	0,1	$2,8 \times 10^{-2}$	$2,8 \times 10^{-3}$
Milho	0,2	$8,6 \times 10^{-2}$	$1,7 \times 10^{-2}$
Soja	0,05	$6,3 \times 10^{-5}$	$3,2 \times 10^{-6}$
Total	-	-	$2,0 \times 10^{-2}$
Rio de Janeiro			
Amendoim	0,05	$1,3 \times 10^{-4}$	$6,3 \times 10^{-6}$
Café	0,05	$1,0 \times 10^{-2}$	$5,2 \times 10^{-4}$
Cana-de-açúcar	0,1	$3,9 \times 10^{-2}$	$3,9 \times 10^{-3}$
Milho	0,2	$2,2 \times 10^{-3}$	$4,5 \times 10^{-4}$
Soja	0,05	$9,7 \times 10^{-4}$	$4,8 \times 10^{-5}$
Total	-	-	$4,9 \times 10^{-3}$
Rio Grande do Norte			
Amendoim	0,05	$1,0 \times 10^{-4}$	$5,2 \times 10^{-6}$
Café	0,05	$9,6 \times 10^{-3}$	$4,8 \times 10^{-4}$
Cana-de-açúcar	0,1	$3,1 \times 10^{-2}$	$3,1 \times 10^{-3}$
Milho	0,2	$4,7 \times 10^{-2}$	$9,4 \times 10^{-3}$
Soja	0,05	$1,7 \times 10^{-4}$	$8,4 \times 10^{-6}$
Total	-	-	$1,3 \times 10^{-2}$
Rio Grande do Sul			
Amendoim	0,05	$2,7 \times 10^{-4}$	$1,3 \times 10^{-5}$
Café	0,05	$8,4 \times 10^{-3}$	$4,2 \times 10^{-4}$
Cana-de-açúcar	0,1	$3,0 \times 10^{-2}$	$3,0 \times 10^{-3}$
Milho	0,2	$4,4 \times 10^{-3}$	$8,8 \times 10^{-4}$
Soja	0,05	$6,6 \times 10^{-5}$	$3,3 \times 10^{-6}$
Total	-	-	$4,3 \times 10^{-3}$

... Continuação da Tabela 2

Cultura	LMR (mg/kg)	Consumo médio (kg/pessoa/dia)	IDMT de Alacloro* (mg/pessoa/dia)
Rondônia			
Amendoim	0,05	$9,5 \times 10^{-5}$	$4,8 \times 10^{-6}$
Café	0,05	$1,0 \times 10^{-2}$	$5,1 \times 10^{-4}$
Cana-de-açúcar	0,1	$2,7 \times 10^{-2}$	$2,7 \times 10^{-3}$
Milho	0,2	$3,1 \times 10^{-3}$	$6,2 \times 10^{-4}$
Soja	0,05	$1,9 \times 10^{-4}$	$9,4 \times 10^{-6}$
Total	-	-	$3,8 \times 10^{-3}$
Roraima			
Amendoim	0,05	$4,3 \times 10^{-5}$	$2,2 \times 10^{-6}$
Café	0,05	$6,6 \times 10^{-3}$	$3,3 \times 10^{-4}$
Cana-de-açúcar	0,1	$2,5 \times 10^{-2}$	$2,5 \times 10^{-3}$
Milho	0,2	$2,0 \times 10^{-2}$	$4,0 \times 10^{-3}$
Soja	0,05	$1,0 \times 10^{-4}$	$5,0 \times 10^{-6}$
Total	-	-	$6,8 \times 10^{-3}$
Santa Catarina			
Amendoim	0,05	$1,9 \times 10^{-4}$	$9,3 \times 10^{-6}$
Café	0,05	$9,9 \times 10^{-3}$	$5,0 \times 10^{-4}$
Cana-de-açúcar	0,1	$2,8 \times 10^{-2}$	$2,8 \times 10^{-3}$
Milho	0,2	$7,0 \times 10^{-3}$	$1,4 \times 10^{-3}$
Soja	0,05	$4,0 \times 10^{-4}$	$2,0 \times 10^{-5}$
Total	-	-	$4,8 \times 10^{-3}$
Sergipe			
Amendoim	0,05	$3,0 \times 10^{-4}$	$1,5 \times 10^{-5}$
Café	0,05	$1,2 \times 10^{-2}$	$6,2 \times 10^{-4}$
Cana-de-açúcar	0,1	$2,9 \times 10^{-2}$	$2,9 \times 10^{-3}$
Milho	0,2	$1,3 \times 10^{-1}$	$2,7 \times 10^{-2}$
Soja	0,05	$9,1 \times 10^{-5}$	$4,6 \times 10^{-6}$
Total	-	-	$3,0 \times 10^{-2}$
São Paulo			
Amendoim	0,05	$3,5 \times 10^{-4}$	$1,8 \times 10^{-5}$
Café	0,05	$8,4 \times 10^{-3}$	$4,2 \times 10^{-4}$
Cana-de-açúcar	0,1	$2,7 \times 10^{-2}$	$2,7 \times 10^{-3}$
Milho	0,2	$3,4 \times 10^{-3}$	$6,8 \times 10^{-4}$
Soja	0,05	$7,0 \times 10^{-4}$	$3,5 \times 10^{-5}$
Total	-	-	$3,8 \times 10^{-3}$
Tocantins			
Amendoim	0,05	$8,2 \times 10^{-5}$	$4,1 \times 10^{-6}$
Café	0,05	$8,1 \times 10^{-3}$	$4,1 \times 10^{-4}$
Cana-de-açúcar	0,1	$2,4 \times 10^{-2}$	$2,4 \times 10^{-3}$
Milho	0,2	$2,0 \times 10^{-2}$	$4,0 \times 10^{-3}$
Soja	0,05	$1,6 \times 10^{-4}$	$8,1 \times 10^{-6}$
Total	-	-	$6,8 \times 10^{-3}$
Brasil			
Amendoim	0,05	$2,2 \times 10^{-4}$	$1,1 \times 10^{-5}$
Café	0,05	$1,0 \times 10^{-2}$	$5,0 \times 10^{-4}$
Cana-de-açúcar	0,1	$2,9 \times 10^{-2}$	$2,9 \times 10^{-3}$
Milho	0,2	$1,7 \times 10^{-2}$	$3,4 \times 10^{-3}$
Soja	0,05	$4,4 \times 10^{-4}$	$2,2 \times 10^{-5}$
Total	-	-	$6,8 \times 10^{-3}$

A ingestão de resíduos de alacloro foi calculada apenas para as culturas de amendoim, café, cana-de-açúcar, milho e soja, uma vez que não houve relato de consumo de óleo de algodão e óleo de girassol na POF7.

O Quadro 5 apresenta os alimentos relatados na POF7, considerados no consumo das culturas avaliadas para o risco dietético decorrente da ingestão de resíduos de alacloro nestes alimentos.

Quadro 5 - Alimentos relatados na POF7 relacionados às culturas de amendoim, café, cana- e-açúcar, milho e soja.

Cultura	Alimentos Relatados na POF 7
Amendoim	Amendoim achocolatado, Amendoim amanteigado, Amendoim amanteigado <i>diet</i> , Amendoim apimentado, Amendoim caramelizado, Amendoim cozido, Amendoim em grão <i>in natura</i> , Amendoim moído, Doce de amendoim, Doce de amendoim <i>Diet</i> , Paçoca, Paçoca <i>diet</i> , Paçoquinha de amendoim, Pasta de amendoim, Pé-de-moleque, Torrão de amendoim, Torrone
Café	Café, Café <i>capuccino</i> solúvel <i>diet</i> , Café <i>capuccino</i> solúvel <i>light</i> , Café com farinha, Café com leite, Café da manhã, Café solúvel <i>capuccino</i> , Café tipo <i>capuccino</i> , Café tipo expresso, Nescafé
Cana-de-açúcar	Açaí com granola, Açúcar, Açúcar <i>light</i> , Açúcar mascavo, Aguardente, Alfenim de cana, Ambrosia, Amendoim achocolatado, Arroz doce, Bala, Barra de cereais, Barra de cereais doce, Batida (rapadura), Bebida achocolatada, Biscoito não específico, Biscoito recheado, Bisnaguinha, Bolo de aipim, Bolo de banana, Bolo de cara, Bolo de cenoura, Bolo de chocolate, Bolo de coco, Bolo de laranja, Bolo de macaxeira, Bolo de tapioca, Bolo de trigo, Bomba de qualquer tipo, Brevidade, Brigadeiro, Brioche, Broa, Caçarola italiana, Café, Café com leite, Café da manhã, Café solúvel <i>capuccino</i> , Café <i>capuccino</i> , Café tipo expresso, Caipirinha, Cajuína, Caldo de cana, Cana-de-açúcar, Canjica, Canjiquinha de milho em grão, Caramelo (bala), Cereal matinal de milho em flocos, Cheesburger, Chesse egg, Cheese tudo, Chocolate, Chocolate em pó de qualquer marca, Chocomilk, Churro, Cocada, Creme de arroz, Crepe, Croissant, Croquinhos de arroz, Curau, Demerara, Doce de amendoim, Fanta laranja tradicional, Fanta uva tradicional, Farinha láctea, Filhos (bolinhos de farinha de trigo e ovos), Flocos de cereais, Garapa, Goiabada, Granola, Grustoli (bolinho doce), Guaraná tradicional, Ioio creme (chocolate em creme), Leite achocolatado, Maria maluca (bolacha doce), Mariola, Melado, Mingau (fubá, aveia, farinha, etc), Mingau de arroz, Mingau de milho, Mungunza, Ovo de Páscoa, Paçoca, Paçoca <i>diet</i> , Paçoquinha de amendoim, Pamonha, Pão com manteiga, Pão com margarina, Pão com ovo, Pão de forma industrializado de

	qualquer marca, Pão de hambúrguer, Pão de mel, Pão de milho, Pão de sal...
--	--

... Continuação do Quadro 5

Cultura	Alimentos Relatados
Cana-de-açúcar	... Pão doce, Pão integral, Pão não especificado, Pé de moleque, Pessegada, Pizza, Quebra queixo, Rabanada, Refresco de caju, Refresco de laranja, Refresco de limão, Refresco de maracujá, Refrigerante de guaraná tradicional, Rocambole, Rosca doce, Rosca recheada, Rosquinha doce, Rosquinha recheada de qualquer sabor, Salada de frutas, Sanduíche de mortadela, Sanduíche de presunto, Sanduíche de queijo minas, Sanduíche de queijo prato, Sanduíche de queijo prato com prsunto, Sanduíche de salame, Sanduíche natural, Schimier de cana, Sequilho, Sonho, Suco de abacaxi, Suco de abacaxi orgânico, Suco de acerola, Suco de acerola orgânico, Suco de beterraba, Suco de clorofila, Suco de cupuaçu, Suco de goiaba, Suco de goiaba orgânico, Suco de laranja, Suco de laranja, cenoura e beterraba, Suco de laranja, cenoura e beterraba orgânico, Suco de laranja com banana, Suco de laranja e beterraba, Suco de laranja e cenoura, Suco de laranja orgânico, Suco de mamão, Suco de manga, Suco de manga orgânico, Suco de maracujá, Suco de maracujá orgânico, Suco de melão, Suco de morango, Suco de morango orgânico, Sucrilhos de milho, Sukita tradicional, Tareco, Toddynho, Tomate seco, Torrada de qualquer pão, Torrone, Tortas doce de qualquer sabor, Vitamina, Vitamina de abacate, Vitamina de banana, Vitamina de banana com aveia, Vitamina de maçã, Vitamina de mamão, Vitamina de morango, Waffer (biscoito)
Milho	Amido de milho, Angu a baiana, Angu de milho, Angu frito, Angusor de milho, Arrozina, Bolo de milho, Broa, Canjica, Canjiquinha de milho em grão, Cereal matinal de milho em flocos, Creme de milho, Cremogema, Curau, Cuscuz, Cuscuz paulista, farinha de milho, Fubá de milho, Milho cozido, Milho em grão, Milho moído, Milho verde com ervilha em conserva, Milho verde em conserva, Mingau de milho, Mungunza, Pamonha, Pão de milho, Pipoca doce ou salgada, Pipoca <i>light</i> , Polenta, Puba de fubá, Puba de milho, Quirera não especificada, Sucrilhos de milho, Sucrilhos <i>light</i> , Sucrilhos de mlho <i>light</i> , Tortas doces de qualquer sabor, Tortas doces de qualquer sabor <i>diet</i> , Tortas doce de qualquer sabor <i>light</i> , Vitamilho, Xerem de milho
Soja	Ades <i>light</i> , Ades original, Bife vegetal, Carne de soja, Fibra de soja, Leite de soja com sabor, Leite de soja com sabor <i>light</i> , Leite de soja em pó, Leite de soja em pó <i>light</i> , Molho de soja, Molho de soja <i>light</i> , Óleo de soja, Pasta de soja, Proteína de soja, Proteína de soja orgânica, Shoyo, Soja em grão, Tofú

4.3.2 Exposição Ocupacional

Conforme pode ser constatado na Tabela 3, a identificação dos cenários de exposição ocupacional dos trabalhadores rurais brasileiros foi feita a partir da leitura das recomendações de uso dos produtos formulados à base de alacloro, encontradas nas bulas. A consulta às bulas foi realizada no AGROFIT (MAPA, 2012).

Tabela 3 – Recomendações de uso dos produtos formulados à base de alacloro registrados no Brasil

Produto	Titular de Registro (Nº do Registro)	Composição (g de i.a./L)	Classe toxicológica	Tipo de Formulação	Cultura	Dose máxima p.c./ha	Volume máximo de calda (L/ha)	Dose máxima de aplicação (kg i.a./ha)*	Equipamento de aplicação
Agimix	Milenia Agrosciências S.A. (Nº 538804)	260 (alacloro) 260 (atrazina)	II Altamente Tóxico	SC	Milho	8 L	400 (terrestre) 40 (aérea)	2,08	Pulverizador motorizado / Aplicação aérea
Alaclor + Atrazina SC Nortox	Nortox S.A. (Nº 11601)	240 (alacloro) 250 (atrazina)	I Extremamente Tóxico	SC	Cana-de-açúcar	8 L	300	1,92	Pulverizador costal ou manual ou motorizado
					Milho	7 L		1,68	
Alaclor Nortox	Nortox S.A. (Nº 1038601)	480	II Altamente Tóxico	EC	Algodão	7 L	400	3,36	Pulverizador motorizado
					Ameiwoim				
					Café				
					Cana-de-açúcar				
					Milho				
Soja									
Alanex 480 EC	Milenia Agrosciências S.A. (Nº 6701)	480	III Medianamente Tóxico	EC	Soja	7 L	400	3,36	Pulverizador costal ou motorizado
Alazine 500 SC	Milenia Agrosciências S.A. (Nº 7600)	250 (alacloro) 250 (atrazina)	III Medianamente Tóxico	SC	Milho	8 L	400	2,0	Pulverizador costal ou motorizado
Boxer	Monsanto do Brasil Ltda. (Nº 1898701)	300 (alacloro) 180 (atrazina)	I Extremamente Tóxico	SC	Cana-de-açúcar	9 L	600	2,7	Pulverizador Costal ou manual ou motorizado
					Milho				

Continuação da Tabela 3

Produto	Titular de Registro (Nº do Registro)	Composição (g de i.a./L)	Classe toxicológica	Tipo de Formulação	Cultura	Dose máxima p.c./ha	Volume máximo de calda (L/ha)	Dose máxima de aplicação (kg i.a./ha)*	Equipamento de aplicação
Laço EC	Monsanto do Brasil Ltda. (Nº 2258701)	480	I Extremamente Tóxico	EC	Algodão	7 L	400	3,36	Pulverizador tratorizado
					Ameiwoim				
					Café				
					Can-de-açúcar				
					Girassol				
					Milho				
Soja									
Lance	Milena Agrosciências S.A. (Nº 1768605)	400 (alacoloro) 300 (trifluralina)	I Extremamente Tóxico	EC	Algodão	7 L	Não informado	2,8	Pulverizador tratorizado

Fonte: AGROFIT (MAPA, 2012).

Legenda: g = gramas; i.a. = ingrediente ativo; L = litros; p.c. = produto comercial; ha = hectare; SC = Suspensão Concentrada; EC = Concentrado Emulsionável.

*Alguns produtos apresentam outro ingrediente ativo, além do alacoloro. Nesta tabela, o termo kg i.a./ha refere-se apenas à quantidade de alacoloro.

A partir dessas informações, foram identificados nove cenários de exposição ocupacional do PHED:

- 1) Cenário 3: abrir embalagem, misturar e abastecer líquidos em sistema aberto (para aplicação tratorizada com barra de pulverização);
- 2) Cenário 3: abrir embalagem, misturar e abastecer líquidos em sistema aberto (para aplicação aérea na cultura de milho);
- 3) Cenário 7: aplicação aérea-asa fixa de formulações líquidas/cabine fechada (cultura de milho);
- 4) Cenário 13: aplicação tratorizada com barra de pulverização/cabine aberta;
- 5) Cenário 14: aplicação tratorizada com barra de pulverização/cabine fechada;
- 6) Cenário 20: aplicação por pulverização costal (nas culturas de cana-de-açúcar, milho e soja);
- 7) Cenário 28: mistura e abastecimento de líquidos em sistema aberto e aplicação com barra de pulverização/cabine aberta;
- 8) Cenário 29: mistura e abastecimento de líquidos em sistema aberto e aplicação com barra de pulverização/cabine fechada;
- 9) Cenário 34: mistura, abastecimento e aplicação de líquidos por pulverização costal.

A partir dos cenários identificados, as unidades de exposição dérmica e inalatória foram retiradas do PHED. Uma vez que o manual diz que não é aconselhável estimar a exposição ocupacional a partir de unidades de exposição de baixa confiabilidade, os cenários 29 e 34 foram excluídos, assim como alguns subcenários dos cenários 7 e 14. Essa baixa confiabilidade deve-se a um número limitado de repetições dos estudos que geraram as unidades de exposição para os subcenários “com vestimenta de proteção simples, com luvas” para o cenário 7; “sem vestimenta de proteção” e “com vestimenta de proteção simples, com luvas” para o cenário 14; “sem vestimenta de proteção” e “com vestimenta de proteção simples, sem luvas” para o cenário 29; e “sem vestimenta de proteção”, “com vestimenta de proteção simples, sem luvas” e “com vestimenta de proteção simples, com luvas” para o cenário 34 (USEPA, 1998a).

A dose máxima aplicada de cada produto formulado à base de alacloro foi retirada das informações constantes no AGROFIT (MAPA, 2012), conforme a Tabela

3. Entretanto, essa dose foi convertida de kg i.a./ha para lb i.a./A, tendo em vista que as unidades de exposição dérmica e inalatória do PHED estão descritas nesta unidade. A dose máxima aplicada do ingrediente ativo alacloro, em lb i.a./A, de acordo com a cultura e a modalidade de aplicação, pode ser consultada na Tabela 4.

Tabela 4 – Dose máxima de aplicação de alacloro, em lb i.a./A, de acordo com a cultura e a modalidade de aplicação

Cultura	Produto	Modalidade de Aplicação	Dose Máxima de Aplicação (kg i.a./ha)*	Dose Máxima de Aplicação (lb i.a./A)**
Algodão	Laço EC	Tratorizada	3,36	2,99
Amendoim	Laço EC	Tratorizada	3,36	2,99
Café	Laço EC	Tratorizada	3,36	2,99
Cana-de-açúcar	Boxer	Costal	2,70	2,40
	Laço EC	Tratorizada	3,36	2,99
Girassol	Laço EC	Tratorizada	3,36	2,99
Milho	Agimix	Aérea	2,08	1,85
	Boxer	Costal	2,70	2,40
	Laço EC	Tratorizada	3,36	2,99
Soja	Alanex 480 EC	Costal	3,36	2,99
	Laço EC	Tratorizada	3,36	2,99

Legenda: lb = libra; A = acre; 1kg = 2,20 lb; 1 ha = 2,47 A

*Alguns produtos apresentam outro ingrediente ativo, além do alacloro. Nesta tabela, o termo Kg i.a./ha refere-se apenas à quantidade de alacloro.

**Alguns produtos apresentam outro ingrediente ativo, além do alacloro. Nesta tabela, o termo lb i.a./A refere-se apenas à quantidade de alacloro.

Na Tabela 5, são observados os valores de área máxima tratada por dia, de acordo com os documentos “Cenários da Tecnologia de Aplicação de Agrotóxicos na Agricultura Brasileira” (SANTOS, 2010), “Valores padrão para acres tratados diariamente na agricultura” (USEPA, 2001a) e Consulta Pública N° 2 da ANVISA (ANVISA, 2011), conforme já detalhado no item 3.3.2.

Tabela 5 – Valores máximos de área tratada por dia, de acordo com a cultura e o tipo de aplicação

Cenário de exposição	Equipamento de Aplicação	Cultura	Área Máxima Tratada (ha/dia)	Áreas Mínima e Máxima Tratada (A/dia)
Mistura, abastecimento e aplicação de líquidos	Tratorizado com Barra de Pulverização (Cabine aberta/Cabine fechada)	Algodão	25 ^(a)	61,75
		Amendoim	-	200 ^(b)
		Café	80 ^(a)	197,6
		Cana-de-açúcar	250 ^(a)	617,5
		Girassol	-	200 ^(b)
		Milho	300 ^(a)	741
		Soja	400 ^(a)	988
Mistura, abastecimento e aplicação de líquidos	Aérea/asa fixa	Milho	-	1200 ^(b)
Aplicação de líquidos por pulverização costal	Pulverizador Costal	Cana-de-açúcar	4 ^(c)	9,88
		Milho		
		Soja		
Aplicação aérea de líquidos	Aeronave	Milho	-	1200 ^(d)

Legenda: ha = hectare; A = acre.

(a) Fonte: Santos, 2010

(b) Fonte: USEPA, 2001a. Faixa superior para culturas com grandes áreas, incluindo, mas não se limitando a culturas como algodão, milho, trigo, alfafa, arroz e soja.

(c) Fonte: ANVISA, 2011

(d) Fonte: USEPA, 2001a. Faixa superior para culturas com grandes áreas, incluindo, mas não se limitando a culturas como algodão, milho, trigo, alfafa, arroz e soja. Baseado nos dados de aplicação do PHED normalizados para 8 h por dia e padrões de uso nas culturas.

A partir dos cenários identificados e das demais informações descritas acima, o cálculo das exposições diárias dérmica e inalatória foi feito pelas fórmulas mencionadas no item 3.3.2 e aqui reapresentadas:

Exposição Diária Dérmica (EDD)=

$$\frac{\text{Unidade de exposição PHED} \times \text{Dose máxima aplicada} \times \text{Área máxima tratada} \times \% \text{ Absorção dérmica}^*}{60 \text{ ou } 70 \text{ kg de peso corpóreo}^{**}}$$

*Não multiplicar a absorção dérmica se o cálculo do MOE for baseado em um estudo dérmico

** O peso de 60 kg é utilizado quando houver preocupação de toxicidade do desenvolvimento embrionário e fetal. Caso contrário, deve-se utilizar o peso corpóreo de 70 kg.

Exposição Diária Inalatória (EDI)=

$$\frac{\text{Unidade de exposição PHED} \times \text{Dose máxima aplicada} \times \text{Área máxima tratada} \times \% \text{ Absorção inalatória}}{60 \text{ ou } 70 \text{ kg de peso corpóreo}^*}$$

*O peso de 60 kg é utilizado quando houver preocupação de toxicidade do desenvolvimento embrionário e fetal. Caso contrário, deve-se utilizar o peso corpóreo de 70 kg.

Tendo em vista, que o NOEL selecionado para o cálculo da MOE foi proveniente de um estudo realizado pela via oral, um fator de absorção dérmica de 25% foi utilizado para o cálculo da DDD.

Os resultados das avaliações podem ser encontrados nas Tabelas 6 a 12.

Tabela 6 – Estimativa das exposições dérmica e inalatória ao alacloro na cultura de Algodão.

Cenários (1)	Subcenários (1) (Utilização de Vestimenta de Proteção)	Unidade de Exposição Dérmica (1) (mg/lb i.a.)	Unidade de Exposição Inalatória (1) (mg/lb i.a.)	Dose Máxima de Aplicação (2) (lb i.a./A)	Área Diária Tratada (3) (A/dia)	Peso Corpóreo (4) (kg)	Dose Diária Dérmica (5) (mg i.a./kg/dia)	Dose Diária Inalatória (6) (mg i.a./kg/dia)
Abrir embalagem, misturar e abastecer líquidos em sistema aberto (Cenário 3 do PHED) para aplicação com barra de pulverização	Sem vestimenta de proteção	3,100	0,00120	2,99	61,75	70	2,04	0,003
	Com vestimenta simples, sem luvas	2,900					1,91	
	Com vestimenta simples, com luvas	0,023					0,02	
Aplicação tratorizada com barra de pulverização/cabin e aberta (Cenário 13 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	0,046	0,00074	2,99	61,75	70	0,03	0,002
	Com vestimenta simples, sem luvas	0,014					0,01	
	Com vestimenta simples, com luvas	0,014					0,01	
Aplicação tratorizada com barra de pulverização/cabin e fechada (Cenário 14 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	-	0,00043	2,99	61,75	70	-	0,0001
	Com vestimenta simples, sem luvas	0,005					0,003	
	Com vestimenta simples, com luvas	-					-	
Mistura e abastecimento de líquidos em sistema aberto e aplicação com barra de pulverização/cabin e aberta (Cenário 28 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	0,880	0,00130	2,99	61,75	70	0,58	0,003
	Com vestimenta simples, sem luvas	0,370					0,24	
	Com vestimenta simples, com luvas	0,057					0,04	

(1) USEPA (1998a); (2) Dose máxima recomendada na bula dos produtos formulados para cada tipo de aplicação (MAPA, 2012); (3) Área tratada/dia: aplicação tratorizada (SANTOS, 2010); (4) O peso corpóreo adotado foi 70 kg, uma vez que não há preocupação de toxicidade do desenvolvimento (USEPA, 1998a); (5) Dose Diária Dérmica (DDD) = (Unidade de Exposição Dérmica x Dose Máxima de Aplicação x Área Máxima Tratada x Fator de Absorção Dérmica de 25%)/Peso Corpóreo; (6) Dose Diária Inalatória (DDI) = (Unidade de Exposição Inalatória x Dose Máxima de Aplicação x Área Máxima Tratada x Fator de Absorção de 100%)/Peso Corpóreo.

Tabela 7 – Estimativa das exposições dérmica e inalatória ao alacloro na cultura de Amendoim.

Cenários (1)	Subcenários (1) (Utilização de Vestimenta de Proteção)	Unidade de Exposição Dérmica (1) (mg/lb i.a.)	Unidade de Exposição Inalatória (1) (mg/lb i.a.)	Dose Máxima de Aplicação (2) (lb i.a./A)	Área Diária Tratada (3) (A/dia)	Peso Corpóreo (4) (kg)	Dose Diária Dérmica (5) (mg i.a./kg/dia)	Dose Diária Inalatória (6) (mg i.a./kg/dia)
I Abrir embalagem, misturar e abastecer líquidos em sistema aberto (Cenário 3 do PHED) para aplicação com barra de pulverização	Sem vestimenta de proteção	3,100	0,00 120	2,99	200	70	6,62	0,010
	Com vestimenta simples, sem luvas	2,900					6,19	
	Com vestimenta simples, com luvas	0,023					0,05	
Aplicação tratorizada com barra de pulverização/cabine aberta (Cenário 13 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	0,046	0,00 074	2,99	200	70	0,10	0,006
	Com vestimenta simples, sem luvas	0,014					0,03	
	Com vestimenta simples, com luvas	0,014					0,03	
Aplicação tratorizada com barra de pulverização/cabine fechada (Cenário 14 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	-	0,00 0043	2,99	200	70	-	0,0004
	Com vestimenta simples, sem luvas	0,005					0,01	
	Com vestimenta simples, com luvas	-					-	
Mistura e abastecimento de líquidos em sistema aberto e aplicação com barra de pulverização/cabine aberta (Cenário 28 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	0,880	0,00 130	2,99	200	70	1,88	0,011
	Com vestimenta simples, sem luvas	0,370					0,79	
	Com vestimenta simples, com luvas	0,057					0,12	

(1) USEPA (1998a); (2) Dose máxima recomendada na bula dos produtos formulados para cada tipo de aplicação (MAPA, 2012); (3) Área tratada/dia: aplicação tratorizada (USEPA, 2001a); (4) O peso corpóreo adotado foi 70 kg, uma vez que não há preocupação de toxicidade do desenvolvimento (USEPA, 1998a); (5) Dose Diária Dérmica (DDD) = (Unidade de Exposição Dérmica x Dose Máxima de Aplicação x Área Máxima Tratada x Fator de Absorção Dérmica de 25%)/Peso Corpóreo; (6) Dose Diária Inalatória (DDI) = (Unidade de Exposição Inalatória x Dose Máxima de Aplicação x Área Máxima Tratada x Fator de Absorção de 100%)/Peso Corpóreo.

Tabela 8 – Estimativa das exposições dérmica e inalatória ao alacloro na cultura do Café.

Cenários (1)	Subcenários (1) (Utilização de Vestimenta de Proteção)	Unidade e de Exposição Dérmica (1) (mg/lb i.a.)	Unidade de Exposição Inalatória (1) (mg/lb i.a.)	Dose Máxima de Aplicação (2) (lb i.a./A)	Área Diária Tratada (3) (A/dia)	Peso Corpóreo (4) (kg)	Dose Diária Dérmica (5) (mg i.a./kg/dia)	Dose Diária Inalatória (6) (mg i.a./kg/dia)
Abrir embalagem, misturar e abastecer líquidos em sistema aberto (Cenário 3 do PHED) para aplicação com barra de pulverização	Sem vestimenta de proteção	3,100	0,00120	2,99	197,6	70	6,54	0,010
	Com vestimenta simples, sem luvas	2,900					6,12	
	Com vestimenta simples, com luvas	0,023					0,05	
Aplicação tratorizada com barra de pulverização/cabine aberta (Cenário 13 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	0,046	0,00074	2,99	197,6	70	0,10	0,006
	Com vestimenta simples, sem luvas	0,014					0,03	
	Com vestimenta simples, com luvas	0,014					0,03	
Aplicação tratorizada com barra de pulverização/cabine fechada (Cenário 14 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	-	0,000043	2,99	197,6	70	-	0,0004
	Com vestimenta simples, sem luvas	0,005					0,01	
	Com vestimenta simples, com luvas	-					-	
Mistura e abastecimento de líquidos em sistema aberto e aplicação com barra de pulverização/cabine aberta (Cenário 28 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	0,880	0,00130	2,99	197,6	70	1,86	0,011
	Com vestimenta simples, sem luvas	0,370					0,78	
	Com vestimenta simples, com luvas	0,057					0,12	

(1) USEPA (1998a); (2) Dose máxima recomendada na bula dos produtos formulados para cada tipo de aplicação (MAPA, 2012); (3) Área tratada/dia: aplicação tratorizada (SANTOS, 2010); (4) O peso corpóreo adotado foi 70 kg, uma vez que não há preocupação de toxicidade do desenvolvimento (USEPA, 1998a); (5) Dose Diária Dérmica (DDD) = (Unidade de Exposição Dérmica x Dose Máxima de Aplicação x Área Máxima Tratada x Fator de Absorção Dérmica de 25%)/Peso Corpóreo; (6) Dose Diária Inalatória (DDI) = (Unidade de Exposição Inalatória x Dose Máxima de Aplicação x Área Máxima Tratada x Fator de Absorção de 100%)/Peso Corpóreo.

Tabela 9 – Estimativa das exposições dérmica e inalatória ao alacloro na cultura da Cana-de-açúcar.

Cenários (1)	Subcenários (1) (Utilização de Vestimenta de Proteção)	Unidade de Exposição Dérmica (1) (mg/lb i.a.)	Unidade de Exposição Inalatória (1) (mg/lb i.a.)	Dose Máxima de Aplicação (2) (lb i.a./A)	Área Diária Tratada (3) (A/dia)	Peso Corpóreo (4) (kg)	Dose Diária Dérmica (5) (mg i.a./kg/dia)	Dose Diária Inalatória (6) (mg i.a./kg/dia)
Abrir embalagem, misturar e abastecer líquidos em sistema aberto (Cenário 3 do PHED) para aplicação com barra de pulverização	Sem vestimenta de proteção	3,100	0,00120	2,99	617,5	70	20,44	0,032
	Com vestimenta simples, sem luvas	2,900					19,12	
	Com vestimenta simples, com luvas	0,023					0,15	
Aplicação tratorizada com barra de pulverização/cabine aberta (Cenário 13 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	0,046	0,00074	2,99	617,5	70	0,30	0,020
	Com vestimenta simples, sem luvas	0,014					0,09	
	Com vestimenta simples, com luvas	0,014					0,09	
Aplicação tratorizada com barra de pulverização/cabine fechada (Cenário 14 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	-	0,000043	2,99	617,5	70	-	0,001
	Com vestimenta simples, sem luvas	0,005					0,03	
	Com vestimenta simples, com luvas	-					-	
Aplicação por pulverização costal (Cenário 20 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	680,000	0,33000	2,40	9,88	70	57,59	0,112
	Com vestimenta simples, sem luvas	482,780 (7)					40,88	
	Com vestimenta simples, com luvas	234,380 (7)					19,85	

Continua na próxima página...

Continuação da Tabela 9.

Cenários (1)	Subcenários (1) (Utilização de Vestimenta de Proteção)	Unidade de Exposição Dérmica (1) (mg/lb i.a.)	Unidade de Exposição Inalatória (1) (mg/lb i.a.)	Dose Máxima de Aplicação (2) (lb i.a./A)	Área Diária Tratada (3) (A/dia)	Peso Corpóreo (4) (kg)	Dose Diária Dérmica (5) (mg i.a./kg/dia)	Dose Diária Inalatória (6) (mg i.a./kg/dia)
Mistura e abastecimento de líquidos em sistema aberto e aplicação com barra de pulverização/cabine aberta (Cenário 28 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	0,880	0,00130	2,99	617,5	70	5,80	0,034
	Com vestimenta simples, sem luvas	0,370					2,44	
	Com vestimenta simples, com luvas	0,057					0,38	

(1) USEPA (1998a)

(2) Dose máxima recomendada na bula dos produtos formulados para cada tipo de aplicação (MAPA, 2012)

(3) Área tratada/dia: Aplicação tratorizada (SANTOS, 2010); Aplicação costal (ANVISA, 2011)

(4) O peso corpóreo adotado foi 70 kg, uma vez que não há preocupação de toxicidade do desenvolvimento (USEPA, 1998a)

(5) Dose Diária Dérmica (DDD) = (Unidade de Exposição Dérmica x Dose Máxima de Aplicação x Área Máxima Tratada x Fator de Absorção Dérmica de 25%)/Peso Corpóreo

(6) Dose Diária Inalatória (DDI) = (Unidade de Exposição Inalatória x Dose Máxima de Aplicação x Área Máxima Tratada x Fator de Absorção de 100%)/Peso Corpóreo

(7) Na aplicação costal (Cenário 20 do PHED), as Unidades de Exposição Dérmica não estão disponíveis para a variável "Braço e Antebraço, Peito, Costas, Coxas e Pernas" nos subcenários "Com vestimenta simples, sem luvas" e "Com vestimenta simples, com luvas". A unidade também não está disponível para a variável "Mãos" no subcenário "Com vestimenta simples, com luvas". Para suprir esta falta de dados, foi feita uma extrapolação, de acordo com as recomendações do PHED (USEPA, 1998a), para o qual o uso de uma vestimenta simples confere 50% de proteção e o uso de luvas confere 90% de proteção na exposição.

Tabela 10 – Estimativa das exposições dérmica e inalatória ao alacloro na cultura de Girassol.

Cenários (1)	Subcenários (1) (Utilização de Vestimenta de Proteção)	Unidade de Exposição Dérmica (1) (mg/lb i.a.)	Unidade de Exposição Inalatória (1) (mg/lb i.a.)	Dose Máxima de Aplicação (2) (lb i.a./A)	Área Diária Tratada (3) (A/dia)	Peso Corpóreo (4) (kg)	Dose Diária Dérmica (5) (mg i.a./kg/dia)	Dose Diária Inalatória (6) (mg i.a./kg/dia)
Abrir embalagem, misturar e abastecer líquidos em sistema aberto (Cenário 3 do PHED) para aplicação com barra de pulverização	Sem vestimenta de proteção	3,100	0,00120	2,99	200	70	6,62	0,010
	Com vestimenta simples, sem luvas	2,900					6,19	
	Com vestimenta simples, com luvas	0,023					0,05	
Aplicação tratorizada com barra de pulverização/cabine aberta (Cenário 13 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	0,046	0,00074	2,99	200	70	0,10	0,006
	Com vestimenta simples, sem luvas	0,014					0,03	
	Com vestimenta simples, com luvas	0,014					0,03	
Aplicação tratorizada com barra de pulverização/cabine fechada (Cenário 14 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	-	0,000043	2,99	200	70	-	0,0004
	Com vestimenta simples, sem luvas	0,005					0,01	
	Com vestimenta simples, com luvas	-					-	
Mistura e abastecimento de líquidos em sistema aberto e aplicação com barra de pulverização/cabine aberta (Cenário 28 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	0,880	0,00130	2,99	200	70	1,88	0,011
	Com vestimenta simples, sem luvas	0,370					0,79	
	Com vestimenta simples, com luvas	0,057					0,12	

(1) USEPA (1998a); (2) Dose máxima recomendada na bula dos produtos formulados para cada tipo de aplicação (MAPA, 2012); (3) Área tratada/dia: Aplicação tratorizada (USEPA, 2001a); (4) O peso corpóreo adotado foi 70 kg, uma vez que não há preocupação de toxicidade do desenvolvimento (USEPA, 1998a); (5) Dose Diária Dérmica (DDD) = (Unidade de Exposição Dérmica x Dose Máxima de Aplicação x Área Máxima Tratada x Fator de Absorção Dérmica de 25%)/Peso Corpóreo; (6) Dose Diária Inalatória (DDI) = (Unidade de Exposição Inalatória x Dose Máxima de Aplicação x Área Máxima Tratada x Fator de Absorção de 100%)/Peso Corpóreo.

Tabela 11 – Estimativa das exposições dérmica e inalatória ao alacloro na cultura do Milho.

Cenários (1)	Subcenários (1) (Utilização de Vestimenta de Proteção)	Unidade de Exposição Dérmica (1) (mg/lb i.a.)	Unidade de Exposição Inalatória (1) (mg/lb i.a.)	Dose Máxima de Aplicação (2) (lb i.a./A)	Área Diária Tratada (3) (A/dia)	Peso Corpóreo (4) (kg)	Dose Diária Dérmica (5) (mg i.a./kg/dia)	Dose Diária Inalatória (6) (mg i.a./kg/dia)
Abrir embalagem, misturar e abastecer líquidos em sistema aberto (Cenário 3 do PHED) para aplicação com barra de pulverização	Sem vestimenta de proteção	3,100	0,00120	2,99	741	70	24,53	0,038
	Com vestimenta simples, sem luvas	2,900					22,95	
	Com vestimenta simples, com luvas	0,023					0,18	
Abrir embalagem, misturar e abastecer líquidos em sistema aberto (Cenário 3 do PHED) para aplicação aérea	Sem vestimenta de proteção	3,100	0,00120	1,85	1200	70	24,58	0,038
	Com vestimenta simples, sem luvas	2,900					22,99	
	Com vestimenta simples, com luvas	0,023					0,18	
Aplicação aérea-asa fixa de formulações líquidas/cabine fechada (Cenário 7 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	0,005	0,000068	1,85	1200	70	0,04	0,002
	Com vestimenta simples, sem luvas	0,005					0,04	
	Com vestimenta simples, com luvas	-					-	
Aplicação tratorizada com barra de pulverização/cabine aberta (Cenário 13 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	0,046	0,00074	2,99	741	70	0,36	0,023
	Com vestimenta simples, sem luvas	0,014					0,11	
	Com vestimenta simples, com luvas	0,014					0,11	

Continua na próxima página...

Continuação da Tabela 11.

Cenários (1)	Subcenários (1) (Utilização de Vestimenta de Proteção)	Unidade de Exposição Dérmica (1) (mg/lb i.a.)	Unidade de Exposição Inalatória (1) (mg/lb i.a.)	Dose Máxima de Aplicação (2) (lb i.a./A)	Área Diária Tratada (3) (A/dia)	Peso Corpóreo (4) (kg)	Dose Diária Dérmica (5) (mg i.a./kg/dia)	Dose Diária Inalatória (6) (mg i.a./kg/dia)
Aplicação tratorizada com barra de pulverização/cabine fechada (Cenário 14 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	-	0,000043	2,99	741	70	-	0,001
	Com vestimenta simples, sem luvas	0,005					0,04	
	Com vestimenta simples, com luvas	-					-	
Aplicação por pulverização costal (Cenário 20 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	680,000	0,33000	2,40	9,88	70	57,59	0,112
	Com vestimenta simples, sem luvas	482,780 (7)					40,88	
	Com vestimenta simples, com luvas	234,380 (7)					19,85	
Mistura e abastecimento de líquidos em sistema aberto e aplicação com barra de pulverização/cabine aberta (Cenário 28 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	0,880	0,00130	2,99	741	70	6,96	0,041
	Com vestimenta simples, sem luvas	0,370					2,93	
	Com vestimenta simples, com luvas	0,057					0,45	

(1) USEPA (1998a)

(2) Dose máxima recomendada na bula dos produtos formulados para cada tipo de aplicação (MAPA, 2012)

(3) Área tratada/dia: Aplicação Aérea (USEPA, 2001a); Aplicação tratorizada (SANTOS, 2010); Aplicação costal (ANVISA, 2011)

(4) O peso corpóreo adotado foi 70 kg, uma vez que não há preocupação de toxicidade do desenvolvimento (USEPA, 1998a)

(5) Dose Diária Dérmica (DDD) = (Unidade de Exposição Dérmica x Dose Máxima de Aplicação x Área Máxima Tratada x Fator de Absorção Dérmica de 25%)/Peso Corpóreo

(6) Dose Diária Inalatória (DDI) = (Unidade de Exposição Inalatória x Dose Máxima de Aplicação x Área Máxima Tratada x Fator de Absorção de 100%)/Peso Corpóreo

(7) Na aplicação costal (Cenário 20 do PHED), as Unidades de Exposição Dérmica não estão disponíveis para a variável "Braço e Antebraço, Peito, Costas, Coxas e Pernas" nos subcenários "Com vestimenta simples, sem luvas" e "Com vestimenta simples, com luvas". A unidade também não está disponível para a variável "Mãos" no subcenário "Com vestimenta simples, com luvas". Para suprir esta falta de dados, foi feita uma extrapolação, de acordo com as recomendações do PHED (USEPA, 1998a), para o qual o uso de uma vestimenta simples confere 50% de proteção e o uso de luvas confere 90% de proteção na exposição.

Tabela 12 – Estimativa das exposições dérmica e inalatória ao alacloro na cultura da Soja.

Cenários (1)	Subcenários (1) (Utilização de Vestimenta de Proteção)	Unidade de Exposição Dérmica (1) (mg/lb i.a.)	Unidade de Exposição Inalatória (1) (mg/lb i.a.)	Dose Máxima de Aplicação (2) (lb i.a./A)	Área Diária Tratada (3) (A/dia)	Peso Corpóreo (4) (kg)	Dose Diária Dérmica (5) (mg i.a./kg/dia)	Dose Diária Inalatória (6) (mg i.a./kg/dia)
Abrir embalagem, misturar e abastecer líquidos em sistema aberto (Cenário 3 do PHED) para aplicação com barra de pulverização	Sem vestimenta de proteção	3,100	0,00120	2,99	988	70	32,71	0,051
	Com vestimenta simples, sem luvas	2,900					30,60	
	Com vestimenta simples, com luvas	0,023					0,24	
Aplicação tratorizada com barra de pulverização/cabine aberta (Cenário 13 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	0,046	0,00074	2,99	988	70	0,49	0,031
	Com vestimenta simples, sem luvas	0,014					0,15	
	Com vestimenta simples, com luvas	0,014					0,15	
Aplicação tratorizada com barra de pulverização/cabine fechada (Cenário 14 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	-	0,000043	2,99	988	70	-	0,002
	Com vestimenta simples, sem luvas	0,005					0,05	
	Com vestimenta simples, com luvas	-					-	
Aplicação por pulverização costal (Cenário 20 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	680,000	0,33000	2,99	9,88	70	71,74	0,139
	Com vestimenta simples, sem luvas	482,780 (7)					50,94	
	Com vestimenta simples, com luvas	234,380 (7)					24,73	

Continua na próxima página...

Continuação da Tabela 12.

Cenários (1)	Subcenários (1) (Utilização de Vestimenta de Proteção)	Unidade de Exposição Dérmica (1) (mg/lb i.a.)	Unidade de Exposição Inalatória (1) (mg/lb i.a.)	Dose Máxima de Aplicação (2) (lb i.a./A)	Área Diária Tratada (3) (A/dia)	Peso Corpóreo (4) (kg)	Dose Diária Dérmica (5) (mg i.a./kg/dia)	Dose Diária Inalatória (6) (mg i.a./kg/dia)
Mistura e abastecimento de líquidos em sistema aberto e aplicação com barra de pulverização/cabine aberta (Cenário 28 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	0,880	0,00130	2,99	988	70	9,28	0,055
	Com vestimenta simples, sem luvas	0,370					3,90	
	Com vestimenta simples, com luvas	0,057					0,60	

(1) USEPA (1998a)

(2) Dose máxima recomendada na bula dos produtos formulados para cada tipo de aplicação (MAPA, 2012)

(3) Área tratada/dia: Aplicação tratorizada (SANTOS, 2010); Aplicação costal (ANVISA, 2011)

(4) O peso corpóreo adotado foi 70 kg, uma vez que não há preocupação de toxicidade do desenvolvimento (USEPA, 1998a)

(5) Dose Diária Dérmica (DDD) = (Unidade de Exposição Dérmica x Dose Máxima de Aplicação x Área Máxima Tratada x Fator de Absorção Dérmica de 25%)/Peso Corpóreo

(6) Dose Diária Inalatória (DDI) = (Unidade de Exposição Inalatória x Dose Máxima de Aplicação x Área Máxima Tratada x Fator de Absorção de 100%)/Peso Corpóreo

(7) Na aplicação costal (Cenário 20 do PHED), as Unidades de Exposição Dérmica não estão disponíveis para a variável "Braço e Antebraço, Peito, Costas, Coxas e Pernas" nos subcenários "Com vestimenta simples, sem luvas" e "Com vestimenta simples, com luvas". A unidade também não está disponível para a variável "Mãos" no subcenário "Com vestimenta simples, com luvas". Para suprir esta falta de dados, foi feita uma extrapolação, de acordo com as recomendações do PHED (USEPA, 1998a), para o qual o uso de uma vestimenta simples confere 50% de proteção e o uso de luvas confere 90% de proteção na exposição.

4.4 CARACTERIZAÇÃO DO RISCO

4.4.1 Risco Dietético

Conforme explicado anteriormente, a caracterização do risco dietético foi realizada pela comparação quantitativa da exposição estimada com um valor de referência. No presente trabalho, uma comparação entre a IDMT e a IDA de alacloro.

Para o cálculo da IDA foi selecionado o NOEL de 1 mg/kg/dia, a partir do estudo de toxicidade crônica de 1 ano em cães. O LOEL desse estudo foi 3 mg/kg/dia, devido à observação de hemossiderose nos rins e no baço e anemia hemolítica no fígado de machos. O fator de incerteza utilizado foi 100, decorrente da extrapolação interespécies (fator de incerteza 10) e às diferenças intraespécie (fator de incerteza 10). Assim, a IDA foi determinada pelo cálculo a seguir:

$$IDA = \frac{1,0 \text{ mg/kg/dia}}{100} = 0,01 \text{ mg/kg/dia}$$

Para auxiliar o entendimento dos cálculos da % IDA, a fórmula é reapresentada abaixo:

$$\% \text{ IDA} = \frac{\text{IDMT (mg/dia)} \times 100}{\text{IDA (mg/kg p.c./dia)} \times \text{Peso Corpóreo (kg)}}$$

O impacto da ingestão sobre a IDA de alacloro, nos 26 estados brasileiros, no Distrito Federal e no país como um todo, é apresentado na Tabela 13.

Tabela 13 - Impacto da Ingestão Diária Máxima Teórica (IDMT) sobre a Ingestão Diária Aceitável (IDA) de alacloro nos 26 estados brasileiros, no Distrito Federal e no Brasil

Estado	IDMT* (mg/pessoa/dia)	Peso Corpóreo** (kg)	Impacto na IDA (%)
Acre	$5,2 \times 10^{-3}$	61,30	0,85
Alagoas	$1,6 \times 10^{-2}$	62,27	2,49
Amapá	$3,1 \times 10^{-3}$	62,89	0,49
Amazonas	$3,6 \times 10^{-3}$	62,04	0,58
Bahia	$1,1 \times 10^{-2}$	62,51	1,78
Ceará	$6,4 \times 10^{-3}$	61,56	1,03
Distrito Federal	$5,4 \times 10^{-3}$	65,29	0,83
Espírito Santo	$4,7 \times 10^{-3}$	65,66	0,72
Goiás	$4,8 \times 10^{-3}$	65,63	0,73
Maranhão	$9,5 \times 10^{-3}$	59,20	1,60
Mato Grosso	$3,8 \times 10^{-3}$	66,59	0,57
Mato Grosso do Sul	$3,6 \times 10^{-3}$	67,38	0,54
Minas Gerais	$4,7 \times 10^{-3}$	64,99	0,73
Pará	$4,9 \times 10^{-3}$	60,62	0,81
Paraíba	$1,7 \times 10^{-2}$	62,80	2,78
Paraná	$4,2 \times 10^{-3}$	68,05	0,61
Pernambuco	$1,7 \times 10^{-2}$	64,06	2,73
Piauí	$2,0 \times 10^{-2}$	59,84	3,40
Rio de Janeiro	$4,9 \times 10^{-3}$	68,11	0,72
Rio Grande do Norte	$1,3 \times 10^{-2}$	63,00	2,07
Rio Grande do Sul	$4,3 \times 10^{-3}$	69,68	0,61
Rondônia	$3,8 \times 10^{-3}$	66,41	0,57
Roraima	$6,8 \times 10^{-3}$	63,53	1,08
Santa Catarina	$4,8 \times 10^{-3}$	68,66	0,69
Sergipe	$3,0 \times 10^{-2}$	61,68	4,92
São Paulo	$3,8 \times 10^{-3}$	68,25	0,56
Tocantins	$6,8 \times 10^{-3}$	62,10	1,10
Brasil	$6,8 \times 10^{-3}$	65,59	1,04

*Somatório da ingestão diária de resíduos de alacloro nas culturas de amendoim, café, cana-de-açúcar, milho e soja, levando-se em consideração os LMRs de alacloro para cada uma das culturas [IDMT = Σ (LMR x Consumo)].

**Fonte: POF7 (IBGE, 2011)

Ao analisar os resultados da Tabela 13, pode-se concluir que o risco da ingestão diária de alacloro foi aceitável, tanto nos vinte seis estados brasileiros e no Distrito Federal quanto no Brasil como um todo, pois o impacto na IDA foi inferior a 100%. Com exceção de alguns estados da região Nordeste, quase não há diferença no consumo dos alimentos que podem ser tratados com produtos à base de alacloro entre os estados brasileiros. Mesmo assim, o impacto na IDA, nesses estados, foi muito baixo.

Um refinamento da análise poderia ser feito a partir dos dados de monitoramento do Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos

(PARA). Entretanto, isto não foi possível, uma vez que o herbicida alacloro não faz parte da lista de ingredientes ativos pesquisados no Programa. Mesmo que o refinamento fosse realizado, é provável que não houvesse um impacto significativo na IDA e que o risco dietético crônico ainda seria aceitável, uma vez que os resultados aqui apresentados refletem uma situação extrema, que dificilmente aconteceria, como o consumo de todas as culturas, todos os dias e com a presença de resíduos de alacloro nos valores limites (LMR).

4.4.2 Risco Ocupacional

Para a caracterização do risco ocupacional decorrente da exposição ao alacloro, em cada um dos cenários de exposição identificados para cada cultura, foi determinada a Margem de Exposição Agregada (MOE_{Total}), cujos resultados podem ser conferidos nas Tabelas 14 a 20.

Tabela 14 – Margens de Exposição (MOE) dérmica, inalatória e total para a exposição ocupacional ao alacloro na cultura de Algodão.

Cenários (1)	Subcenários (1) (Utilização de Vestimenta de Proteção)	NOEL dérmico (2) (mg i.a./kg/dia)	Dose Diária Dérmica (3) (mg i.a./kg/dia)	MOE dérmica (4)	NOE L inalatório (5) (mg i.a./kg/dia)	Dose Diária Inalatória (6) (mg i.a./kg/dia)	MOE inalatória (7)	MOE Total (8)
Abrir embalagem, misturar e abastecer líquidos em sistema aberto (Cenário 3 do PHED) para aplicação com barra de pulverização	Sem vestimenta de proteção	5	2,04	2,45	5	0,003	1666,67	2,45
	Com vestimenta simples, sem luvas		1,91	2,62				2,61
	Com vestimenta simples, com luvas		0,02	250				217,39
Aplicação tratorizada com barra de pulverização/cabine aberta (Cenário 13 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	5	0,03	166,67	5	0,002	2500,00	156,25
	Com vestimenta simples, sem luvas		0,01	500,00				416,67
	Com vestimenta simples, com luvas		0,01	500,00				416,67
Aplicação tratorizada com barra de pulverização/cabine fechada (Cenário 14 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	5	-	-	5	0,0001	50.000,00	-
	Com vestimenta simples, sem luvas		0,003	1666,67				1612,90
	Com vestimenta simples, com luvas		-	-				-
Mistura e abastecimento de líquidos em sistema aberto e aplicação com barra de pulverização/cabine aberta (Cenário 28 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	5	0,58	8,62	5	0,003	1666,67	8,58
	Com vestimenta simples, sem luvas		0,24	20,83				20,58
	Com vestimenta simples, com luvas		0,04	125,00				116,28

(1) USEPA (1998a); (2) NOEL dérmico: 5 mg/kg/dia, com base no estudo de toxicidade oral subcrônica em cães (6 meses); (3) Dose Diária Dérmica (DDD) = (Unidade de Exposição Dérmica x Dose Máxima de Aplicação x Área Máxima Tratada x Fator de Absorção 25%)/Peso Corpóreo; (4) $MOE_{dérmica} = NOEL_{dérmico}/DDD$; (5) NOEL inalatório: 5 mg/kg/dia, com base no estudo de toxicidade oral subcrônica em cães (6 meses); (6) Dose Diária Inalatória (DDI) = (Unidade de Exposição Inalatória x Dose Máxima de Aplicação x Área Máxima Tratada x Fator de Absorção 100%)/Peso Corpóreo; (7) $MOE_{inalatória} = NOEL_{inalatório}/DDI$; (8) $MOE_{Total} = 1/(1/MOE_{dérmica} + 1/MOE_{inalatória})$

Tabela 15 – Margens de Exposição (MOE) dérmica, inalatória e total para a exposição ocupacional ao alacloro na cultura de Amendoim.

Cenários (1)	Subcenários (1) (Utilização de Vestimenta de Proteção)	NOEL dérmico (mg i.a./kg/dia)	Dose Diária Dérmica (mg i.a./kg/dia)	MOE dérmica	NOEL inalatório (mg i.a./kg/dia)	Dose Diária Inalatória (mg i.a./kg/dia)	MOE inalatória	MOE Total
Abrir embalagem, misturar e abastecer líquidos em sistema aberto (Cenário 3 do PHED) para aplicação com barra de pulverização	Sem vestimenta de proteção	5	6,62	0,76	5	0,010	500,00	0,75
	Com vestimenta simples, sem luvas		6,19	0,81				0,81
	Com vestimenta simples, com luvas		0,05	100,00				83,33
Aplicação tratorizada com barra de pulverização/cabine aberta (Cenário 13 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	5	0,10	50,00	5	0,006	833,33	47,17
	Com vestimenta simples, sem luvas		0,03	166,67				138,89
	Com vestimenta simples, com luvas		0,03	166,67				138,89
Aplicação tratorizada com barra de pulverização/cabine fechada (Cenário 14 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	5	-	-	5	0,0004	12.500,00	-
	Com vestimenta simples, sem luvas		0,01	500,00				480,77
	Com vestimenta simples, com luvas		-	-				-
Mistura e abastecimento de líquidos em sistema aberto e aplicação com barra de pulverização/cabine aberta (Cenário 28 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	5	1,88	2,66	5	0,011	454,55	2,64
	Com vestimenta simples, sem luvas		0,79	6,33				6,24
	Com vestimenta simples, com luvas		0,12	41,67				38,17

(1) USEPA (1998a); (2) NOEL dérmico: 50 mg/kg/dia, com base no estudo de toxicidade dérmica subcrônica em coelhos (21 dias); (3) Dose Diária Dérmica (DDD) = (Unidade de Exposição Dérmica x Dose Máxima de Aplicação x Área Máxima Tratada x Fator de Absorção 25%)/Peso Corpóreo; (4) MOE_{dérmica} = NOEL_{dérmico}/DDD; (5) NOEL inalatório: 5 mg/kg/dia, com base no estudo de toxicidade oral subcrônica em cães (6 meses); (6) Dose Diária Inalatória (DDI) = (Unidade de Exposição Inalatória x Dose Máxima de Aplicação x Área Máxima Tratada x Fator de Absorção 100%)/Peso Corpóreo; (7) MOE_{inalatória} = NOEL_{inalatório}/DDI; (8) MOE_{Total} = 1/(1/MOE_{dérmica} + 1/MOE_{inalatória})

Tabela 16 – Margens de Exposição (MOE) dérmica, inalatória e total para a exposição ocupacional ao alacloro na cultura do Café.

Cenários (1)	Subcenários (1) (Utilização de Vestimenta de Proteção)	NOEL dérmico (mg i.a./kg/dia)	Dose Diária Dérmica (mg i.a./kg/dia)	MOE dérmica	NOEL inalatório (mg i.a./kg/dia)	Dose Diária Inalatória (mg i.a./kg/dia)	MOE inalatória	MOE Total
Abrir embalagem, misturar e abastecer líquidos em sistema aberto (Cenário 3 do PHED) para aplicação com barra de pulverização	Sem vestimenta de proteção	5	6,54	0,76	5	0,010	500,00	0,76
	Com vestimenta simples, sem luvas		6,12	0,82				0,82
	Com vestimenta simples, com luvas		0,05	100,00				83,33
Aplicação tratorizada com barra de pulverização/cabine aberta (Cenário 13 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	5	0,10	50,00	5	0,006	833,33	47,17
	Com vestimenta simples, sem luvas		0,03	166,67				138,89
	Com vestimenta simples, com luvas		0,03	166,67				138,89
Aplicação tratorizada com barra de pulverização/cabine fechada (Cenário 14 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	5	-	-	5	0,0004	12.500,00	-
	Com vestimenta simples, sem luvas		0,01	500,00				480,77
	Com vestimenta simples, com luvas		-	-				-
Mistura e abastecimento de líquidos em sistema aberto e aplicação com barra de pulverização/cabine aberta (Cenário 28 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	5	1,86	2,69	5	0,011	454,55	2,67
	Com vestimenta simples, sem luvas		0,78	6,41				6,32
	Com vestimenta simples, com luvas		0,12	41,67				38,17

(1) USEPA (1998a); (2) NOEL dérmico: 5 mg/kg/dia, com base no estudo de toxicidade oral subcrônica em cães (6 meses); (3) Dose Diária Dérmica (DDD) = (Unidade de Exposição Dérmica x Dose Máxima de Aplicação x Área Máxima Tratada x Fator de Absorção Dérmica 25%)/Peso Corpóreo; (4) $MOE_{dérmica} = NOEL_{dérmico}/DDD$; (5) NOEL inalatório: 5 mg/kg/dia, com base no estudo de toxicidade oral subcrônica em cães (6 meses); (6) Dose Diária Inalatória (DDI) = (Unidade de Exposição Inalatória x Dose Máxima de Aplicação x Área Máxima Tratada x Fator de Absorção de 100%)/Peso Corpóreo; (7) $MOE_{inalatória} = NOEL_{inalatório}/DDI$; (8) $MOE_{Total} = 1/(1/MOE_{dérmica} + 1/MOE_{inalatória})$

Tabela 17 – Margens de Exposição (MOE) dérmica, inalatória e total para a exposição ocupacional ao alacloro na cultura da Cana-de-açúcar.

Cenários (1)	Subcenários (1) (Utilização de Vestimenta de Proteção)	NOEL dérmico (2) (mg i.a./kg/ dia)	Dose Diária Dérmica (3) (mg i.a./kg/d ia)	MOE dérmica (4)	NOEL inalatório (5) (mg i.a./kg/d ia)	Dose Diária Inalatória (6) (mg i.a./kg/dia)	MOE inalatória (7)	MOE Total (8)
Abrir embalagem, misturar e abastecer líquidos em sistema aberto (Cenário 3 do PHED) para aplicação com barra de pulverização	Sem vestimenta de proteção	5	20,44	0,24	5	0,032	156,25	0,24
	Com vestimenta simples, sem luvas		19,12	0,26				0,26
	Com vestimenta simples, com luvas		0,15	33,33				27,47
Aplicação tratorizada com barra de pulverização/cabine aberta (Cenário 13 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	5	0,30	16,67	5	0,020	250,00	15,63
	Com vestimenta simples, sem luvas		0,09	55,56				45,45
	Com vestimenta simples, com luvas		0,09	55,56				45,45
Aplicação tratorizada com barra de pulverização/cabine fechada (Cenário 14 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	5	-	-	5	0,001	5000,00	-
	Com vestimenta simples, sem luvas		0,03	166,67				161,29
	Com vestimenta simples, com luvas		-	-				-
Aplicação por pulverização costal (Cenário 20 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	5	57,59	0,09	5	0,112	44,64	0,09
	Com vestimenta simples, sem luvas		40,88	0,12				0,12
	Com vestimenta simples, com luvas		19,85	0,25				0,25

Continua na próxima página...

Continuação da Tabela 17.

Cenários (1)	Subcenários (1) (Utilização de Vestimenta de Proteção)	NOEL dérmico (2) (mg i.a./kg/d ia)	Dose Diária Dérmica (3) (mg i.a./kg/dia)	MOE dérmica (4)	NOEL inalatório (5) (mg i.a./kg/dia)	Dose Diária Inalatór ia (6) (mg i.a./kg/ dia)	MOE inalatória (7)	MOE Total (8)
Mistura e abastecimento de líquidos em sistema aberto e aplicação com barra de pulverização/cabine aberta (Cenário 28 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	5	5,80	0,86	5	0,034	147,06	0,86
	Com vestimenta simples, sem luvas		2,44	2,05				2,02
	Com vestimenta simples, com luvas		0,38	13,16				12,08

(1) USEPA (1998a)

(2) NOEL dérmico: 5 mg/kg/dia, com base no estudo de toxicidade oral subcrônica em cães (6 meses)

(3) Dose Diária Dérmica (DDD) = (Unidade de Exposição Dérmica x Dose Máxima de Aplicação x Área Máxima Tratada x Fator de Absorção 25%)/Peso Corpóreo

(4) $MOE_{dérmica} = NOEL_{dérmico}/DDD$

(5) NOEL inalatório: 5 mg/kg/dia, com base no estudo de toxicidade oral subcrônica em cães (6 meses)

(6) Dose Diária Inalatória (DDI) = (Unidade de Exposição Inalatória x Dose Máxima de Aplicação x Área Máxima Tratada x Fator de Absorção 100%)/Peso Corpóreo

(7) $MOE_{inalatória} = NOEL_{inalatório}/DDI$ (8) $MOE_{Total} = 1/(1/MOE_{dérmica} + 1/MOE_{inalatória})$

Tabela 18 – Margens de Exposição (MOE) dérmica, inalatória e total para a exposição ocupacional ao alacloro na cultura de Girassol.

Cenários (1)	Subcenários (1) (Utilização de Vestimenta de Proteção)	NOEL dérmico (mg i.a./kg/dia)	Dose Diária Dérmica (mg i.a./kg/dia)	MOE dérmica	NOEL inalatório (mg i.a./kg/dia)	Dose Diária Inalatória (mg i.a./kg/dia)	MOE inalatória	MOE Total
Abrir embalagem, misturar e abastecer líquidos em sistema aberto (Cenário 3 do PHED) para aplicação com barra de pulverização	Sem vestimenta de proteção	5	6,62	0,76	5	0,010	500,00	0,75
	Com vestimenta simples, sem luvas		6,19	0,81				0,81
	Com vestimenta simples, com luvas		0,05	100,00				83,33
Aplicação tratorizada com barra de pulverização/cabine aberta (Cenário 13 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	5	0,10	50,00	5	0,006	833,33	47,17
	Com vestimenta simples, sem luvas		0,03	166,67				138,89
	Com vestimenta simples, com luvas		0,03	166,67				138,89
Aplicação tratorizada com barra de pulverização/cabine fechada (Cenário 14 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	5	-	-	5	0,0004	12.500,00	-
	Com vestimenta simples, sem luvas		0,01	500,00				480,77
	Com vestimenta simples, com luvas		-	-				-
Mistura e abastecimento de líquidos em sistema aberto e aplicação com barra de pulverização/cabine aberta (Cenário 28 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	5	1,88	2,66	5	0,011	454,55	2,64
	Com vestimenta simples, sem luvas		0,79	6,33				6,24
	Com vestimenta simples, com luvas		0,12	41,67				38,17

(1) USEPA (1998a); (2) NOEL dérmico: 5 mg/kg/dia, com base no estudo de toxicidade oral subcrônica em cães (6 meses); (3) Dose Diária Dérmica (DDD) = (Unidade de Exposição Dérmica x Dose Máxima de Aplicação x Área Máxima Tratada x Fator de Absorção Dérmica 25%)/Peso Corpóreo; (4) $MOE_{dérmica} = NOEL_{dérmico}/DDD$; (5) NOEL inalatório: 5 mg/kg/dia, com base no estudo de toxicidade oral subcrônica em cães (6 meses); (6) Dose Diária Inalatória (DDI) = (Unidade de Exposição Inalatória x Dose Máxima de Aplicação x Área Máxima Tratada x Fator de Absorção 100%)/Peso Corpóreo; (7) $MOE_{inalatória} = NOEL_{inalatório}/DDI$; (8) $MOE_{Total} = 1/(1/MOE_{dérmica} + 1/MOE_{inalatória})$

Tabela 19 – Margens de Exposição (MOE) dérmica, inalatória e total para a exposição ocupacional ao alacloro na cultura do Milho.

Cenários (1)	Subcenários (1) (Utilização de Vestimenta de Proteção)	NOEL dérmico (2) (mg i.a./kg/d ia)	Dose Diária Dérmica (3) (mg i.a./kg/dia)	MOE dérmica (4)	NOEL inalatório (5) (mg i.a./kg/d ia)	Dose Diária Inalatória (6) (mg i.a./kg/dia)	MOE inalat ória (7)	MOE Total (8)
Abrir embalagem, misturar e abastecer líquidos em sistema aberto (Cenário 3 do PHED) para aplicação com barra de pulverização	Sem vestimenta de proteção	5	24,53	0,20	5	0,038	131,58	0,20
	Com vestimenta simples, sem luvas		22,95	0,22				0,22
	Com vestimenta simples, com luvas		0,18	27,78				22,94
Abrir embalagem, misturar e abastecer líquidos em sistema aberto (Cenário 3 do PHED) para aplicação aérea/asa fixa/cabine fechada	Sem vestimenta de proteção	5	24,58	0,20	5	0,038	131,58	0,20
	Com vestimenta simples, sem luvas		22,99	0,22				0,22
	Com vestimenta simples, com luvas		0,18	27,78				22,94
Aplicação aérea-asa fixa de formulações líquidas/cabine fechada (Cenário 7 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	5	0,04	125,00	5	0,002	2500,00	119,05
	Com vestimenta simples, sem luvas		0,04	125,00				119,05
	Com vestimenta simples, com luvas		-	-				-
Aplicação tratorizada com barra de pulverização/cabine aberta (Cenário 13 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	5	0,36	13,89	5	0,023	217,39	13,05
	Com vestimenta simples, sem luvas		0,11	45,45				37,59
	Com vestimenta simples, com luvas		0,11	45,45				37,59

Continua na próxima página...

Continuação da Tabela 19.

Cenários (1)	Subcenários (1) (Utilização de Vestimenta de Proteção)	NOEL dérmico (2) (mg i.a./kg/d ia)	Dose Diária Dérmica (3) (mg i.a./kg/dia)	MOE dérmica (4)	NOEL inalatório (5) (mg i.a./kg/dia)	Dose Diária Inalatória (6) (mg i.a./kg/dia)	MOE inalatória (7)	MOE Total (8)
Aplicação tratorizada com barra de pulverização/cabine fechada (Cenário 14 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	5	-	-	5	0,001	5000,00	-
	Com vestimenta simples, sem luvas		0,04	125,00				121,95
	Com vestimenta simples, com luvas		-	-				-
Aplicação por pulverização costal (Cenário 20 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	5	57,59	0,09	5	0,112	44,64	0,09
	Com vestimenta simples, sem luvas		40,88	0,12				0,12
	Com vestimenta simples, com luvas		19,85	0,25				0,25
Mistura e abastecimento de líquidos em sistema aberto e aplicação com barra de pulverização/cabine aberta (Cenário 28 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	5	6,96	0,72	5	0,041	121,95	0,71
	Com vestimenta simples, sem luvas		2,93	1,71				1,68
	Com vestimenta simples, com luvas		0,45	11,11				10,18

(1) USEPA (1998a)

(2) NOEL dérmico: 5 mg/kg/dia, com base no estudo de toxicidade oral subcrônica em cães (6 meses)

(3) Dose Diária Dérmica (DDD) = (Unidade de Exposição Dérmica x Dose Máxima de Aplicação x Área Máxima Tratada x Fator de Absorção 25%)/Peso Corpóreo

(4) $MOE_{dérmica} = NOEL_{dérmico}/DDD$

(5) NOEL inalatório: 5 mg/kg/dia, com base no estudo de toxicidade oral subcrônica em cães (6 meses)

(6) Dose Diária Inalatória (DDI) = (Unidade de Exposição Inalatória x Dose Máxima de Aplicação x Área Máxima Tratada x Fator de Absorção 100%)/Peso Corpóreo

(7) $MOE_{inalatória} = NOEL_{inalatório}/DDI$ (8) $MOE_{Total} = 1/(1/MOE_{dérmica} + 1/MOE_{inalatória})$

Tabela 20 – Margens de Exposição (MOE) dérmica, inalatória e total para a exposição ocupacional ao alacloro na cultura da Soja.

Cenários (1)	Subcenários (1) (Utilização de Vestimenta de Proteção)	NOEL dérmico (2) (mg i.a./kg/ dia)	Dose Diária Dérmica (3) (mg i.a./kg/dia)	MOE dérmica (4)	NOEL inalat ório (5) (mg i.a./kg/ dia)	Dose Diária Inalatória (6) (mg i.a./kg/dia)	MOE inalató ria (7)	MOE Total (8)
Abrir embalagem, misturar e abastecer líquidos em sistema aberto (Cenário 3 do PHED) para aplicação com barra de pulverização	Sem vestimenta de proteção	5	32,71	0,15	5	0,051	98,04	0,15
	Com vestimenta simples, sem luvas		30,60	0,16				0,16
	Com vestimenta simples, com luvas		0,24	20,83				17,18
Aplicação tratorizada com barra de pulverização/cabine aberta (Cenário 13 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	5	0,49	10,20	5	0,031	161,29	9,60
	Com vestimenta simples, sem luvas		0,15	33,33				27,62
	Com vestimenta simples, com luvas		0,15	33,33				27,62
Aplicação tratorizada com barra de pulverização/cabine fechada (Cenário 14 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	5	-	-	5	0,002	2500,000	-
	Com vestimenta simples, sem luvas		0,05	100,00				96,15
	Com vestimenta simples, com luvas		-	-				-
Aplicação por pulverização costal (Cenário 20 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	5	71,74	0,07	5	0,139	35,97	0,07
	Com vestimenta simples, sem luvas		50,94	0,10				0,10
	Com vestimenta simples, com luvas		24,73	0,20				0,20

Continua na próxima página...

Continuação da Tabela 20.

Cenários (1)	Subcenários (1) (Utilização de Vestimenta de Proteção)	NOEL dérmico (2) (mg i.a./kg/dia)	Dose Diária Dérmica (3) (mg i.a./kg/dia)	MOE dérmica (4)	NOEL inalat ório (5) (mg i.a./kg/ dia)	Dose Diária Inalató ria (6) (mg i.a./kg/d ia)	MOE inalat ória (7)	MOE Total (8)
Mistura e abastecimento de líquidos em sistema aberto e aplicação com barra de pulverização/cabine aberta (Cenário 28 do PHED)	Sem vestimenta de proteção	5	9,28	0,54	5	0,055	90,91	0,54
	Com vestimenta simples, sem luvas		3,90	1,28				1,26
	Com vestimenta simples, com luvas		0,60	8,33				7,63

(1) USEPA (1998a)

(2) NOEL dérmico: 5 mg/kg/dia, com base no estudo de toxicidade oral subcrônica em cães (6 meses)

(3) Dose Diária Dérmica (DDD) = (Unidade de Exposição Dérmica x Dose Máxima de Aplicação x Área Máxima Tratada x Fator de Absorção Dérmica 25%)/Peso Corpóreo

(4) $MOE_{dérmica} = NOEL_{dérmico}/DDD$

(5) NOEL inalatório: 5 mg/kg/dia, com base no estudo de toxicidade oral subcrônica em cães (6 meses)

(6) Dose Diária Inalatória (DDI) = (Unidade de Exposição Inalatória x Dose Máxima de Aplicação x Área Máxima Tratada x Fator de Absorção 100%)/Peso Corpóreo

(7) $MOE_{inalatória} = NOEL_{inalatário}/DDI$ (8) $MOE_{Total} = 1/(1/MOE_{dérmica} + 1/MOE_{inalatória})$

Em uma análise dos valores da MOE_{Total} apresentados nas tabelas acima, pode-se concluir que, para muitos cenários ocupacionais de tratamento das diferentes culturas para as quais o alacloro está autorizado, o risco foi inaceitável ($MOE_{Total} < 100$). Os principais resultados são resumidos a seguir:

a) Algodão: o risco foi inaceitável para os cenários de abrir embalagem, misturar e abastecer líquidos em sistema aberto e misturar e abastecer líquidos em sistema aberto e aplicação com barra de pulverização em cabine aberta, ambos sem vestimenta de proteção ou com vestimenta simples e sem luvas. Por outro lado, com a utilização de vestimenta simples, com luvas, o risco nesses cenários foi aceitável. Nos cenários de aplicação tratorizada com barra de pulverização, o risco foi aceitável tanto em cabine aberta quanto fechada (neste último caso, a avaliação foi feita apenas para o subcenário com vestimenta simples, sem luvas), com MOE_{Total} variando entre 156 e 1612.

b) Amendoim: nesta cultura, o risco foi aceitável para os cenários de aplicação com barra de pulverização em cabine aberta com vestimenta simples com e sem luvas (MOE_{Total} 138) ou fechada com vestimenta simples sem luvas (MOE_{Total} 480). Para os cenários de mistura e abastecimento, assim como mistura, abastecimento e aplicação o risco foi inaceitável em todos os subcenários.

c) Café: assim como para o amendoim, os cenários com risco aceitável incluíram a aplicação tratorizada com barra de pulverização, em cabine aberta com vestimenta simples, com e sem luvas (MOE_{Total} 138) ou fechada com vestimenta simples, sem luvas (MOE_{Total} 480).

d) Cana-de-açúcar: com MOE_{Total} de 161, o único cenário de aplicação que apresentou risco aceitável foi com a utilização de barra de pulverização, em cabine fechada, com vestimenta simples e sem luvas,. Os demais cenários apresentaram risco inaceitável, incluindo a aplicação por pulverização costal (MOE_{Total} entre 0,09 e 0,25), mesmo com a utilização de equipamentos de proteção.

e) Girassol: repetindo os resultados das culturas de amendoim e café, o risco foi inaceitável para mistura e abastecimento de líquidos (MOE_{Total} entre 0,7 e 83) e para aplicação tratorizada com barra de pulverização em cabine aberta, sem vestimenta de proteção (MOE_{Total} 47). Também foi inaceitável para mistura e abastecimento em sistema aberto e aplicação com barra de pulverização (MOE_{Total} entre 2 e 38), até mesmo com a utilização de equipamentos de proteção.

- f) Milho: os únicos cenários que tiveram risco aceitável foram a aplicação aérea, sem vestimenta de proteção e com vestimenta de proteção, sem luvas (MOE_{Total} 119) e a aplicação tratorizada com barra de pulverização em cabine fechada (MOE_{Total} 121). Os demais cenários, incluindo a mistura e o abastecimento para a aplicação aérea (MOE_{Total} entre 0,2 e 22), apresentaram risco inaceitável.
- g) Soja: a soja apresentou risco inaceitável para todos os cenários de aplicação, incluindo a aplicação tratorizada com barra de pulverização em cabine fechada, com vestimenta simples, sem luvas (MOE_{Total} 96).

5 DISCUSSÃO

O ingrediente ativo alacloro foi registrado no Brasil para aplicação em pré-emergência das plantas infestantes nas culturas de algodão, amendoim, café, cana-de-açúcar, girassol, milho e soja. Apesar de sua monografia apresentar os limites máximos de resíduos (LMR) para cada uma das culturas, não foi registrada a Ingestão Diária Aceitável (IDA) para este ingrediente ativo (ANVISA, 2012).

Dessa maneira, para a avaliação do risco dietético para o alacloro neste trabalho, foi determinada a IDA de 0,01 mg/kg/dia, com base em um NOEL de 1 mg/kg/dia, de um estudo de toxicidade crônica oral em cães (1 ano) e a utilização de um fator de segurança de 100 (10 x para diferenças interespecies e 10 x para variabilidade intra-espécie). Esta IDA está em consonância com aquela determinada pela EPA, que se baseou nesse mesmo estudo em cães e em um fator de segurança de 100 para determiná-la. Nessa avaliação, considerando-se a utilização de produtos formulados à base de alacloro de acordo com as recomendações de rótulo e bula, e considerando-se que os resíduos detectados estariam dentro dos LMRs autorizados para cada cultura, o risco dietético seria aceitável, uma vez que o impacto sobre a IDA foi inferior a 100%.

No presente trabalho, a análise foi feita para cada um dos estados brasileiros, para o Distrito Federal e para o país como um todo e, apesar de não ter sido feita uma análise estatística, parece não haver diferença significativa entre os estados e o Brasil. O impacto mais alto na IDA foi de 4,92% em Sergipe, provavelmente devido ao consumo de milho ser maior nesse estado do que nos demais estados do país. Os três estados com menor impacto foram Amapá (0,49%), Mato Grosso do Sul (0,54%) e São Paulo (0,56%). O impacto na IDA no Brasil foi de 1,04%.

Resultado semelhante foi relatado por Caldas e Souza (2000), com impacto de 5-10% na IDA de alacloro em um estudo que englobou os dados de onze regiões metropolitanas do país. Cabe ressaltar que esse estudo foi feito com dados de disponibilidade de alimentos da POF 1995/1996, enquanto que no presente trabalho foram utilizados dados de consumo individual.

O uso do valor do LMR é considerado uma abordagem conservadora, pois engloba situações improváveis de acontecerem rotineiramente, como por exemplo, o consumo diário, durante toda a vida, de todos os alimentos com a

presença de resíduos no valor do LMR; a não degradação do agrotóxico durante o armazenamento, transporte, preparo e cozimento; assim como a presença de todos os resíduos na porção comestível (Caldas; Souza, 2004). O ideal seria utilizar dados de monitoramento, mas neste trabalho não foi possível, uma vez que o PARA não está analisando o alacloro. Apesar de o refinamento da análise com o uso de dados de monitoramento representar um panorama mais realístico, é provável que não houvesse um impacto significativo na IDA e que o risco dietético crônico ainda seria aceitável, dado o valor extremamente baixo encontrado na análise. A inferência seria semelhante ao considerar que a análise não incluiu água e produtos de origem animal.

A toxicidade aguda de alacloro é baixa, apesar de a substância apresentar potencial de sensibilização dérmica. Em humanos, existem poucos dados sobre a toxicidade aguda de alacloro. Em um estudo retrospectivo realizado em Taiwan, foram observados 63 casos de intoxicação por alacloro, no período de outubro de 1996 a fevereiro de 2007. Alguns pacientes foram assintomáticos e outros tiveram sintomas leves. Entretanto, três pacientes morreram após manifestar hipotensão profunda e/ou coma (LO, YANG & DENG, 2008). Recentemente, Seok et al. (2012) realizaram um estudo retrospectivo a partir de registros de pacientes admitidos em dois hospitais universitários da Coreia, entre janeiro de 2006 e dezembro de 2010, e verificaram que de 28 pacientes que ingeriram alacloro intencionalmente para cometer suicídio, alguns apresentaram sinais graves de intoxicação, com um paciente evoluindo a óbito. Os sinais clínicos de intoxicação envolveram os sistemas gastrointestinal (náusea, vômito, diarreia e dor abdominal), cardiovascular (hipo/hipertensão e brad/taquicardia), respiratório (hipoxemia e falência respiratória) e sistema nervoso central (alerta, sonolência, torpor, coma e convulsões). Em ambos os estudos, os autores concluíram que apesar de a intoxicação por alacloro ser geralmente de baixa toxicidade, podem acontecer sinais neurológicos e cardiovasculares graves, especialmente após a ingestão da substância. Por outro lado, restaria a dúvida se tais efeitos seriam decorrentes da exposição ao ingrediente ativo apenas ou estariam relacionados aos outros componentes da formulação.

Em relação à toxicidade crônica, as principais alterações sistêmicas observadas após a administração de alacloro na dieta de roedores e não roedores estão relacionadas a efeitos hepáticos, tais como aumento nos pesos absoluto e

relativo do fígado e alteração nos níveis de diferentes enzimas hepáticas. Outro achado importante, que mereceu um estudo especial, para descartar a relevância em humanos (dados não relatados), foi a síndrome da degeneração uveal em ratos (EPA, 1998b).

Apesar dos efeitos sistêmicos, o aumento na incidência de tumores nasais, gástricos e tireoidianos em ratos Long-Evans foi o principal efeito relacionado ao tratamento com alacloro nos estudos de toxicidade crônica em roedores. Baseada nesses achados, a EPA primeiramente classificou o alacloro como provável carcinogênico para humanos, na categoria B2, que estaria relacionada à evidência suficiente de carcinogenicidade a partir de dados em animais, mas inadequada ou ausente em humanos. Posteriormente, após uma reavaliação, a EPA alterou a classificação e, hoje, a substância é classificada como provável carcinogênico para humanos em altas doses, mas não provável em baixas doses (USEPA, 2006). Independente da classificação, o ingrediente ativo é amplamente utilizado nos Estados Unidos.

Muitos estudos foram realizados para demonstrar o modo de ação carcinogênico do alacloro. Em relação aos tumores nasais, a substância seria metabolizada até a formação de um suposto metabólito tóxico, o 3,5-dietilbenzoquinona 4-imina (DEBQI), que se liga a proteínas celulares, resultando em eventual morte celular e uma consequente proliferação celular regenerativa, que pode levar à neoplasia. Também foi levantado que tais tumores seriam observados apenas em ratos e foi demonstrado tanto *in vitro* quanto *in vivo*, que a presença de reações necessárias para a produção do intermediário DEBQI seria mais expressiva em ratos do que em camundongos, macacos e humanos (EFSA, 2004; EPA, 1998b). Quanto aos tumores gástricos, em alguns estudos, o alacloro só foi capaz de induzi-los na presença de um agente iniciador e a EPA considerou que a produção de tumores estomacais glandulares em ratos se dá pelo mesmo mecanismo não genotóxico e não linear que o do butacloro, uma substância estruturalmente relacionada ao alacloro e que causa os mesmos tipos de tumores no estômago glandular de ratos. Já os tumores da tireoide seriam causados por uma hiperplasia após uma resposta compensatória para restabelecer os níveis hormonais afetados pela ação da substância no órgão (EPA, 1998b). Este mecanismo de carcinogênese mediado por hormônios seria considerado um fenômeno que contempla o estabelecimento de limites de dose e, portanto, de um NOEL (WILSON et al., 1996).

O registrante alega que o mecanismo de indução de tumores nasais pelo alacloro é um mecanismo não genotóxico. O alacloro foi não mutagênico na maioria dos estudos *in vitro* e *in vivo* analisados. Apenas na prova de síntese de DNA não-programada houve uma resposta fracamente positiva. Entretanto, é discutido que essa resposta aconteceu apenas na dose mais alta e que esta estaria muito próxima da DL₅₀ Oral para ratos (EPA, 1998b).

Em um experimento realizado por Wetmore et al. (1999), a substância foi não mutagênica para a cepa TA100 de *S. typhimurium* na ausência de ativação metabólica, mas apresentou uma resposta positiva com a utilização de um sistema de ativação metabólica derivado da mucosa olfativa de ratos, o que corrobora com o mecanismo de ação proposto de indução dos tumores nasais por um metabólito de alacloro. Este resultado foi confirmado em uma prova de mutagênese com células de linfoma de camundongos, também na presença de S9 da mucosa olfativa. Uma fraca resposta mutagênica para as cepas TA98 e TA1537 também foi observada em um teste de Ames, na presença de um sistema de ativação metabólica de mamíferos e/ou de β -glucuronidase, a partir de amostras de urina de ratos tratados com uma única dose de alacloro (USEPA, 1998b).

Após avaliar vários estudos, a EFSA concluiu que o peso das evidências sugere que um modo de ação não genotóxico está envolvido na indução de tumores dos cornetos nasais de ratos tratados com alacloro e que, apesar de o modo de ação talvez ser relevante para humanos, parece muito improvável que as concentrações do metabólito ativo poderiam ser alcançadas para dar início à cadeia de eventos que culminariam em câncer (EFSA, 2004). Mesmo assim, em 2006, a Comunidade Europeia decidiu não incluir o alacloro no Anexo I da Diretiva 91/414/CEE, que lista as substâncias de uso permitido na Comunidade, e banuiu substância, pois não poderia descartar a relevância de tais tumores para humanos (EUROPEAN COMMISSION, 2006).

Outro país que banuiu o alacloro devido à carcinogenicidade, mas muitos anos antes, em 1985, foi o Canadá (UNEP/FAO, 2006). Assim, os relatos destes dois signatários da Convenção de Roterdã foram responsáveis pela inclusão do ingrediente ativo, a partir de outubro de 2011, na lista do protocolo para Consentimento Prévio Informado, a chamada lista PIC, que tem por objetivo controlar as atividades de importação e exportação de substâncias consideradas potencialmente perigosas à saúde humana (FAO/UNEP, 2011).

No Brasil, caso um ingrediente ativo de agrotóxico seja considerado carcinogênico, o registro não poderá ser concedido para esta substância, tendo em vista as restrições apresentadas na legislação brasileira (BRASIL, 1989; 2002). Esse não foi o caso do alacloro no país. Mesmo após a CONATAT caracterizar a substância como potencialmente carcinogênica para animais de experimentação, o único procedimento adotado pela ANVISA, após a reavaliação do alacloro, em 2002, foi a proibição da aplicação aérea (ANVISA, 2002).

Assim, como o alacloro atualmente está autorizado para uso no país, o trabalho também se propôs a realizar a avaliação do risco ocupacional à saúde de trabalhadores rurais nas condições brasileiras de exposição. Nessa avaliação, foi utilizada a Margem de Exposição (MOE), que é indicativa de uma abordagem não linear e reflete assumir que existe uma dose de exposição abaixo da qual a formação de tumores provavelmente não ocorre (EPA, 1998b).

Para a avaliação do risco ocupacional foram identificados vários cenários, mas a análise foi feita apenas para aqueles cujas unidades de exposição do PHED foram geradas a partir de dados de alta e média confiabilidade (USEPA, 1998a). Para a cultura de algodão, o risco foi aceitável para a aplicação tratorizada, em cabine aberta ou fechada. Para os cenários de misturar/abastecer e misturar/abastecer/aplicar em trator de cabine aberta, o risco só foi aceitável com o uso de vestimenta de proteção simples e luvas. No caso desta cultura, pode-se observar que a questão mais crítica está relacionada à mistura e abastecimento do produto, tendo em vista que nos cenários que incluem apenas a aplicação tratorizada, o risco foi aceitável tanto em cabine fechada quanto aberta, neste último caso mesmo sem o uso de vestimenta de proteção.

Para as culturas de amendoim, café e girassol, o risco foi aceitável apenas para os cenários de aplicação tratorizada, com o uso de vestimenta simples, com e sem luvas, no caso de cabine aberta, e com o uso de vestimenta simples, sem luvas, no caso de cabine fechada.

O risco ocupacional para a cultura da soja foi inaceitável em todos os cenários analisados. Para a cana-de-açúcar, o único cenário com risco aceitável foi a aplicação tratorizada, de cabine fechada, com o uso de vestimenta de proteção, sem luvas. Esse cenário também teve risco aceitável na cultura de milho. Nestas três culturas, é autorizada a modalidade de aplicação costal, cujos riscos foram inaceitáveis, até mesmo com o uso de medidas de proteção. Embora a aplicação

aérea tenha sido proibida na reavaliação de alacloro finalizada em 2002 (ANVISA, 2002), esta modalidade está recomendada na bula de um produto formulado indicado para o uso na cultura do milho. O risco foi aceitável para a aplicação aérea em todos os subcenários avaliados. No entanto, o cenário de mistura e abastecimento para este tipo de aplicação foi inaceitável, mesmo com o uso de medidas de proteção.

Cristóforo e Machado Neto (2007), ao avaliarem a eficiência de equipamentos de proteção individual sobre as condições de trabalho do tratorista na aplicação de herbicidas na soja e amendoim, concluíram que, mesmo com o uso de equipamentos de proteção individual, as condições de aplicação de alacloro nas duas culturas não foram seguras. Esses resultados estão de acordo com aqueles encontrados no presente trabalho para a cultura da soja, que teve risco inaceitável em todos os cenários avaliados. Já em relação à cultura de amendoim, os resultados foram diferentes, pois os cenários de aplicação tratorizada apresentaram risco aceitável. Esta diferença pode estar relacionada à extrapolação do valor de área tratada para a cultura de amendoim dos Estados Unidos (USEPA, 2001a), pois não existem dados sobre o valor de área tratada para esta cultura no Brasil.

A extrapolação dos dados de área tratada dos Estados Unidos para a avaliação do risco ocupacional no Brasil também foi feita para a cultura de girassol. Para as demais culturas, foram utilizados os dados brasileiros relatados por Santos (2010), que avaliou apenas a aplicação tratorizada. Para o cenário de aplicação costal, o valor de área tratada foi aquele sugerido pela ANVISA na CP n° 2 (ANVISA, 2011), pois também não há dados publicados.

Tais extrapolações podem ser consideradas uma fonte de incerteza na análise, mas na ausência de dados brasileiros, foram a alternativa encontrada para que a avaliação pudesse ser feita. Além disso, nas condições de trabalho rural brasileiras, muitas vezes, o trabalhador que prepara a calda de agrotóxico (mistura) é o mesmo que abastece o equipamento e depois aplica o produto na plantação, mas esse importante cenário não foi avaliado, tendo em vista que os dados que geraram as unidades de exposição eram de baixa confiabilidade (USEPA, 1998a).

Enfim, os resultados dessa avaliação mostraram que, sob as condições de exposição brasileiras, a maioria dos cenários identificados tiveram um risco inaceitável, com valores bem abaixo do MOE de 100, mesmo com o uso de medidas de proteção que mitigariam os riscos.

Ainda em relação à exposição ocupacional, foram identificados alguns estudos epidemiológicos, mas neste caso, relacionados à exposição de trabalhadores de fábricas de produção de agrotóxicos. Em uma revisão sobre tais estudos, Weichenthal et al. (2010) concluíram que as evidências epidemiológicas fora de estudos de coorte de saúde da agricultura permanecem limitadas no que diz respeito às associações observadas para agrotóxicos específicos e os diferentes tipos de câncer. Nos estudos sobre incidência de câncer examinados em coortes dos trabalhadores de fabricação de alacloro em Iowa, os tumores linfomatóides estavam aumentados em um destes estudos em relação aos valores esperados na população de Iowa. No entanto, não foram observados tumores nasais, gástricos ou tireoideanos em nenhum dos trabalhadores expostos. Em geral, nenhum dos três estudos avaliados forneceu fortes evidências de uma importante relação entre alacloro e câncer, mas apesar de as evidências fora dos estudos de coorte permanecerem limitadas a respeito da maioria das associações observadas, estudos de toxicidade animal apoiam a possível carcinogenicidade do alacloro.

6 CONCLUSÕES

O presente trabalho apresenta as seguintes conclusões:

- 1) O risco dietético, para pessoas de 10 anos ou mais de idade, decorrente do consumo de resíduos nas culturas tratadas com produtos formulados à base de alacloro, de acordo com as recomendações de rótulo e bula dos produtos, foi aceitável nos 26 estados, no Distrito federal e no Brasil como um todo;
- 2) O risco ocupacional de aplicação de produtos formulados à base de alacloro foi inaceitável para a maioria dos cenários analisados, muitos deles mesmo com a utilização de equipamentos de proteção individual;
- 3) É necessária a geração de dados sobre o valor das áreas tratadas no Brasil para diferentes culturas, em diferentes modalidades de aplicação, de forma que uma avaliação mais fidedigna possa ser realizada nas condições de exposição brasileiras;
- 4) O ingrediente ativo deveria ser considerado pela ANVISA para uma possível reavaliação toxicológica, tendo em vista os dados toxicológicos e os resultados da avaliação do risco ocupacional aqui apresentados.

REFERÊNCIAS

ACQUAVELLA, J. F. et al. Mortality and cancer incidence among alachlor manufacturing workers 1968-99. **Occup. Environ. Med.**, 61, p. 689-685, 2004.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Memória de Reunião – Reavaliação Toxicológica do Ingrediente Ativo ALACHLOR**. Data da reunião: 18 de abril de 2002. Disponível em:

<<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Agrotoxicos+e+Toxicologia/Assuntos+de+Interesse/Reavaliacoes+de+Agrotoxicos/1+Reavaliacao+de+Agrotoxicos+-+2006+correto>>. Acesso em: 02 out. 2011.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Consulta Pública N° 2, de 25 de janeiro de 2011. Proposta de Regulamento Técnico para critérios e exigências para avaliação toxicológica de agrotóxicos, componentes e afins**. Disponível em:

<<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/regulacao+sanitaria/assuntos+de+interesse/consultas+publicas/assuntos+de+interesse/consultas+publicas+encerradas/2011/2011012702>>. Acesso em: 22 out. 2012.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária – **Monografia A06 -Alacloro**. Disponível em: <

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Agrotoxicos+e+Toxicologia/Assuntos+de+Interesse/Monografias+de+Agrotoxicos/Monografias>> Acesso em: 29 set. 2012.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC, nº 7, de 14 de outubro de 1999. Procede a reavaliação toxicológica de formulações e misturas de Alachlor já autorizadas pelo Ministério da Saúde**. Disponível em:

http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/07_99.htm. Acesso em: 25 out 2011.

BRASIL. Decreto nº 4.074, de 04 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, seção 1, p. 1-12, 08 jan. 2002.

BRASIL. Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989. Dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos da 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, 12 jul. 1989.

BRASIL. Portaria SNVS nº 3, de 16 de janeiro de 1992. Ratifica os termos das diretrizes e orientações referentes à autorização de registros, renovação de registro

e extensão de uso de produtos agrotóxicos e afins. **Diário Oficial da União**, Brasília, 4 fev.1992.

BRETVELD et al. Pesticide exposure: the hormonal function of the female reproductive system disrupted?. **Reproductive Biology and Endocrinology**, (4): 30, 2006.

CALDAS, E.D.; SOUZA, L. C. K. R. Chronic dietary risk for pesticide residues in food in Brazil: an update. **Food Additives and Contaminants**, v. 21, n. 11, p. 1057-1064, nov. 2004.

CALDAS, E.D.; SOUZA, L. C. K. R. Avaliação de risco crônico da ingestão de resíduos de pesticidas na dieta brasileira. **Revista de Saúde Pública**, v. 34, n. 5, p. 529-537, out. 2000.

COLEMAN, S. et al. In vitro metabolismo f alachlor by human liver microsomes and human cytochrome P450 isoforms. **Chemico-Biological Interactions**, 122, p. 27-39, 1999.

CRISTÓFORO, A. B.; MACHADO NETO, J. G. Segurança das condições de trabalho de tratorista em aplicações de herbicidas em soja e amendoim e eficiência de equipamentos de proteção individual. **Engenharia Agrícola**, Jaboticabal, v. 27, n. especial, p. 1-9, jan. 2007.

DAMALAS, C. A.; ELEFTHEROHORINOS, I. G. Pesticide Exposure, Safety Issues, and Risk Assessment Indicators. **Int. J. Environ. Res. Public Health**, v. 8, n. 5, p. 1402-1419, 2011.

EFSA – European Food Safety Authority. **Opinion of the Scientific Panel on Plant health, Plant protection products and their Residues on a request from the Commission related to the evaluation of alachlor in the context of Council Directive 91/414/EEC**. Oct. 2004. EFSA Journal, (2004), 111, p. 1-34. Disponível em: <<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/111.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2012.

EFSA – European Food Safety Authority. **Scientific Opinion – Guidance on Dermal Absorption**. Apr. 2012. EFSA Journal, v. 10, n. 4. 30 p. Disponível em: <<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2665.htm>>. Acesso em: 01 out. 2012.

EUROPEAN COMMISSION. 2000. Alachlor (N° CAS 15972-60-8). **ESIS (European Chemical Substances Information System) – IUCLID Data Sheets**. Disponível em: <http://esis.jrc.ec.europa.eu/index.php?PGM=dat>. Acesso em: 10 out. 2012.

EUROPEAN COMMISSION. **2006/966/EC: Commission decision of 18 December 2006 concerning the non-inclusion of alachlor in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing this active substance (notified under document number C(2006)6567)**. 2006. Disponível em: <<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:397:0028:01:EN:HTML>>. Acesso em: 02 out. 2012.

EUROPEAN COMMISSION. 2007. **Review report for the active substance alachlor**. Disponível em: <http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm?event=activesubstance.detail>. Acesso em: 22 out. 2012.

FAO/UNEP. ROTTERDAM CONVENTION. Operation of the prior informed consent procedure for banned or severely restricted chemicals. **Draft Decision Guidance Document – ALACHLOR**. 2011. 29 p.

FAUSTMAN, E.M.; OMENN, G.S. Risk assessment. In: KLAASSEN, C.D. **CASARETT & DOULL'S Toxicology: The Basic Science of Poisons**. 7th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2007. p. 107-128.

GENTER, M. B. et al. Evolution of Alachlor-Induced Nasal Neoplasms in the Long-Evans Rat. **Toxicologic Pathology**, v. 28, n. 6, p. 770-781, 2000.

GENTER, M. B.; BURMAN, D. M.; BOLON, B. Progression of alachlor-induced olfactory mucosal tumours. **Int. J. Exp. Path.**, 83, p. 303-7, 2002.

GENTER, M. B.; GOSS, K. H.; GRODEN, J. Strain-Specific Effects of Alachlor on Murine Olfactory Mucosal Responses. **Toxicologic Pathology**, 32, p. 719-725, 2004.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: análise do consumo alimentar pessoal no Brasil**. 150 p. 2011.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: análise do consumo alimentar pessoal no Brasil**. 2011. 150 pp. Disponível em: www.ibge.gov.br/.../pof/2008_2009...consumo/pofanalise_2008_2009.pdf. Acesso em: 05 nov. 2012.

IPCS – International Programme on Chemical Safety. **WHO Human Health Risk Assessment Toolkit: Chemical Hazards**. 2010. Disponível em: <http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/areas/ra_toolkit/en/index.html>. Acesso em: 15 set. 2012.

JARDIM, A.N.O.; CALDAS, E.D. Exposição humana a substâncias químicas potencialmente tóxicas na dieta e os riscos para saúde. **Química Nova**, v. 32, n. 7, p. 1898-1909, 2009.

LEE, W. J. et al. Cancer Incidence among Pesticide Applicators Exposed to Alachlor in the Agricultural Health Study. **American Journal of Epidemiology**, v. 159, n. 4, p. 373-380, 2004.

LO, Y.; YANG, C.; DENG, J. Acute alachlor and butachlor herbicide poisoning. **Clinical Toxicology**, v. 46, n. 8, p. 716-721, 2008.

MAPA (Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento). **Sistema de Agrotóxicos Fitossanitários (Agrofit)**. Disponível em: <http://extranet.agricultura.gov.br/agrofit_cons/principal_agrofit_cons>. Acesso em: 20 out. 2012.

SANTOS, J. M. F. Cenários da Tecnologia de Aplicação de Agrotóxicos na Agricultura Brasileira. **Biológico**, São Paulo, v. 72, Suplemento 2, p. 15-108, 2010.

SEOK, S. et al. Acute Oral Poisoning Due to Chloracetanilide Herbicides. **J. Korean Med. Sci.**, v. 27, p. 111-114, 2012.

UNEP/FAO – United Nations Environment Programme/Food and Agriculture Organization of the United Nations. Rotterdam Convention. **Alachlor: supporting documentation provided by Canada**. 2006. 42 p.

USEPA – Environmental Protection Agency. **Alachlor: Evaluation of the Potential for Endocrine Disruption**. Dec. 2002. 21 p.

USEPA - United States Environmental Protection Agency. **General Principles for Performing Aggregate Exposure and Risk Assessments**. 2001b. Disponível em: <<http://www.epa.gov/oppfead1/trac/science/aggregate.pdf>>. Acesso em: 25 set. 2012.

USEPA - United States Environmental Protection Agency. **Human Health Risk Assessment**. Disponível em: <<http://www.epa.gov/risk/hazardous-identification.htm>>. Acesso em 15 set. 2012.

USEPA - United States Environmental Protection Agency. **PHED SURROGATE EXPOSURE GUIDE. Estimates of worker exposure from the pesticide handler exposure database version 1.1**. Aug.1998a. 60 p.

USEPA - United States Environmental Protection Agency. **Reregistration Eligibility Decision (RED) - Alachlor**. 338 p., Estados Unidos, Dec., 1998b. Disponível em: <<http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDs/0063.pdf>>. Acesso em: 29 set. 2012.

USEPA - United States Environmental Protection Agency. SCIENCE ADVISORY COUNCIL FOR EXPOSURE. **Standard values for daily acres treated in agriculture**. Policy Number: 9.1. 2001a.

USEPA - United States Environmental Protection Agency. **Six-Year Review 2 Health Effects Assessment: Summary Report**. 2006. Disponível em: <<http://www.epa.gov/oppfead1/trac/science/aggregate.pdf>>. Acesso em: 14 dez. 2012.

WEICHENTHAL, S. et al. A Review of Pesticide Exposure and Cancer Incidence in the Agricultural Health Study Cohort. **Environmental Health Perspectives**, v. 118, n. 8, p. 1117-1125, aug. 2010.

WETMORE, B. A. et al. Evidence for Site-Specific Bioactivation of Alachlor in the Olfactory Mucosa of the Long-Evans Rat. **Toxicology Sciences**, 49, p. 202-212, 1999.

WHO - World Health Organization. Global Environment Monitoring System/*Codex Alimentarius* Commission. Geneva, 1997. **Guidelines for predicting dietary intake of pesticides residues**. 41 p. Disponível em: <<http://www.who.int/foodsafety/publications/chem/pesticides/en/>>. Acesso em: 19 set. 2012.

WHO/FAO - World Health Organization/Food and Agriculture Organization of the United Nations. 1996. **WHO/FAO Data Sheets on Pesticide N° 86 – ALACHLOR**. 11 p. Disponível em: <http://www.inchem.org/documents/pds/pds/pest86_e.htm/>. Acesso em: 19 set. 2012.

WILSON, A. G. E. et al. Mode of Action of Thyroid Tumor Formation in the Male Long-Evans Rat Administered High Doses of Alachlor. **Fundamental and Applied Toxicology**, 33, p. 16-23, 1996.