

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
CENTRO DE ESTUDOS E PESQUISAS EM AGRONEGÓCIOS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AGRONEGÓCIOS**

**ADRIANE BRUCHEZ**

**GLIFOSATO AMBIENTAL E OBESIDADE NAS POPULAÇÕES**

**PORTO ALEGRE**

**2022**

**ADRIANE BRUCHEZ**

**GLIFOSATO AMBIENTAL E OBESIDADE NAS POPULAÇÕES**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Agronegócios do Centro de Estudos e Pesquisas em Agronegócios da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito para a obtenção do título de Doutora em Agronegócios.

Orientadora: Profa. Dra. Angela Rozane Leal de Souza.

Coorientador: Prof. Dr. Homero Dewes

**PORTO ALEGRE**

**2022**

### CIP - Catalogação na Publicação

Bruchêz, Adriane  
GLIFOSATO AMBIENTAL E OBESIDADE NAS POPULAÇÕES /  
Adriane Bruchêz. -- 2022.  
134 f.  
Orientador: Ângela Rozane Leal de Souza.

Coorientador: Homero Dewes.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Centro de Estudos e Pesquisas em  
Agronegócios, Programa de Pós-Graduação em  
Agronegócios, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Obesidade. 2. Exposição ao Glifosato. 3.  
Ambiente Obesogênico. 4. Epigenética Transgeracional.  
5. Endocrine-Disrupting Chemicals. I. de Souza, Ângela  
Rozane Leal, orient. II. Dewes, Homero, coorient.  
III. Título.

**ADRIANE BRUCHEZ**

**GLIFOSATO AMBIENTAL E OBESIDADE NAS POPULAÇÕES**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Agronegócios do Centro de Estudos e Pesquisas em Agronegócios da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito para a obtenção do título de Doutora em Agronegócios.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dra. Caroline Pauletto Spanhol Finocchio

UFMS

---

Prof. Dra. Lisiane Bizarro Araújo

UFRGS

---

Prof. Dr. Edson Talamini

UFRGS

---

Prof. Dra. Ângela Rozane Leal de Souza - Orientadora

UFRGS

---

Prof. Dr. Homero Dewes - Coorientador

UFRGS

## AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu esposo e companheiro Thiago, que me atura e apoia diariamente há dezesseis anos, sempre me incentivou a trilhar cada vez mais longe o caminho do conhecimento. Esteve comigo durante parte da trajetória do ensino médio, toda a graduação, todo o período do Mestrado e agora do Doutorado, sempre entendendo minha ausência, auxiliando quando possível, preocupando-se com minha segurança e bem-estar todos os dias, e que me deu o meu bem mais precioso, minha pequena Alice.

Agradeço também a minha filha Alice, que embora ainda seja muito pequena para entender o quão foi importante nesse processo, as responsabilidades e sonhos da mamãe, é minha motivação diária para cada conquista, cujo sorriso ilumina os dias ruins e torna a vida mais leve e os caminhos mais fáceis de trilhar.

Agradeço a meus pais, Maria e Francisco, que mesmo não tendo frequentado um banco de universidade são meus primeiros e mais sábios mestres. Mesmo a vida os tendo negado conforto, nunca mediram esforços para que as coisas acontecessem como gostariam. Me ensinaram o valor da honestidade, do trabalho e do esforço para realizar os sonhos. São minha fonte de orgulho e inspiração.

Sou grata aos meus orientadores, professores Ângela e Homero, por aceitarem se aventurar comigo nessa jornada acadêmica, permanecendo ao meu lado e me guiando nessa jornada desafiadora. Entenderam minhas limitações quando eu mais precisei, e me trataram como parte de suas famílias. Agradeço pela paciência que sempre despenderam e pela autonomia que me concederam, permitindo que eu obtivesse aprendizados ímpares.

Angela, uma pessoa de coração puro, que me apoiou e esteve preocupada como uma mãe, não apenas no que diz respeito ao Doutorado, mas nos acontecimentos do dia a dia. Seu carinho e afeto ficarão para sempre em minha memória.

Professor Homero, responsável pela idealização desta pesquisa de tese, que, enquanto administradora, me fez sair de minha zona de conforto e me aventurar no campo da biologia molecular e da saúde pública, áreas desconhecidas para mim. Agradeço por tantas ideias, sugestões, enfim, pela minha tese.

Cabe um agradecimento ainda aos professores Paulo Dabdab Waquil e Edson Talamini, que embora não sejam meus orientadores, me auxiliaram sempre que precisei nas análises estatísticas do estudo, me proporcionando aprendizados importantes. Não teria conseguido concluir a tese sem vocês.

Agradeço a todo o Centro de Estudos e Pesquisas em Agronegócios (CEPAN), em especial aos docentes e colegas de mestrado e doutorado da turma de 2018, cuja convivência, troca de experiências e aprendizados tornaram essa jornada mais enriquecedora.

Sou grata a Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e ao seu Programa de Pós-Graduação em Agronegócios por me concederem a oportunidade de trilhar junto a instituições tão renomadas esse capítulo de minha trajetória. Agradeço também ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela bolsa de estudos. Espero conseguir retribuir à sociedade brasileira a oportunidade e a confiança em mim depositadas. Por fim, muitas são as pessoas que merecem ser nominadas nesta página, mas reconhecendo a impossibilidade de fazê-lo, sou grata a todos aqueles que torceram por mim e que, direta ou indiretamente, contribuíram para que eu chegasse até aqui.

“Nothing in life is to be feared, it is only to be understood.  
Now is the time to understand more, so that we may fear less”.  
Marie Skłodowska-Curie

## RESUMO

A obesidade pandêmica é um fenômeno contemporâneo que atinge tanto os indivíduos quanto a sociedade, causando danos à saúde física e mental, e prejuízos econômicos e sociais. Além de fatores genéticos e desequilíbrio energético, comumente associados ao aumento de peso, tem-se descoberto outros fatores responsáveis pelo crescimento dos níveis da obesidade nas populações, dentre eles a exposição ambiental aos obesogênicos, substâncias químicas que alteram os hormônios de controle de peso, fazendo com que indivíduos expostos a certas substâncias no início da vida tenham alteradas suas células-tronco, tornando-as pré-programadas para ativação da adipogênese. Entre as substâncias analisadas em laboratório que apresentaram relação com a obesidade cabe destaque a um produto extensivamente utilizado na agricultura mundial, em especial na produção da soja, o agrotóxico glifosato. A pergunta que deve ser respondida é se o que se observa em animais de laboratório expostos ao agrotóxico também ocorre com populações humanas. Assim, o presente estudo teve por objetivo verificar se existe correlação entre a exposição ao glifosato e a ocorrência de obesidade em populações rurais. Ademais, cabe comparar os efeitos putativos da exposição ambiental ao glifosato com os outros fatores reconhecidos como determinantes da obesidade e sobrepeso nas populações. Para tanto, neste estudo usou-se dados agrônômicos e demográficos municipais a partir de fontes institucionais públicas, para o estado do Rio Grande do Sul e outros estados do Brasil produtores de soja. Como principais resultados, verificou-se que nos municípios situados no Rio Grande do Sul ocorrem apenas correlações fracas entre o uso de glifosato nas lavouras e os índices de prevalência de obesidade nas populações eventualmente expostas aos aerossóis das pulverizações. Em outras regiões do Brasil produtoras de soja, pode-se verificar uma correlação significativa entre o uso agrícola do glifosato e a obesidade grave em adolescentes. Fatores reconhecidos com relação positiva com os índices de obesidade, de acordo com as mesmas fontes de dados, são: percentual de pessoas de 18 anos ou mais, insuficientemente ativas; consumo de alimentos preparados e misturas industriais; consumo de óleos e gorduras; consumo de sais e condimentos; e consumo de outras bebidas e infusões. Observou-se também as relações inversas reconhecidas entre os índices de obesidade e sobrepeso e o consumo de cereais, leguminosas, hortaliças e frutas e o consumo per capita de bebidas alcoólicas. Os resultados sugerem que no Rio Grande do Sul a exposição da população rural ao glifosato não se inclui entre os determinantes obesogênicos, contrastando com a obesogenicidade desse agrotóxico que se observa em animais experimentais em laboratório. Por outro lado, os resultados observados nas populações rurais de outras regiões do país sugerem a possibilidade de ocorrência de obesogenicidade transgeracional decorrente da exposição ao agrotóxico, tal como descrita em pesquisa laboratorial com animais. O contraste regional evidenciado pode ser devido aos diferentes graus de exposição das respectivas populações, decorrente de diferentes práticas no manuseio dos agrotóxicos, supostamente mais adequadas e melhor estabelecidas entre os agricultores do Rio Grande do Sul.

Palavras-chaves: Obesidade. Exposição ao Glifosato. Ambiente Obesogênico. Epigenética Transgeracional. Endocrine-Disrupting Chemicals.



## ABSTRACT

Pandemic obesity is a contemporary phenomenon that affects both individuals and society, causing damage to physical and mental health, and economic and social losses. In addition to genetic factors and energy imbalance, commonly associated with weight gain, other factors responsible for the growth of obesity levels in populations have been discovered, including environmental exposure to obesogens, chemicals that alter weight control hormones, causing individuals exposed to certain substances early in life to have their stem cells altered, making them pre-programmed for the activation of adipogenesis. Among the substances analyzed in the laboratory that were related to obesity, a product extensively used in world agriculture, especially in soybean production, the pesticide glyphosate, stands out. The question that must be answered is whether what is observed in laboratory animals exposed to pesticides also occurs in human populations. Thus, the present study aimed to verify whether there is a correlation between exposure to glyphosate and the occurrence of obesity in rural populations. Furthermore, it is worth comparing the putative effects of environmental exposure to glyphosate with the other factors recognized as determinants of obesity and overweight in populations. Therefore, this study used municipal agronomic and demographic data from public institutional sources, for the state of Rio Grande do Sul and other soybean producing states in Brazil. As main results, it was found that in the municipalities located in Rio Grande do Sul, there are only weak correlations between the use of glyphosate in crops and the prevalence rates of obesity in populations eventually exposed to spray aerosols. In other soy-producing regions of Brazil, a significant correlation can be seen between agricultural use of glyphosate and severe obesity in adolescents. Factors recognized with a positive relationship with obesity rates, according to the same data sources, are: percentage of people aged 18 or over who are insufficiently active; consumption of prepared foods and industrial mixtures; consumption of oils and fats; consumption of salts and spices; and consumption of other beverages and infusions. The inverse relationships recognized between obesity and overweight rates and the consumption of cereals, legumes, vegetables and fruits and the per capita consumption of alcoholic beverages were also observed. The results suggest that in Rio Grande do Sul the exposure of the rural population to glyphosate is not included among the obesogenic determinants, contrasting with the obesogenicity of this pesticide that is observed in experimental animals in the laboratory. On the other hand, the results observed in rural populations in other regions of the country suggest the possibility of occurrence of transgenerational obesogenicity resulting from exposure to pesticides, as described in laboratory research with animals. The regional contrast evidenced may be due to the different degrees of exposure of the respective populations, resulting from different practices in the handling of pesticides, supposedly more adequate and better established among farmers in Rio Grande do Sul.

Keywords: Obesity. Exposure to Glyphosate. Obesogenic Environment. Transgenerational Epigenetics. Endocrine-Disrupting Chemicals.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

|   |     |
|---|-----|
| Figura 1.1 - Porcentagem anual de adultos brasileiros com sobrepeso e obesidade                       | 12  |
| Figura 3.1 - Fluxo da informação com as diferentes fases da revisão sistemática                       | 39  |
| Figura 3.2 - Distribuição temporal das publicações  | 39  |
| Figura 3.3 - Países onde as pesquisas foram realizadas  | 40  |
| Figura 3.4 - Palavras-chaves presentes nos estudos analisados   | 41  |
| Figura 3.5 - Redes colaborativas de autores que publicaram sobre obesidade rural                      | 41  |
| <br>  |     |
| Quadro 3.1 - Intervenções apresentadas pelos estudos  | 45  |
| Figura 3.6 - Framework dos fatores determinantes e doenças associadas à obesidade                     | 46  |
| Figura 4.1 - Venda de agrotóxicos e afins no Rio Grande do Sul (2000-2020)                            | 81  |
| Quadro 4.1 - Correlação consumo glifosato e estado nutricional da população – 2018                    | 84  |
| Quadro 4.2 - Correlação entre o uso agrícola de glifosato e estado nutricional da população -<br>2019 | 88  |
| Figura 5.1 - Adoção de plantas OGM no Brasil  | 98  |
| Quadro 5.1 - Relações identificadas entre as variáveis analisadas                                     | 101 |

## SUMÁRIO

|   |           |
|---|-----------|
| <b>CAPÍTULO 1</b>   | <b>11</b> |
| 1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO DO TEMA E DEFINIÇÃO DO PROBLEMA  | 11        |
| 1.2 OBJETIVOS   | 16        |
| 1.2.1 Objetivo geral  | 16        |
| 1.2.2 Objetivos específicos   | 16        |
| 1.3 JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA  | 17        |
| 1.4 ESTRUTURA DA TESE   | 18        |
| <b>2 CAPÍTULO 2</b>   | <b>20</b> |
| 2.1 AMBIENTE OBESOGÊNICO  | 20        |
| 2.2 HERANÇA EPIGENÉTICA TRANSGERACIONAL   | 22        |
| 2.3 ENDOCRINE-DISRUPTING CHEMICAL (EDC)   | 24        |
| 2.4 ENDOCRINE-DISRUPTING CHEMICAL (EDC) NA AGRICULTURA  | 25        |
| 2.5 ENDOCRINE-DISRUPTING CHEMICALS (EDCS) NA AGRICULTURA<br>BRASILEIRA - PERSISTENT ORGANIC POLLUTANTS (POPS) | 27        |
| 2.5.1 Produção e usos no Brasil: Aldrin, Dieldrin e Endrin  | 29        |
| 2.5.2 Produção e Usos no Brasil: Alfa, Beta-Hexaclorociclohexano e<br>Lindano-Gama-HCH                        | 30        |
| 2.5.3 Produção e Usos no Brasil: Endossulfam  | 31        |
| 2.5.4 Produção e usos no Brasil: Hexaclorobenzeno (HCB)   | 32        |
| 2.5.5 Produção e usos no Brasil: Heptacloro   | 32        |
| 2.5.6 Produção e Usos no Brasil: Mirex  | 33        |
| 2.5.7 Produção e usos no Brasil: DDT  | 33        |
| 2.6 EXPOSIÇÃO AO GLIFOSATO E OBESIDADE  | 34        |
| <b>3 CAPÍTULO 3</b>   | <b>36</b> |
| 3.1 INTRODUÇÃO  | 36        |
| 3.2 MÉTODO  | 37        |
| 3.3 ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS  | 39        |
| 3.4 CONSIDERAÇÕES FINAIS  | 47        |
| 3.5 REFERÊNCIAS   | 48        |
| 3.6 APÊNDICE A - PORTFÓLIO DOS ARTIGOS CIENTÍFICOS ANALISADOS   | 50        |
| <b>4 CAPÍTULO 4</b>   | <b>78</b> |
| 4.1 INTRODUÇÃO  | 78        |
| 4.2 MÉTODO  | 81        |

|  |            |
|--|------------|
| 4.3 ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS       | 83         |
| 4.4 CONSIDERAÇÕES FINAIS                     | 91         |
| 4.5 REFERÊNCIAS                              | 92         |
| <b>5 CAPÍTULO 5</b>                          | <b>95</b>  |
| 5.1 INTRODUÇÃO                               | 95         |
| 5.2 MÉTODO                                   | 98         |
| 5.3 ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS       | 100        |
| <b>6 CAPÍTULO 6</b>                          | <b>109</b> |
| 6.1 LIMITAÇÕES DA PESQUISA E ESTUDOS FUTUROS | 113        |
| <b>REFERÊNCIAS</b>                           | <b>115</b> |

## **CAPÍTULO 1**

### **INTRODUÇÃO**

Esse capítulo apresenta as diretrizes que nortearão a investigação proposta. Desse modo, expõem a temática e problemática do estudo, seus respectivos objetivos, posterior justificativa e relevância que contemplam as possíveis implicações acadêmicas e gerenciais da pesquisa.

#### **1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO DO TEMA E DEFINIÇÃO DO PROBLEMA**

A obesidade ganhou destaque na agenda pública internacional nas três últimas décadas, caracterizando-se como um evento de proporções globais e de prevalência crescente (DIAS *et al.*, 2017). Portanto, é considerada uma pandemia que causa consequências negativas tanto no âmbito social, prejudicando o desenvolvimento de populações, quanto no físico e mental dos indivíduos afetados (FENG *et al.*, 2010).

Essa pandemia vem aumentando em quase todos os países (SWINBURN; EGGER, 2002), considerando que a prevalência mundial da obesidade quase triplicou entre 1975 e 2016 (WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO, 2018). Em 2016, cerca de 39% dos adultos com 18 anos ou mais (39% dos homens e 40% das mulheres) apresentavam excesso de peso, enquanto cerca de 13% da população adulta do mundo (11% dos homens e 15% das mulheres) era obesa (WHO, 2018).

Considerando que o sobrepeso e a obesidade são provenientes do acúmulo anormal ou excessivo de gordura, representam uma ameaça crescente à saúde das populações em um número crescente de países, haja vista que a obesidade é considerada um fator de risco para o desenvolvimento de doenças crônicas, como problemas cardiovasculares, hipertensão e diabetes (WHO, 2000).

As doenças crônicas são as principais causas de mortalidade no mundo (WHO, 2018), substituindo problemas mais tradicionais, como desnutrição e doenças infecciosas, como as causas mais importantes de problemas de saúde (WHO, 2000). Nesse sentido, a temática da obesogenicidade tem estado na pauta de prioridades de pesquisadores, governantes, indústria de alimentos e da sociedade em geral, devido sua relação com as doenças citadas no parágrafo anterior e, até mesmo, depressão (PEARCE; WITTEN, 2010; ALVES, 2019).

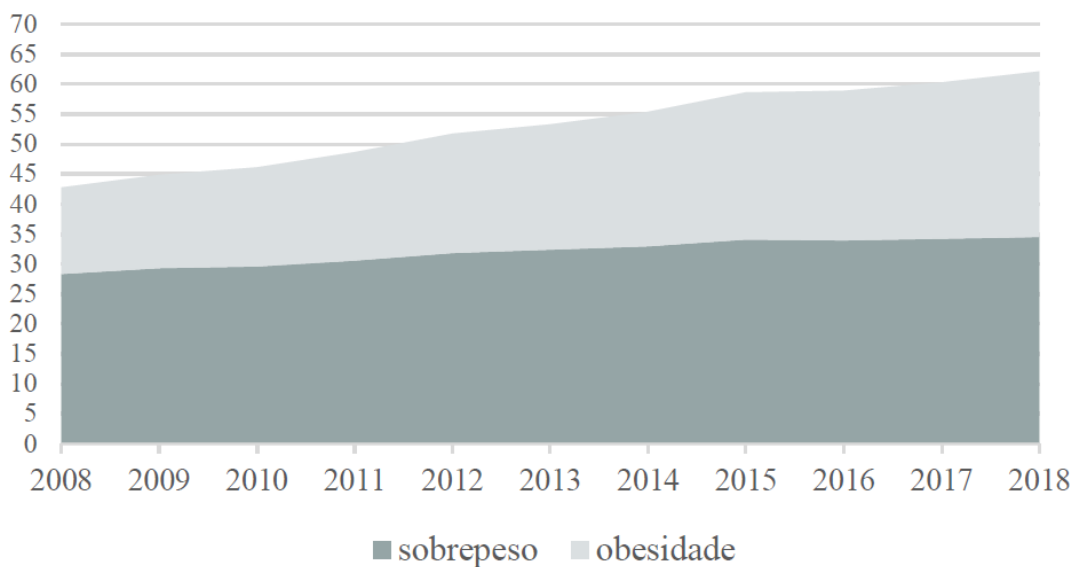
Todavia, não são apenas os adultos que são atingidos pelo aumento das doenças crônicas relativas à obesidade, mas também as crianças e adolescentes em diversos países do

mundo. A obesidade infantil tem sido reconhecida como um dos principais desafios de saúde pública do século XXI (WHO, 2019).

O número de crianças e adolescentes obesos de 5 a 19 anos aumentou de 11 milhões em 1975 para 124 milhões em 2016 e, em 2016, um adicional de 213 milhões estava acima do peso (ABARCA-GOMEZ *et al.*, 2017). Essas crianças e adolescentes exibem condições de saúde relacionadas à obesidade, como o tipo 2 de diabetes, resistência à insulina, hipertensão, dislipidemia, apneia obstrutiva do sono e doença hepática gordurosa, que só eram vistas anteriormente em adultos (NG *et al.*, 2014). Além disso, adolescentes obesos ou com sobrepeso têm maior risco de se tornar obesos na idade adulta (CRAIGIE *et al.*, 2009), da mesma forma que a condição de obeso diminui a qualidade de vida dos adolescentes (INCHLEY *et al.*, 2017).

No Brasil, o sobrepeso e a obesidade também são problemas de grande relevância no âmbito da saúde pública, tendo em vista que o excesso de peso em adultos aumentou continuamente ao longo de 34 anos, entre 1974-1975 e 2008-2009 (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE, 2010), e continua a crescer (SISVAN, 2019), de acordo com a Figura 1.1, onde verifica-se o desenvolvimento dos índices de sobrepeso e obesidade no Brasil entre 2008 e 2018.

**Figura 1.1 - Porcentagem anual de adultos brasileiros com sobrepeso e obesidade**



**Fonte:** Alves (2019).

Conforme dados da WHO (2018), mais de 55% da população adulta brasileira estava acima do peso em 2016. Em 2019, dados do SISVAN apontam que 65% da amostra

pesquisada no Brasil se encontra com excesso de peso. Além disso, dados preliminares do SISVAN (2019), referentes a 2019, indicam que esta mudança continua acelerando. Neste sentido, torna-se importante identificar possíveis fatores determinantes da obesidade, que surge de uma interação complexa entre vários fatores que ainda não são totalmente compreendidos (BLUMBERG, 2018; NARCISO *et al.*, 2019).

Dentre os fatores que desencadeiam os graves desequilíbrios nutricionais estão os hábitos alimentares das populações. Os alimentos específicos não são consumidos sozinhos e, sim, acompanhados por outros que podem afetar na forma com que cada um seja absorvido e/ou processado pelo organismo (MORRIS *et al.*, 2016). Um determinado padrão dietético, mais do que o consumo de um determinado alimento específico, pode influenciar no estado de saúde de uma população, por meio dos níveis de sobrepeso e obesidade (ALVES, 2019).

Em conjunto, o exercício físico e as dietas hipocalóricas são importantes componentes do tratamento da obesidade. Promovem a diminuição da gordura corporal, o aumento da massa magra e a atenuação das comorbidades geradas pelo excesso de gordura, compondo o tratamento clínico da obesidade, juntamente com o uso de fármacos específicos (LIVHITS *et al.*, 2010). Em contrapartida, o aumento no consumo de alimentos de alto valor energético e a diminuição da prática de atividade física pela população, tornam o quadro de obesidade cada vez maior e preocupante (CARLUCCI *et al.*, 2013).

Além disso, os fatores psicossociais também desempenham um papel proeminente na obesidade, no comportamento alimentar e no desenvolvimento e manutenção da síndrome metabólica (ANDERSON; TAYLOR, 2011; GUNDERSEN *et al.*, 2011; LAWMAN; WILSON, 2012). Três fatores psicossociais primários destacam-se como altamente correlacionados com comportamentos alimentares na juventude, incluindo sofrimento psicológico, insatisfação corporal e sofrimento fisiológico (GOLDFIELD *et al.*, 2010; GUNDERSEN *et al.*, 2011; WILSON; SATO, 2014).

Em relação à depressão, há literatura considerável sobre esse tópico que conecta sintomas de depressão e excesso de peso (BLAINE, 2008; LUPPINO *et al.*, 2010) de maneira bidirecional, ou seja, não apenas a experiência de excesso de peso aumenta os sintomas depressivos (LUPPINO *et al.*, 2010), como também há relação preditiva entre sintomas depressivos e desenvolvimento posterior de obesidade (GOODMAN; WHITAKER, 2002; LIEM *et al.*, 2008). Estressores crônicos psicossociais, incluindo casa (família, tensão em relacionamentos), ambiental (segurança do bairro) e dos colegas e da escola (*bullying*) também têm sido associados ao risco de obesidade (WILSON; SATO, 2014).

Esses fatores, causadores do aumento dos níveis de sobrepeso e obesidade nas populações, têm sido vistos principalmente como uma questão urbana (MALIK; WILLETT; WC, 2013), em parte porque o acesso aos serviços de alimentação é maior e mais fácil nas cidades do que nas áreas rurais. Os moradores das cidades têm uma variedade de opções para a compra de alimentos e bebidas altamente processados, que são ricos em sal, gordura saturada e açúcar, e que são frequentemente denominados como alimentos obesogênicos ultra processados (POPKIN, 2019).

Além disso, os habitantes das cidades têm melhores opções de transporte, maior acesso a smartphones e TV a cabo, e mais oportunidades de lazer não físicas do que aqueles que vivem em áreas rurais, além de serem mais propensos a ter ocupações que não são muito exigentes fisicamente. Todos esses fatores limitam o gasto de energia. Por outro lado, as áreas rurais têm sido vistas como locais onde o trabalho pesado em fazendas, florestas e atividades relacionadas à mineração leva a altos níveis de gasto de energia, e, portanto, a probabilidade de ganho de peso é menor nas populações rurais do que nas urbanas (POPKIN, 2019).

Entretanto, pesquisas indicam que os níveis de sobrepeso e obesidade estão aumentando mais rapidamente nas áreas rurais do que nas áreas urbanas, mesmo em países de renda baixa e média (*low- and middle-income countries- LMICs*) (JAACKS; SLINING; POPKIN, 2015). Popkin (2018), atribui a problemática ao fato de que as zonas rurais em LMICs começaram a se assemelhar a áreas urbanas, porque a oferta de alimentos moderna está agora disponível em combinação com dispositivos mecanizados para agricultura e transporte.

Apesar dessas observações, a maioria dos esforços de pesquisa e política tem se concentrado em combater a urbanização como um dos principais propulsores da obesidade, porque o pensamento geral ainda é de que as pessoas que vivem em áreas rurais têm mais probabilidades de enfrentar a fome e a desnutrição do que estarem expostas a fatores que levar ao excesso de peso (POPKIN, 2019).

Embora os estudos atribuam atenção especial a ingestão de alimentos com altos teores calóricos e baixo gasto energéticos com exercícios físicos, Brown *et al.*, (2016), afirmam que o Índice de Massa Corporal (IMC) atualmente é maior do que o de gerações passadas, mesmo com níveis de ingestão calórica e atividade física iguais. Dessa forma, os autores indicam que fatores além da dieta e atividade física podem estar contribuindo para o aumento do IMC ao longo do tempo, sendo necessárias pesquisas para identificar esses fatores e determinar os mecanismos pelos quais tais fatores afetam o peso corporal.



Baillie-Hamilton (2002) aborda a hipótese das causas ambientais, ao invés de fatores genéticos ou equilíbrio energético, como responsáveis pelo aumento da obesidade. O uso exponencial de produtos químicos sintéticos e inorgânicos sintéticos, mais conhecidos por causar perda de peso em altos níveis de exposição, em concentrações menores têm poderosas ações de promoção de peso. Esta propriedade já foi amplamente explorada comercialmente para produzir hormônios de crescimento que engordam gado, e produtos farmacêuticos que induzem ganho de peso em pacientes abaixo do peso. Portanto, aborda a hipótese de que o atual nível de exposição humana a esses produtos químicos danifica os mecanismos naturais de controle de peso do corpo, incluindo alguns pesticidas, solventes, plásticos, retardadores de chamas e metais pesados.

Nesse contexto, Blumberg (2018) analisa o efeito das chamadas “substâncias obesogênicas” presentes no ambiente. Esses obesogênicos são substâncias químicas, que contribuem para a obesidade ao interromper o desenvolvimento normal e o equilíbrio do metabolismo da gordura, ou seja, a forma como o corpo cria e armazena gordura, podendo reprogramar as células-tronco no corpo para desenvolver células adiposas, e que são ainda hereditárias. A exposição a tais substâncias químicas também pode mudar a forma como o corpo responde às escolhas alimentares e lida com as calorias. Substâncias essas que podem estar presentes tanto em alimentos, como em residências ou locais de trabalho, e até mesmo armários de remédios. Blumberg (2018) apresenta uma lista geral de obesogênicos conhecidos, quais sejam:

- a) pesticidas químicos, comumente usados na agricultura convencional;
- b) Bisfenol A (BPA) e substâncias químicas de reposição (BPF e BPS);
- c) ácido perfluorooctanóico (PFOA);
- d) ftalatos;
- e) tributilestanho (TBT);
- f) produtos químicos bifenil policlorados (PCBs);
- g) éteres difenílicos polibromados;
- h) soja, que contém altos níveis de fitoestrógenos, que podem promover o crescimento de células adiposas e a obesidade;
- i) glutamato monossódico (MSG);
- j) xarope de milho rico em frutose (HFCS);
- k) adoçantes artificiais; nicotina; diversos poluentes do ar;
- l) parabenos, obesogênicos conhecidos por perturbar os hormônios por mimetizar estrogênio.

Deste modo, considerando que o Brasil é um dos maiores produtores agropecuários do mundo, desempenhando um importante papel na economia local, utiliza intensivamente sementes transgênicas e insumos químicos, como fertilizantes e agrotóxicos. A extensa área de plantio no Brasil proporcionou ao país o posto de maior consumidor de agrotóxicos no mundo (LOPES; ALBUQUERQUE, 2018), sendo a região Sul responsável por, aproximadamente, 30% deste consumo (PIGNATI *et al.*, 2017). Portanto, o debate em torno da hipótese de que a exposição a agrotóxicos possa influenciar no aumento dos índices de sobrepeso e obesidade, torna-se relevante para o contexto brasileiro. Ante ao exposto, a pesquisa proposta é norteada pelo seguinte conjunto de questões que compõem sua possível problemática:

- a) quais são os fatores causadores da obesidade consolidados na literatura?
- b) como a literatura trata o uso de agrotóxicos e sua relação com a obesidade no meio rural? Existem estudos que apontem essa relação ou influência em âmbito social?
- c) existe correlação entre o consumo de glifosato e o estado nutricional da população nos municípios do Rio Grande do Sul?
- d) quanto a exposição aos agrotóxicos contribui para a epidemia da obesidade? Quanto os demais fatores determinantes contribuem para o aumento dos níveis de obesidade?

Esse conjunto de questões culmina na seguinte interrogativa, que sintetiza todas as demais: qual a influência da exposição a agrotóxicos nos índices de sobrepeso e obesidade na população rural brasileira?

## 1.2 OBJETIVOS

Os objetivos que nortearam a investigação estão divididos conforme o nível de abrangência e especificidade. Deste modo, definiu-se o objetivo geral e seus respectivos objetivos específicos, apresentados nesta subseção.

### 1.2.1 Objetivo geral

Para responder o conjunto de questões que correspondem a problemática da investigação proposta, definiu-se como objetivo geral a seguinte afirmativa: analisar a relação entre a exposição a agrotóxicos e a obesidade na população rural brasileira.

### 1.2.2 Objetivos específicos

Para atingir o objetivo geral, propõem-se os seguintes objetivos específicos:

- a) identificar a evolução conceitual da temática da obesidade, e a forma com que esta, na perspectiva do uso de agrotóxicos como causadores do aumento da obesidade, é abordada na literatura científica;
- b) verificar a correlação entre o consumo de glifosato e o estado nutricional da população nos municípios do Rio Grande do Sul;
- c) analisar a relação entre os índices de obesidade, o consumo de glifosato por hectare de lavoura temporária plantado, e demais determinantes da obesidade.

### 1.3 JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA

Nas últimas três décadas, houve um aumento dramático e mundial na incidência de obesidade, e, portanto, existe uma necessidade urgente de entender os fatores que contribuem para esse aumento, a fim de encontrar novas ferramentas que melhorem a qualidade de vida dos indivíduos afetados e evitem a propagação da obesidade para as gerações futuras.

É amplamente aceita a explicação de que o aumento da massa gorda é um equilíbrio prejudicado entre a ingestão de energia e o gasto de energia - *calories in – calories out*- ou modelo termodinâmico (HALL *et al.*, 2012). No entanto, diversos outros fatores são considerados promotores da obesidade, além do consumo excessivo proposto de alimentos e um estilo de vida sedentário; isso inclui tabagismo materno, estresse, consumo excessivo de álcool e genética (RIPPE; HESS, 1998; HERBERT, 2008).

Nesse contexto, há um crescente corpo de evidências mostrando que a exposição a produtos químicos desreguladores endócrinos (EDCs) que podem afetar adversamente a saúde humana (DIAMANTI-KANDARAKIS *et al.*, 2009; BERGMAN *et al.*, 2012). Estes produtos químicos são desreguladores endócrinos que se tornaram uma peça importante do quebra-cabeça da epidemia da obesidade, mas pouco se sabe sobre o mecanismo subjacente a seus efeitos. Portanto, os EDCs são definidos como produtos químicos exógenos ou misturas de produtos químicos que interferem em qualquer aspecto da ação hormonal (ZOELLER *et al.*, 2012).

Há evidências de que a vida selvagem e o homem estão amplamente expostos a EDCs, resultando em um amplo espectro de consequências adversas (DIAMANTI-KANDARAKIS *et al.*, 2009; BERGMAN *et al.*, 2012, 2013). Estudos demonstram que animais que vivem

próximo a populações humanas, como animais de estimação, roedores selvagens e animais de laboratório, mostraram um aumento geral no peso corporal nas últimas décadas (KLIMENTIDIS *et al.*, 2011). Alguns desses animais estão alojados em condições altamente controladas, como laboratórios, indicando que o ganho geral de peso de espécies animais associadas ao homem não pode ser atribuído apenas aos efeitos do desperdício de alimentos e estilos de vida prejudiciais à saúde (CHAMORRO-GARCIA; BLUMBERG, 2014).

Os tipos de alimentos administrados a esses animais de laboratório e a fonte de seus componentes (grãos, alfafa etc.) podem ser fatores importantes que contribuem para o aumento da taxa de peso corporal, uma vez que condicionam o microbioma intestinal, que tem sido associado ao desenvolvimento da obesidade (TURNBAUGH *et al.*, 2006; LE CHATELIER *et al.*, 2013).

Além disso, os componentes de vários materiais usados para abrigar os animais (gaiolas plásticas, garrafas plásticas de água etc.), também podem ser fatores importantes que geralmente não são levados em consideração ao projetar novos experimentos. Esses bioindicadores sugerem que pode haver outros fatores ambientais que estão afetando o desenvolvimento da obesidade nos níveis da comunidade e da população, tal como a exposição a determinados componentes químicos de pesticidas utilizados na agricultura (CHAMORRO-GARCIA; BLUMBERG, 2014).

Embora existam evidências de estudos em animais de laboratório e em cultura de células de que uma variedade de EDCs pode levar ao aumento da adipogênese e ganho de peso (CHAMORRO-GARCIA *et al.*, 2012; SKINNER *et al.*, 2013), estudos epidemiológicos em humanos relacionados à exposição da EDC ao desenvolvimento da obesidade ainda são limitados (HALLDORSSON *et al.*, 2012; PEREIRA-FERNANDES *et al.*, 2014).

#### 1.4 ESTRUTURA DA TESE

Esta tese é composta por seis capítulos. O primeiro capítulo consiste na introdução, que apresenta a contextualização e as diretrizes a partir das quais a pesquisa foi realizada e a qual este subcapítulo integra. O segundo capítulo abrange o referencial teórico que fornece subsídios para o desenvolvimento do estudo e que embasa as análises e discussões realizadas, abrangendo aspectos conceituais concernentes ao ambiente obesogênico, fornecendo uma descrição e o histórico sobre os *endocrine-disrupting chemical* (EDCs), bem como, tratando sobre o conceito da Epigenética e efeitos transgeracionais dos EDCs.

A partir desse encadeamento, por conseguinte, o capítulo três apresenta os determinantes da obesidade em áreas rurais e doenças associadas, conforme postula o primeiro objetivo específico desta tese. Em seguida, o capítulo quatro apresenta a análise de correlação entre o consumo de glifosato e o estado nutricional da população nos municípios do Rio Grande do Sul, conforme disposto no segundo objetivo específico do presente estudo. Por conseguinte, o capítulo cinco apresenta a análise da relação entre os índices de obesidade, o consumo de glifosato por hectare de lavoura temporária plantado, consumo de alimentos e bebidas, e hábitos dos indivíduos nos estados brasileiros.

Portanto, os dois primeiros capítulos desta tese expõem a proposta de pesquisa, suas diretrizes e embasamentos teóricos. Os capítulos que seguem, ordenadamente, atendem aos objetivos específicos do estudo e tratam sobre o fenômeno investigado (análise da exposição a agrotóxicos e sua relação com a obesidade na população rural brasileira), proporcionando não apenas um framework dos determinantes da obesidade no meio rural, como também uma análise da correlação entre o consumo de glifosato e o estado nutricional da população nos municípios do Rio Grande do Sul, e relação entre os índices de obesidade, o consumo de glifosato, e demais determinantes da obesidade.

Por fim, o capítulo seis apresenta os resultados obtidos nas etapas anteriores, comparando os resultados de forma a desencadear um conceito lógico sobre a temática, expõe as considerações finais da pesquisa, bem como suas limitações e sugestões para futuras investigações.

## **CAPÍTULO 2**

### **REFERENCIAL TEÓRICO**

Esse capítulo contempla a abordagem teórica que será empregada para a realização da investigação proposta. Esta escolha justifica-se por se entender que a obesidade coletiva no meio rural vem aumentando de forma substancial nas últimas décadas, e que investigações relativas a determinantes da obesidade específicos das zonas rurais são necessárias e urgentes. Deste modo, torna-se proeminente entender aspectos conceituais dessa circunscrição teórica, bem como explicitar sua dinâmica de processo e sua perspectiva analítica sob o enfoque da saúde pública.

#### **2.1 AMBIENTE OBESOGÊNICO**

A obesidade é considerada uma problemática de saúde humana nos níveis de saúde individual e pública. Influenciadora de diversos efeitos adversos à saúde, é considerada um dos principais fatores predisponentes para a epidemia emergente de doenças não transmissíveis crônicas (FLEGAL *et al.*, 2010). Estima-se que, continuando a tendência real, a prevalência global de 33% para sobrepeso e obesidade na população adulta (1,3 bilhão de pessoas) em 2005, chegará a 57,8% (3,3 bilhões de pessoas) até 2030 (STEVENS *et al.*, 2012).

O aumento da incidência de obesidade coincide com o aumento do uso e distribuição de produtos químicos industriais que podem ter papel no desenvolvimento da obesidade (KELISHADI *et al.*, 2013). Baillie-Hamilton (2002), postulou um papel para as toxinas químicas na etiologia da obesidade, apresentando a coincidência da epidemia de obesidade com o aumento perceptível de produtos químicos no meio ambiente nas últimas quatro décadas.

Um conjunto acumulado de evidências sugere que substâncias químicas desreguladoras do sistema endócrino (EDCs) podem estar ligadas à epidemia de obesidade (BAILLIE-HAMILTON, 2002). EDCs são substâncias químicas que alteram o funcionamento normal dos hormônios e outras moléculas de sinalização no corpo (DIAMANTI-KANDARAKIS *et al.*, 2009). Estudos adicionais propuseram a existência de substâncias químicas denominadas “obesogênicas”, moléculas com efeitos adversos no

metabolismo lipídico e na adipogênese, resultando em obesidade (GRUN; BLUMBERG, 2006; TABB; BLUMBERG, 2006).

Além disso, há a hipótese do ambiente obesogênico, sugerindo que a exposição pré-natal ou no início da vida a certas substâncias como EDCs podem predispor os indivíduos expostos ao aumento da massa gorda e ao excesso de peso. Sugere-se que a exposição a obesogênicos possa modificar o epigenoma das células-tronco estromais multipotentes, influenciando-as para a linhagem de adipócitos (KELISHADI *et al.*, 2013). Desse modo, seres humanos expostos a obesogênicos durante o início da vida podem ter um compartimento alterado de células-tronco, já pré-programado para um resultado adipogênico (JANESICK; BLUMBERG, 2011).

A lista de produtos químicos estudados como possíveis obesogênicos continua a crescer e inclui:

- a) dietilestilbestrol (DES);
- b) bisfenol A (BPA);
- c) ftalatos;
- d) organotinas;
- e) éteres difenil polibromados (PBDEs);
- f) produtos químicos polifluor alquil (PFCs);
- g) pesticidas organoclorados (OC);
- h) bifenilos policlorados (PCBs) e alguns solventes.

Inferese que esses produtos químicos citados estejam interferindo na homeostase do peso, alterando os hormônios de controle de peso, modificando a sensibilidade aos neurotransmissores ou alterando a atividade do sistema nervoso simpático (HATCH *et al.*, 2010).

Os pesticidas organoclorados (OC) são compostos químicos sintéticos, utilizados no passado na agricultura e na saúde pública, cujo uso foi proibido em diversos países devido aos danos causados ao meio ambiente e à saúde humana (ORTEGA GARCÍA *et al.*, 2005). No Brasil, a Portaria 329, de 2 de setembro de 1985, proibiu a comercialização e uso de pesticidas OC na agropecuária, porém foram mantidas exceções para seu uso na saúde pública e na agricultura, em caráter emergencial (BRASIL, 1985). Tais pesticidas apresentam lenta degradação no meio ambiente e alta afinidade por lipídios, sendo capazes de se acumular no organismo e sofrer o processo de biomagnificação, ou seja, o aumento da sua concentração em cada nível da cadeia alimentar. Devido a tais características, esses pesticidas podem ser detectados nos compartimentos ambientais e em populações humanas, mesmo após décadas

da suspensão do seu uso (CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - CDC, 2009).

Todavia, apesar do uso intenso de pesticidas OC no passado, as evidências epidemiológicas da associação entre exposição pré ou pós-natal a estes pesticidas e distúrbios do neurodesenvolvimento ainda são limitadas, sendo escassos estudos realizados (MORALES *et al.*, 2008; SAGIV *et al.*, 2012).

Embora o uso de pesticidas organoclorados tenha sido proibido pelo mundo, a necessidade de controle biológico de insetos e pragas, bem como do controle de ervas daninhas na agricultura mundial persiste. Nesse contexto, cabe destaque a um dos mais utilizados agrotóxicos em todo o mundo, o herbicida glifosato (N-(fosfometil)glicina), comumente conhecido como Roundup. Há um número crescente de relatórios conflitantes sobre a exposição direta à toxicidade, ou seja, ao risco da exposição ao glifosato, porém, sem investigações rigorosas sobre sua ação transgeracional.

## 2.2 HERANÇA EPIGENÉTICA TRANSGERACIONAL

Originalmente criado por C.H. Waddington na década de 1940, ao realizar estudos de interações gene-ambiente envolvendo fenômenos herdados (WADDINGTON, 1940), o termo epigenética refere-se aos fatores e processos moleculares em torno do DNA que regulam a atividade do genoma independente da sequência de DNA e que são mitoticamente estáveis (SKINNER, 2011).

Em termos gerais, epigenética é definida como as alterações no perfil de expressão gênica de uma célula que não são causadas por alterações na sequência do DNA (PESCHANSKY; WAHLESTEDT, 2014). Dessa forma, a herança epigenética refere-se à transmissão de certas marcas epigenéticas aos descendentes (VAN OTTERDIJK; MICHELS, 2016; PANG *et al.*, 2017).

Todavia, a literatura confere distintos (e por vezes contrastantes) matizes interpretativos a esse termo, subjacentes a aspectos distintos da modificação epigenética, como: sua herdabilidade (PESCHANSKY; WAHLESTEDT, 2014; BABENKO *et al.*, 2015); sensibilidade ambiental (VAN OTTERDIJK; MICHELS, 2016; BAKUSIC *et al.*, 2017); e estabilidade ao longo do tempo (HOURI-ZEEVI; RECHAVI, 2017).

Já a herança epigenética transgeracional, é definida como a herança mediada por linhagem germinativa de informação epigenética entre gerações, na ausência de influências ambientais diretas contínuas que levam à variação fenotípica (SKINNER, 2011; SKINNER, 2008).

Portanto, a herança epigenética transgeracional representa a transmissão de marcas epigenéticas de uma geração para a próxima, ou seja, a passagem de informações dos avós



para um neto é definida como “transgeracional” (SKINNER, 2008; PANG *et al.*, 2017). A herança epigenética transgeracional ocorre apenas quando dois critérios são atendidos: exposição a um evento na geração F0; um efeito do evento deve ser observado na terceira ou quarta geração – ou seja, F2 ou F3 – dependendo se a mãe ou o pai foram afetados pela primeira vez (F0) (SKINNER, 2011; BABENKO *et al.*, 2015; VAN OTTERDIJK; MICHELS, 2016)

De acordo com Heard e Martienssen (2014), alterações epigenéticas em mamíferos podem surgir esporadicamente, ou podem ser induzidas pelo ambiente (toxinas, nutrição, estresse). Na ocorrência de exposição de uma camundongo fêmea, estando ela grávida, o feto pode ser afetado no útero (F1), assim como a linhagem germinativa do feto (o futuro F2). Dessa forma, estes são considerados efeitos parentais, levando à herança epigenética intergeracional. Apenas indivíduos F3 podem ser considerados como uma verdadeira herança transgeracional, na ausência de exposição. No caso de machos em que uma mudança epigenética é induzida, o indivíduo (F0) e sua linhagem germinativa (futura F1) são expostos; a F1 é assim considerada como intergeracional. Apenas F2 e gerações subsequentes podem ser consideradas para evidência de herança transgeracional.

Percebe-se, portanto, que os gatilhos ambientais que atingem as mulheres grávidas (F0) podem afetar diretamente não apenas a primeira nova geração (F1), mas também suas células germinativas que representam a segunda geração (F2), causando alterações apenas em F3, devidas à herança epigenética. Enquanto, a linhagem germinativa masculina, pode ser afetada apenas por uma geração, permitindo observar a herança epigenética já em F2 (LACAL; VENTURA, 2018).

Um número crescente de estudos sobre herança transgeracional e doenças relacionadas está presente na literatura. Alguns dos primeiros experimentos para estabelecer o potencial de herança epigenética transgeracional foram realizados por Waddington (1940), onde descobriu-se que uma mudança na estrutura da asa induzida por choque térmico em *Drosophila melanogaster*, também conhecida como mosca das frutas, persistiu por mais de sete gerações (WADDINGTON, 1942).

No entanto, embora não tenha sido atribuído à herança epigenética na época, um estudo ainda anterior à definição do termo, realizado em cobaias, demonstrou herança transgeracional de diminuição da fertilidade e aumento da mortalidade por quatro gerações após a exposição ancestral ao vapor de etanol (STOCKARD; PAPANICOLAOU, 1918).

Todavia, um dos primeiros estudos a associar alterações epigenéticas moleculares com herança transgeracional de doenças em mamíferos foi uma investigação dos efeitos do tratamento de ratas grávidas com o fungicida agrícola vinclozolina [37]. A geração F3 (bisnetos) demonstrou anormalidades reprodutivas, como aumento do apoptose de células germinativas testiculares e diminuição da motilidade espermática. Esses fenótipos transgeracionais foram correlacionados com mudanças na metilação do DNA no esperma da geração F3 (ANWAY *et al.*, 2005).

Assim, diversos produtos tóxicos ambientais, incluindo vinclozolina, DDT (diclorodifeniltricloroetano), metoxicloro, compostos derivados de plástico, hidrocarbonetos, atrazina, tributilestanho demonstraram promover a herança transgeracional de maior suscetibilidade a doenças em modelos de roedores. As doenças que foram aumentadas transgeracionalmente incluíram: doenças nos testículos; doenças da próstata e rins; obesidade; ovários policísticos; redução do número de ovócitos nos ovários; e câncer (SKINNER, 2014)

### 2.3 ENDOCRINE-DISRUPTING CHEMICAL (EDC)

Endocrine-Disrupting Chemicals (EDCs) são produtos químicos sintéticos que foram originalmente projetados para uma ação específica, como um pesticida, plastificante ou solvente. Todavia, descobriu-se que apresentam efeitos colaterais, haja vista que, quando absorvidos pelo corpo, imitam ou bloqueiam os hormônios, perturbando as funções normais do corpo. Essa interrupção pode ocorrer alterando os níveis hormonais normais, inibindo ou estimulando a produção de hormônios, ou alterando a maneira como os hormônios circulam pelo corpo, afetando assim as funções que controlam esses hormônios (SCHUG *et al.*, 2011).

Originalmente foram pensados exercer suas funções apenas através de receptores de hormônios nucleares, incluindo receptores de estrogênio (ERs), receptores de andrógenos (ARs), receptores de progesterona, receptores de tireoide (TRs) e receptores de retinóides, entre outros (DIAMANTI-KANDARAKIS *et al.*, 2009). No entanto, recentes evidências apontam que os mecanismos pelos quais os EDCs agem são mais amplos do que originalmente reconhecido (SCHUG *et al.*, 2011).

Estudos demonstram que, além de alterar a sinalização do receptor nuclear, os EDCs são capazes de atuar por meio de receptores não esteróides, coativadores transcricionais, vias enzimáticas envolvidas na biossíntese e/ou metabolismo de esteróides e vários outros mecanismos que convergem para os sistemas endócrino e reprodutivo (DIAMANTI-KANDARAKIS *et al.*, 2009; DIAMANTI-KANDARAKIS *et al.*, 2010).

Outros mecanismos de ação menos conhecidos dos EDCs incluem efeitos diretos nos genes (MORAL *et al.*, 2008) e seu impacto epigenético (ANWAY; SKINNER, 2008). Esses efeitos são particularmente preocupantes, uma vez que a programação genética durante os estágios iniciais do desenvolvimento pode ter efeitos profundos de alteração anos mais tarde, e pode levar à herança transgeracional da doença (SKINNER, 2011).

Ademais, evidências crescentes sugerem que os EDCs podem afetar não apenas o indivíduo exposto, como também as gerações subsequentes. O mecanismo de transmissão envolve modificações não genômicas da linhagem germinativa, como alterações na metilação

do DNA e acetilação de histonas. Em conjunto, os EDCs representam um desafio significativo para a sociedade industrializada e para a saúde dos seres humanos e do meio ambiente (SCHUG *et al.*, 2011).

#### 2.4 ENDOCRINE-DISRUPTING CHEMICAL (EDC) NA AGRICULTURA

No ano de 1940, Paul Mueller, da companhia suíça GEISY, observou que o DDT sintetizado por Zeidler em 1874 era um potente inseticida, com baixa solubilidade em água, alta persistência e sua forma de ação, desconhecida até aquele momento, proporcionou resultados notáveis, fazendo com que seu uso fosse rapidamente expandido (OLIVEIRA, 2011).

Durante a Segunda Guerra Mundial, na Itália, Alemanha e outros países da Europa, o DDT em pó foi utilizado para prevenir epidemias de tifo transmitidas por piolhos que causaram alta mortalidade, por meio de pulverização da pele da população (CHALLONER, 2010).

Utilizado foi ainda em grandes áreas do globo terrestre para eliminar o mosquito da malária (KONRADSEN *et al.*, 2004), e posteriormente, no controle de pragas da agricultura, particularmente em colheitas com alto rendimento econômico (BENN; MCAULIFFE, 1981; OTTAWAY, 1982; MARICONI, 1985; FLORES *et al.*, 2004).

Com o passar dos anos, no entanto, a promessa de eliminar insetos foi quebrada, e o efeito esperado dos pesticidas não ocorreu (TURK, 1989; FLORES *et al.*, 2004), quando se percebeu que o efeito residual dos compostos se tornou uma problemática para a saúde humana e para o meio ambiente (OLIVEIRA, 2011).

Dessa forma, não apenas o DDT, como também outros produtos químicos já conhecidos foram classificados como EDCs, utilizados na produção agrícola mundial a partir da década de 1940, principalmente como inseticidas, e que atualmente são proibidos ou de uso restrito no mercado, classificados como Persistent Organic Pollutants (POPs).

Os POPs, incluindo pesticidas organoclorados (OC), bifenilos policlorados (PCBs) e retardantes de chama de éter difenílico polibromado (PBDE), são uma classe de produtos químicos xenobióticos que são persistentes no meio ambiente, altamente lipofílicos e bioacumuláveis, com meias-vidas relativamente longas em humanos (WARNER *et al.*, 2018).

Esses compostos têm sido usados como inseticidas (diclorodifeniltricloroetano (p,p'-DDT),  $\beta$ -hexaclorociclohexano ( $\beta$ -HCH)), fungicidas (hexaclorobenzeno (HCB)), fluidos de troca de calor em transformadores e capacitores (PCBs) e aditivos de retardadores de chama (PBDEs) (WARNER *et al.*, 2018).

Esses compostos possuem propriedades comuns de persistência, incluindo lipofilicidade, toxicidade e bioacumulação (LEE *et al.*, 2010; WOODWELL, 1967). Devido às suas altas propriedades lipofílicas, os POPs (organo-hidrocarbonetos com grupos cloro,

flúor e bromo) são resistentes à degradação em humanos e no meio ambiente, o que os torna uma ameaça à saúde global (YU *et al.*, 2011).

Com suas meias-vidas variando de meses a décadas, devido à sua alta lipossolubilidade que resiste à degradação biológica, fotolítica e química, os POPs também são semi-voláteis permitindo que evaporem na atmosfera e se depositem de volta à terra em precipitados (THUNDIYIL *et al.*, 2007).

A exposição a qualquer tipo de POPs tem o potencial de interrupção a longo prazo das funções metabólicas, imunes e endócrinas. Consequentemente, os POPs vêm recebendo atenção em pesquisas de saúde pública devido à sua relação com diabetes tipo 2, síndrome metabólica e câncer, cada um dos quais está intimamente relacionado à obesidade (LEE *et al.*, 2010; PRIETO-HONÓRIA *et al.*, 2011; PARK, *et al.*, 2014). Assim, o acúmulo de POPs nos tecidos adiposos tem sido proposto como o provável estímulo para suas manifestações patológicas (REAVES *et al.*, 2015).

Devido ao potencial de danos à saúde pública, em 22 de maio de 2001, a Convenção de Estocolmo sobre POPs foi adotada e entrou em vigor em 17 de maio de 2004 com o objetivo de gerenciar, limpar e eliminar a produção de POPs no meio ambiente (REAVES *et al.*, 2015). A produção e uso de PCBs, PBDEs e vários OCs como agrotóxicos foram proibidos, enquanto o uso do DDT ficou restrito ao controle de vetores de doenças (LA MERRILL *et al.*, 2019).

Nos EUA, a produção e distribuição de diversos POPs foram proibidas pela Lei de Produtos Químicos Seguros de 2011. Todavia, de acordo com Agência de Proteção Ambiental e outras fontes regulatórias, a exposição crônica aos POPs continua devido à contaminação na cadeia alimentar, tanto em ambientes artificiais quanto ambientes naturais, e ao seu uso contínuo em países subdesenvolvidos com pouca ou nenhuma regulamentação (RITTER *et al.*, 2002; WEBER *et al.*, 2008; NOYES *et al.*, 2009; LEE *et al.*, 2010; LA MERRILL, *et al.*, 2013; LJUNGGREN *et al.*, 2014).

De acordo com Warner (2018), em estudos experimentais, vários dos POPs mencionados acima estão associados à disfunção adiposa, incluindo obesidade visceral, resistência à insulina e intolerância à glicose (RUZZIN *et al.*, 2010; CASALS-CASAS *et al.*, 2011; IBRAHIM *et al.*, 2012; GORE *et al.*, 2015).

Contudo, estudos epidemiológicos são menos consistentes. Associações positivas entre as concentrações séricas individuais de POPs, incluindo p,p'-DDT, p,p'-DDE, HCB,  $\beta$ -HCH, PCB-118 e PBDE-47, e índice de massa corporal (IMC) foram relatados de forma inconsistente em estudos transversais nos Estados Unidos da América (EUA) (ELOBEID *et al.*, 2010; TURYK *et al.*, 2010), Bélgica (DHOOGHE *et al.*, 2010; DIRINCK *et al.*, 2011), e Espanha (ARREBOLA *et al.*, 2014). Enquanto associações inversas foram relatadas para PCB-180 e PBDE-153 em alguns (LIM *et al.*, 2008; DIRINCK *et al.*, 2011) mas não em todos os estudos transversais (TURYK *et al.*, 2010; ARREBOLA *et al.*, 2014).

Resultados de estudos indicam que o p,p'-DDT e p,p'-DDE no soro foram significativamente e positivamente associados ao IMC vinte anos depois em uma amostra de 90 participantes (LEE, 2011). Em contrapartida, entre os participantes do estudo Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS), nenhuma associação foi encontrada entre os níveis séricos de p,p'-DDE, HCB ou PBDE-47 e obesidade abdominal cinco anos depois (LEE, 2012).

No entanto, percebeu-se que estudos epidemiológicos anteriores de POPs e obesidade consideraram apenas a exposição a um único produto químico de cada vez, impossibilitando abordar o efeito de misturas de produtos químicos na obesidade (BRAUN, 2016).

Para tanto, foi realizado o estudo do Center for the Health Assessment of Mothers and Children of Salinas (CHAMACOS), iniciado em 1999, que analisa de forma longitudinal as díades (mãe-filho), mexicano-americanas, de baixa renda, e que vivem em uma comunidade agrícola na Califórnia (ESKENAZI *et al.*, 2003).

Dessa forma, o estudo buscou examinar a relação longitudinal entre as concentrações séricas de uma mistura de POPs, incluindo pesticidas OC, PCBs e PBDEs, e o risco de obesidade em mulheres CHAMACOS, com exposições individuais de POPs, bem como os efeitos da exposição conjunta à mistura de POPs no IMC, usando métodos Bayesian Kernel Machine Regression (BKMR) (BOBB *et al.*, 2015).

Assim, os resultados indicam que associações positivas com IMC foram encontradas para diclorodifeniltricloroetano (Q4 vs Q1: ajustado- $\beta$  = 3,2 kg/m<sup>2</sup>; IC 95% 1,5,4,9),  $\beta$ -hexaclorociclohexano (Q4 vs Q1:  $\beta$  ajustado = 3,6 kg/m<sup>2</sup>; IC 95% 2,0,5,2) e PBDE-47 (Q4 vs Q1:  $\beta$  ajustado = 1,9 kg/m<sup>2</sup>; IC 95% 0,3,3,5), enquanto PBDE-153 foi inversamente associado (Q4 vs Q1: ajustado- $\beta$  = -2,8 kg/m<sup>2</sup>; IC 95% -4,4,-1,2) (WARNER *et al.*, 2018).

Desse modo, os resultados do BKMR, embora amplamente consistentes com modelos de poluente único, revelaram a forma e a direção das relações exposição-resposta, bem como as interações entre os poluentes dentro da mistura, que não puderam ser descobertas por modelos de poluente único (WARNER *et al.*, 2018).

Percebe-se, portanto, a necessidade do aprimoramento da temática, por meio da análise das relações entre diversos POPs de forma isolada, bem como de misturas de produtos químicos, com a obesidade em áreas rurais, ou ainda, demais produtos químicos largamente utilizados, e que possam ainda não ter sido identificados enquanto POPs.

## 2.5 ENDOCRINE-DISRUPTING CHEMICALS (EDCS) NA AGRICULTURA BRASILEIRA - PERSISTENT ORGANIC POLLUTANTS (POPS)

Assim como em todo o mundo, na década de 1940, eram utilizados em grandes quantidades, principalmente como inseticidas, na produção agropecuária brasileira, os produtos classificados atualmente como POPs. Um dos mais utilizados no Brasil foi o Hexaclorociclohexano (HCH), especialmente nas culturas de café e algodão (CETESB, 2022).

Os primeiros registros relativos ao uso de compostos organoclorados no Brasil datam de 1946. Entre 1946 e 1948, a presença de pragas, como o gafanhoto migratório, a broca-do-café e as pragas do algodoeiro, demandou campanhas fitossanitárias que incrementaram o consumo de produtos agrotóxicos formulados, principalmente com lindano e DDT. No final da década de 1960, a produção brasileira de agrotóxicos resumia-se basicamente a dois organoclorados: DDT e lindano (ALVES FILHO, 2002).

A partir de 1975, o governo brasileiro promoveu grande incentivo ao uso e à produção de agrotóxicos, ocorrendo inclusive a criação de empresas nacionais e a instalação de subsidiárias de empresas transnacionais fabricantes de agrotóxicos. Nesse período, o marco regulatório brasileiro para o registro de substâncias agrotóxicas, o Regulamento de Defesa Sanitária Vegetal, de 1934, registrou diversas substâncias, muitas delas já banidas pelas legislações de países desenvolvidos (PELAEZ *et al.*, 2010).

Todavia, em 1985, a Portaria nº 329, de 2 de setembro de 1985, do Ministério da Agricultura, proibiu a comercialização, uso e a distribuição de agrotóxicos organoclorados destinados à agricultura em todo o território nacional. Porém, alguns dos produtos listados, como o DDT, ainda puderam ser utilizados como domissanitários em campanhas de saúde pública ou na agricultura, em situações emergenciais. Após a proibição, faltaram medidas e procedimentos legais para dar destino adequado a esses produtos (CENTRO REGIONAL DA CONVENÇÃO DE ESTOCOLMO SOBRE POPS PARA A AMÉRICA LATINA E CARIBE - CETESB, 2022).

Entretanto, em 1989, a Lei Federal nº 7.802, conhecida como Lei dos Agrotóxicos, regulamentada pelo Decreto nº 98.816/90, alterada pela Lei Federal nº 9974/ 2000, e regulamentada pelo Decreto Federal nº 4.074/2002, estabeleceu, entre outras disposições, a proibição do registro de produtos com os seguintes critérios: características teratogênicas, carcinogênicas ou mutagênicas, que provoquem distúrbios hormonais e danos ao aparelho reprodutor; para os quais não haja antídoto ou tratamento eficaz; que se revelem mais perigosos para o homem do que os testes de laboratório com animais tenham demonstrado; para os quais o Brasil não disponha de métodos de desativação de seus componentes, de modo a impedir que os seus resíduos provoquem riscos ao meio ambiente e à saúde pública. Além

disso, a lei regulamentou ainda, a destinação ambientalmente correta das embalagens vazias de agrotóxicos com as responsabilidades de cada elo da cadeia (BRASIL, 1989).

Entre os anos de 2002 e 2003, vários produtos agrotóxicos suspeitos de provocarem efeitos adversos à saúde humana foram reavaliados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e sofreram restrição em vários aspectos. Em 2006, foi realizada nova reavaliação, que resultou na proibição do lindano. Em 2010, após mais uma reavaliação toxicológica, iniciada em 2008, determinou-se a retirada programada do endossulfam do mercado brasileiro no prazo de três anos (proibição da importação a partir de 2011, proibição da fabricação em território nacional a partir de 31 de julho de 2012 e proibição da comercialização e do uso a partir de 31 de julho de 2013) (CETESB, 2022).

Enquanto, em 2004, tornando-se o Brasil signatário da Convenção de Estocolmo, as autoridades sanitárias brasileiras identificaram que, entre os POPs, os agrotóxicos obsoletos representavam um problema, em especial os organoclorados como o BHC (hexabenzeno de cloro ou hexaclorociclohexano), tendo em vista que, apesar de sua utilização ser proibida no Brasil desde 1985, agricultores de várias regiões ainda mantinham estoques do produto (CETESB, 2022).

Assim, constatou-se que no Brasil, à época das proibições, havia uma lacuna de procedimento estruturado para destinar adequadamente eventuais estoques remanescentes, tendo em vista que alguns desses produtos permanecem nas propriedades rurais, escondidos por agricultores que temiam sanções legais por sua posse. A permanência desses estoques no campo representa um risco constante, uma vez que ficam estocados em propriedades rurais, nem sempre em condições ideais, ameaçando a saúde de pessoas e animais e com o risco potencial de contaminação do solo e de lençóis freáticos (CETESB, 2022).

### **2.5.1 Produção e usos no Brasil: Aldrin, Dieldrin e Endrin**

O aldrin foi formulado na planta industrial da empresa Shell do Brasil S.A., em São Paulo, com autorização para ser empregado no setor agropecuário como formicida e cupinicida, para o tratamento de sementes de algodão e de arroz destinadas exclusivamente ao plantio, para o tratamento de covas para o plantio de partes baixas de touceiras de bananeira e de mudas de essências florestais, para a aplicação no sulco de plantio e no tratamento de toletes de cana-de-açúcar e para aplicação destinada ao controle de cupins e de formigas. Seu uso domissanitário não era permitido (CETESB, 2022).

No ano de 1985, a comercialização, o uso e a distribuição de aldrin para fins agropecuários foram proibidos pela Portaria do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), e excluídos pelo Ministério da Saúde (MS), em 1998, da lista de substâncias com autorização para uso em atividades agropecuárias e domissanitárias no país. Por meio desta Portaria, estabeleceu-se ainda a quantificação e o limite máximo de resíduos não intencionais contendo aldrin, para algumas culturas, e esclareceu que esses resíduos incluem a soma de aldrin e dieldrin (BRASIL, 1985).

O dieldrin nunca foi registrado para qualquer finalidade e não existem evidências de uso desse produto no Brasil. O endrin era autorizado para fins agropecuários, para aplicação em culturas de algodão, milho e soja, e o uso como domissanitário não era permitido. A comercialização, o uso e a distribuição de endrin para fins agropecuários foram proibidos pelo MAPA em 1985. Em 1998, o MS excluiu o endrin da lista de substâncias com uso autorizado em atividades agropecuárias e domissanitárias no país. Entre 1961 e 1982, um total de 10,6 mil toneladas de endrin foi importado para o Brasil (ALMEIDA *et al.*, 2007).

### **2.5.2 Produção e Usos no Brasil: Alfa, Beta-Hexaclorociclohexano e Lindano-Gama-HCH**

No Brasil, embora não haja registros de uso intencional do alfa e beta HCH, resíduos desses isômeros podem ser encontrados em locais de produção de lindano, como na área de Cidade dos Meninos, no município de Duque de Caxias, no Rio de Janeiro, na qual houve contaminação ambiental provocada pelo armazenamento inadequado de gama HCH. O lindano é o único isômero do hexaclorobenzeno com atividade inseticida mundialmente utilizado no tratamento de sementes e de solo, em aplicações foliares, no tratamento de árvores e madeira e em aplicações veterinárias e humanas contra ectoparasitas (BRASIL, 2015).

No Brasil, entre os anos de 1955 e 1982, foram produzidas 18,4 mil toneladas de lindano e 6,5 mil toneladas foram importadas. Utilizado na agricultura, na preservação de madeiras e como produto veterinário e farmacêutico no combate a ectoparasitas, como a escabiose e a pediculose (sarna e piolho), foi autorizado para ser empregado no setor agropecuário para a aplicação em partes aéreas e/ou em sementes das culturas de algodão, bulbos, cacau, café, cana-de-açúcar, coco, frutas em geral (exceto morango), hortaliças,



leguminosas e mandioca, assim como no tratamento do solo durante o plantio de cereais e de citros (ANVISA, 2003).

Seu uso na preservação de madeira era exclusivo para o tratamento de madeiras destinadas a dormentes, postes, cruzetas, mourões para cercas rurais, esteios e vigas. O uso agrícola do lindano foi proibido, em 1985, pela Portaria MAPA e sua utilização como domissanitário foi proibida em 1998 pelo MS, que o excluiu da lista de substâncias com autorização para uso em atividades agropecuárias e domissanitárias. O uso veterinário era autorizado para aplicação tópica em animais de criação, exceto em fase de lactação, e foi proibido em 2000, quando elencado na Lista de Substâncias de Uso Proscrito no Brasil por meio da Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa, nº 98, de 20 de novembro de 2000. Em 2006, a Anvisa publicou uma resolução proibindo todos os usos do ingrediente ativo lindano no Brasil e indeferindo todos os pleitos de importação deste produto. Nesse período, somente o uso como preservante de madeira era autorizado (BRASIL, 2015).

### **2.5.3 Produção e Usos no Brasil: Endossulfam**

O Endossulfam teve seu uso agrícola autorizado no Brasil para as culturas de algodão, cacau, café, cana-de açúcar e soja, assim como no controle de formigas. Em relação ao uso não agrícola, apenas a aplicação no controle de formigas era autorizada. O uso para preservação de madeira foi autorizado exclusivamente para o tratamento de madeiras destinadas para dormentes, postes, cruzetas, mourões para cercas rurais, esteios e vigas (ANVISA, 2003).

No Brasil foram cancelados os registros de nove produtos à base de endossulfam e estabeleceu-se uma retirada programada do ingrediente ativo do mercado brasileiro no prazo de 3 anos contados a partir de julho de 2010. Atualmente, as formulações contendo o ingrediente ativo endossulfam são autorizadas para aplicação foliar nas culturas de soja, café, algodão e cana-de-açúcar (CETESB, 2022).

O Brasil importava o princípio ativo do endossulfam da Índia, Alemanha e de Israel e exportava o produto formulado à base dessa substância. A produção brasileira de endossulfam (produto formulado), em 2008, foi de 14, 650 mil toneladas (BRASIL, 2015).

Entretanto, em novembro de 2008, o Rio Paraíba do Sul, no Rio de Janeiro, foi afetado pelo vazamento de 8 mil litros de endossulfam, proveniente da empresa Servatis. Como consequência, em 10 dias a extensão da contaminação provocada pelo vazamento percorreu

mais de 400 km ao longo do rio (de Resende até sua foz, em São João da Barra, no Rio de Janeiro), provocando mortandade de diversas espécies de peixes, ocasionando consequências para os ecossistemas e para as populações ribeirinhas, além de prejuízos econômicos (ANVISA, 2010; CETESB, 2022).

Em 2010 após a reavaliação toxicológica promovida pela ANVISA, todos os usos do endossulfam foram banidos, e determinou-se sua retirada programada do mercado brasileiro no prazo de três anos. A importação foi proibida a partir de julho de 2011, a fabricação em território nacional foi proibida em julho de 2012 e a comercialização e o uso dessa substância foram proibidos em julho de 2013 (BRASIL, 2015).

#### **2.5.4 Produção e usos no Brasil: Hexaclorobenzeno (HCB)**

A maior parte do HCB atualmente existente no Brasil, tem como origem os processos de produção em indústrias químicas de grande porte. Além disso, pequenas quantidades de HCB podem ser formadas em processos de combustão, como a incineração inadequada de resíduos urbanos (CETESB, 2022).

Seu uso como agrotóxico nunca foi registrado, apesar de ter havido importação de 30 toneladas dessa substância em 1992, 1 tonelada em 1993 e 18 kg em 1997. Entretanto, a origem, destino e uso pretendidos são desconhecidos. Estima-se que tenha sido utilizado como intermediário em processo de produção industrial (BRASIL, 2015).

#### **2.5.5 Produção e usos no Brasil: Heptacloro**

Introduzido no Brasil na década de 1950 como inseticida de uso agrícola e, posteriormente, utilizado na preservação de madeira no controle de cupins, o uso de heptacloro era autorizado na agropecuária para o tratamento de sementes de arroz e milho, rebolos de cana-de-açúcar, covas e mudas de essência de touceiras de bananeiras, covas e mudas de essências florestais e para aplicação no controle de cupins e formigas. O emprego domissanitário não era autorizado.

Volumes significativos de Heptacloro foram importados para o Brasil. Entre 1961 e 1982, o total foi de 4,7 mil toneladas. Já no período de 1989 a julho de 2003, esse valor foi de 1,7 mil toneladas, embora não haja indícios de produção nacional dessa substância (ALMEIDA *et al.*, 2007).

Em 1985, a comercialização, o uso e a distribuição de heptacloro para fins agropecuários foram proibidos no Brasil pelo MAPA. Nesse mesmo ano havia 14 produtos formulados à base dessa substância registrados, com possibilidade de uso em diversas culturas, bem como para uso formicida. Em 1998, o heptacloro foi excluído pelo MS da lista de substâncias com autorização para uso em atividades agropecuárias e domissanitárias no país. Entretanto, em 2002 que o heptacloro foi excluído da “Relação de monografias dos ingredientes ativos de agrotóxicos e preservativos de madeira”, e somente em 2004 o IBAMA publicou um comunicado cancelando o registro dos cinco produtos preservativos de madeira que ainda eram autorizados (BRASIL, 2015).

### **2.5.6 Produção e Usos no Brasil: Mirex**

Embora nunca tenha sido produzido no Brasil, sabe-se que o Mirex foi importado e formulado por empresas nacionais. A comercialização, o uso e a distribuição de dodecacloro para fins agropecuários foram proibidos em 1985 pelo MAPA, sendo admitido o uso como isca formicida. Nesse mesmo ano, havia nove produtos registrados à base de Mirex/dodecacloro junto ao MAPA, todos formicidas, e revogados pelo MAPA, em 1992. Devido à proibição, as empresas promoveram a substituição do ingrediente ativo dodecacloro por sulfluramida, que hoje é comercializada sob a marca comercial Mirex-S. A sulfluramida é manufaturada com a utilização de uma substância relacionada ao perfluorooctil sulfonil fluoreto (PFOSF), que é listada no Anexo B da Convenção de Estocolmo (BRASIL, 2015).

### **2.5.7 Produção e usos no Brasil: DDT**

A produção de DDT iniciou-se no Brasil na década de 1950, sendo utilizado em campanhas de saúde pública e na agricultura. Entre 1959 e 1982, 75,5 mil toneladas de DDT foram produzidas e, entre 1959 e 1975, as importações atingiram 31,3 mil toneladas. Entre 1989 e 1991, foram importadas 3,2 mil toneladas de DDT, enquanto, entre 1996 e julho de 2001, esse valor foi de 7.059 kg (ALMEIDA *et al.*, 2007).

Em 1985, a utilização, comércio e distribuição de DDT para fins agropecuários foram proibidos no Brasil pelo MAPA, considerando as seguintes exceções: uso pelos órgãos públicos em campanhas de saúde pública e uso emergencial na agricultura, ao critério do MAPA. Nesse ano, havia dois produtos formulados à base dessa substância registrados no

Brasil, para serem utilizados em culturas de algodão, amendoim e soja. Em 1998, o MS excluiu o DDT da lista de substâncias com autorização para uso em atividades agropecuárias e domissanitárias no país, proibindo seu uso para qualquer finalidade (BRASIL, 2015).

O último registro de utilização do produto para fins de campanhas de saúde pública ocorreu em 1995, e os estoques remanescentes ficaram sob a responsabilidade do Centro Nacional de Epidemiologia da Fundação Nacional de Saúde (FUNASA). Em 1992, a Fundação dispunha de 200 toneladas de DDT, processado em forma de pó molhável, mas o produto foi incinerado junto com os respectivos frascos e engradados (BRASIL, 2015).

Atualmente, o Brasil não utiliza DDT para qualquer finalidade. Todavia, uma das possíveis fontes dessa substância é a produção do agrotóxico dicofol, que pode conter DDT como impureza. Entre 1997 e 2012, o Brasil importou cerca de 3 mil toneladas de dicofol (BRASIL, 2015).

## 2.6 EXPOSIÇÃO AO GLIFOSATO E OBESIDADE

O herbicida glifosato (N-(fosfonometil) glicina, descoberto em 1950 e comercializado por sua atividade herbicida como Roundup na década de 1970 pela Monsanto, St. Louis Missouri, responde por cerca de 72% do uso global de pesticidas, sendo o principal herbicida utilizado na agricultura de milho, soja e canola, com uso extensivo nos EUA (BENBROOK, 2016).

O atual padrão seguro estabelecido pela Agência de Proteção Ambiental (EPA) para a dose crônica diária de referência de glifosato é de 1,75 miligramas por quilograma de peso corporal (BENBROOK, 2016), e o nível de efeito adverso não observável (NOAEL) é de 50 mg/kg por dia de dose (CONNOLLY *et al.*, 2018).

Embora os níveis de exposição ao glifosato permitidos pela indústria sejam de 2,5 a 4,5 mg/kg por dia (CONNOLLY *et al.*, 2018), há um volume crescente de relatórios conflitantes sobre a exposição direta e a toxicidade (risco) do glifosato.

Estudos de exposição direta ao glifosato em mamíferos (camundongos e ratos) sugeriram uma variedade de diferentes patologias. Algumas patologias masculinas apresentadas: toxicidade reprodutiva, defeitos congênitos (GARRY *et al.*, 2002), produção reduzida de esperma (YOUSEF *et al.*, 1995; CAI *et al.*, 2017) em roedores e aumento do risco de patologias metabólicas do fígado (JASPER *et al.*, 2012), redução da produção de testosterona (CLAIR; MESNAGE; SERALINI, 2012), anormalidades reprodutivas

masculinas adicionais como puberdade tardia, alterações comportamentais, e patologia testicular (ROMANO *et al.*, 2012; OWAGBORIAYE *et al.*, 2017). Enquanto as patologias femininas induzidas pelo glifosato envolvem: anormalidades uterinas, alterações ovarianas, esteroidogênese e patologia de implantação em roedores (INGARAMO *et al.*, 2016; MILESI *et al.*, 2018).

No que se refere aos estudos epidemiológicos em humanos, envolvendo exposição direta ao glifosato, um pequeno número de estudos realizados sobre a temática não concluiu risco para o desenvolvimento e reprodução humana (ARAÚJO *et al.*, 2016). Além disso, nenhum estudo anterior examinou os potenciais impactos transgeracionais do glifosato em sucessivas gerações sem exposição direta contínua ao glifosato (KUBSAD *et al.*, 2019).

Para tanto, Kubsad *et al.*, (2019), utilizam uma exposição transitória de ratas fêmeas da geração F0 em gestação para identificar a influência do glifosato na herança transgeracional de patologias e epimutações espermáticas. Os autores identificaram impactos insignificantes do glifosato na geração F0 diretamente exposta, ou patologia da prole da geração F1. Em contrapartida, foram observados aumentos significativos em patologias na geração F2 (netos), e geração F3 (bisnetos). As patologias transgeracionais observadas incluem doença da próstata, obesidade, doença renal, doença ovariana e anormalidades no parto (nascimento). A análise epigenética dos espermatozóides da geração F1, F2 e F3 identificou regiões de metilação de DNA diferenciais (DMRs). Vários genes associados a DMR foram identificados e previamente demonstrados como envolvidos em patologias. Dessa forma, os autores propõem que o glifosato pode induzir a herança transgeracional de doenças e epimutações germinativas, e as observações sugerem que a toxicologia geracional do glifosato deve ser considerada na etiologia da doença das gerações futuras.

## CAPÍTULO 6

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Uma pesquisa ou investigação, pode ser definida como um conjunto de atividades orientadas e planejadas em busca de conhecimento. É um processo sistemático que possibilita desenvolver, colaborar, reproduzir, ampliar, detalhar, ou atualizar o conhecimento. Surge a partir de uma questão levantada pelo pesquisador, e, por meio de metodologia científica, é desenvolvida para que se possa alcançar os objetivos propostos.

Nesse contexto, o presente estudo teve por objetivo responder à seguinte interrogativa: qual a relação entre a exposição à agrotóxicos e os índices de sobrepeso e obesidade na população rural brasileira? Para tanto, definiu-se como objetivo geral: analisar a relação entre a exposição a agrotóxicos e a obesidade na população rural brasileira.

Em se tratando de um processo sistemático, o presente estudo definiu os objetivos específicos, que possibilitam delimitar o tema e detalhar os processos necessários para se alcançar o objetivo geral. Portanto, foram propostos para o presente estudo, os seguintes objetivos específicos:

- a) identificar a evolução conceitual da temática da obesidade, e a forma com que está, na perspectiva do uso de agrotóxicos como causadores do aumento da obesidade, é abordada na literatura científica;
- b) verificar a correlação entre o consumo de glifosato e o estado nutricional da população nos municípios do Rio Grande do Sul;
- c) analisar a relação entre os índices de obesidade, o consumo de glifosato por hectare de lavoura temporária plantado, e demais determinantes da obesidade nos estados brasileiros.

Assim, para alcançar o primeiro objetivo específico, e identificar a evolução conceitual da temática da obesidade, e a forma com que está, na perspectiva do uso de agrotóxicos como causadores do aumento da obesidade, é abordada na literatura científica, foi realizado o estudo apresentado no Capítulo 3 da presente pesquisa.

Como principais resultados verificou-se o aumento da significância da temática obesidade rural no meio científico nas últimas décadas, haja vista o aumento do número de publicações relativas à problemática, bem como confirmar a perspectiva de que a obesidade rural pode ser considerada uma epidemia, devido ao número de países de origem dos estudos e altos índices de obesidade rural por eles apresentados.

Verificou-se ainda que em sua maioria, os estudos já realizados atribuem aos hábitos

alimentares e o baixo nível de atividade física dos indivíduos a condição de obesidade rural. Outros determinantes presentes nos estudos são relativos ao sexo, idade, e status socioeconômico. Entretanto, dois estudos analisados, sugerem que não são apenas fatores relativos a hábitos dos indivíduos que influenciam na ocorrência de obesidade rural, apontando a necessidade de realização de estudos voltados para o ambiente obesogênico em áreas rurais, devido às diferenças existentes no ambiente físico e social dessas regiões.

Portanto, estudos que envolvem a análise da interferência da exposição de populações rurais aos compostos químicos que causam alterações no sistema endócrino, favorecendo o desenvolvimento das células do tecido adiposo são necessários e relevantes, haja vista que nenhum dos estudos analisados tem como foco o ambiente obesogênico como determinante.

Em seguida, para alcançar o segundo objetivo específico, foi realizado o estudo, apresentado no Capítulo 4 da presente pesquisa, com vistas a verificar a correlação entre o consumo de glifosato e o estado nutricional da população nos municípios do Rio Grande do Sul, tendo em vista o volume de alimentos cuja produção utiliza grandes quantidades do glifosato no estado, como a soja, milho e canola.

Como principais resultados, pode-se identificar, para os dados de 2018, que ocorrem correlações fracas entre a prevalência de sobrepeso, obesidade, obesidade grau II e obesidade grau III e o consumo de glifosato em diferentes ingredientes ativos em adultos. Percebe-se, portanto, que embora haja correlações entre as variáveis, não são significativas, indiferentemente do grupo de indivíduos analisado, estado nutricional ou tipo de ingrediente ativo.

Além da correlação entre as variáveis, foi possível identificar ainda pelo coeficiente de determinação ( $R^2$ ), que o modelo não explica a variância da variável dependente a partir do regressores (variáveis independentes) no modelo linear, haja vista que os maiores valores apresentados são referentes a relação entre a prevalência do sobrepeso e consumo de glifosato/litros em adultos (0,028), e a prevalência de obesidade grau III e o consumo de glifosato/litros em adultos (0,0207) em 2018. Portanto, o consumo de glifosato/litros explica apenas 2,8% da variância da prevalência de sobrepeso em adultos, bem como, o consumo de glifosato/litro explica 2,07% da variância da prevalência de obesidade grau III em adultos.

Para os dados de 2019, pode-se observar correlação positiva fraca entre o risco de sobrepeso e o consumo de glifosato em diferentes ingredientes ativos em crianças, bem como entre prevalência de obesidade grave em adolescentes e consumo glifosato sal amônio/litro, e prevalência de obesidade grau II, e prevalência de obesidade grau III e o consumo de glifosato em diferentes ingredientes ativos em adultos. Dessa forma, embora haja correlações entre as

variáveis, não são significativas, indiferentemente do grupo de indivíduos analisado, estado nutricional ou tipo de ingrediente ativo.

É possível identificar ainda, que o modelo não explica a variância da variável dependente a partir do regressores (variáveis independentes) incluídas neste modelo linear, haja vista que os maiores valores apresentados são referentes a relação entre a prevalência de sobrepeso e consumo de glifosato/litros em adultos (0,049), e a prevalência de risco de sobrepeso e o consumo de glifosato sal amônio/litro em crianças (0,0222) em 2019.

Portanto, pode-se afirmar que o consumo de glifosato/litros explica 4,9% da variância da prevalência de sobrepeso em adultos, bem como, o consumo de glifosato sal amônio/litro explica 2,22% da variância da prevalência de risco de sobrepeso em crianças.

Por fim, para alcançar o terceiro objetivo específico, foi realizado o terceiro estudo, apresentado no Capítulo 5 da presente pesquisa, com vistas a analisar a relação entre os índices de obesidade, o consumo de glifosato por hectare de lavoura temporária plantado, e demais determinantes da obesidade (consumo de alimentos e bebidas, e hábitos dos indivíduos nos demais estados brasileiros).

Como principais resultados, pode-se verificar que, no que tange a relação entre o consumo de glifosato e o sobrepeso ou obesidade, o resultado foi significativo apenas para a obesidade grave em adolescentes, onde, para cada 1 kg de incremento no consumo de glifosato por hectare de área plantada, a elevação na obesidade grave em adolescentes é de 34,97%.

Observou-se ainda relação positiva significativa entre:

- a) percentual de pessoas de 18 anos ou mais insuficientemente ativas, e obesidade grau III (9,04%) e obesidade II em adultos (11,78%), e obesidade grave em adolescentes (4,42%);
- b) o consumo de alimentos preparados e misturas industriais de adultos, e obesidade III (0,29%);
- c) obesidade II (0,41%);
- d) obesidade I (0,646%);
- e) o consumo de óleos e gorduras e sobrepeso em adolescentes (1,16%);
- f) o consumo de sais e condimentos, e obesidade em adolescentes (0,702%);
- g) o consumo de outras bebidas e infusões e obesidade em adolescentes (0,011%), sobrepeso em adolescentes (0,015%), obesidade em crianças (0,025%) e sobrepeso em crianças (0,019%).

Em contrapartida, pode-se observar algumas relações inversas entre:



- a) o consumo de cereais e leguminosas e obesidade II (-0,095%), e obesidade I em adultos (-0,163%), obesidade (-0,051%) e sobrepeso em adolescentes (-0,103%), e risco de sobrepeso em crianças (-0,046%);
- b) consumo de hortaliças e frutas de adultos e sobrepeso (-0,0542%);
- c) consumo per capita de bebidas alcoólicas e obesidade grau II (-0,3263%) e obesidade I em adultos (-0,545%), e obesidade grave (-0,103%), obesidade (-0,26%) e sobrepeso em adolescentes (-0,409%).

Em suma, a pesquisa aponta que existem estudos sendo realizados sobre problemática na literatura científica, bem como a relevância e a necessidade da realização de pesquisas que envolvem a análise da interferência da exposição de populações rurais aos compostos químicos que causam alterações no sistema endócrino, favorecendo o desenvolvimento das células do tecido adiposo.

Evidenciou-se ainda uma divergência nos resultados de acordo com a dimensão espacial analisada, haja vista que os dados referentes ao estado do Rio Grande do Sul não apresentam correlação significativa com o consumo de glifosato por hectare de lavoura temporária, enquanto, os dados referentes ao conjunto dos estados brasileiros apresentam relação positiva e significativa entre o consumo de glifosato e a obesidade grave em adolescentes.

Uma possível explicação que pode ser atribuída a essa divergência consiste no manejo do glifosato nas diversas práticas nos estados do país, possivelmente mais criteriosa entre os agricultores do estado do Rio Grande do Sul, pioneiro no plantio de soja no Brasil e de longa história agrícola. Tendo em vista que existe a possibilidade da não aplicação do glifosato de forma adequada, dentro dos Nível Aceitável de Exposição Ocupacional estabelecidos pela ANVISA, e nas quantidades permitidas e indicadas em notas técnicas de órgãos como MAPA e EMBRAPA para cada cultura, torna-se necessária a análise aprofundada do nível de exposição ao glifosato e a sua relação com a obesidade.

Para testar tal hipótese, sugere-se para estudos futuros uma avaliação dos níveis do princípio ativo aplicado, ou seja, do Limite Máximo de Resíduos (LMR), cujo monitoramento é realizado pelo Programa de Avaliação de Resíduos Agrotóxicos em Alimentos (PARA), que iniciou seus trabalhos em 2001, e incluiu o glifosato em seus relatórios no ciclo de 2017-2018, analisando apenas três culturas, sem englobar a da soja. Assim, considerando que os últimos dados divulgados são de 2017-2018, com poucos dados acerca do glifosato, não foi possível incluir essa análise no presente estudo.

Dado o exposto, as contribuições do presente estudo para a ciência, consistem no aprimoramento, desenvolvimento, colaboração, reprodução, ampliação, e detalhamento da temática da exposição ao glifosato e sua relação com a obesidade rural. Buscou-se, por meio da metodologia científica, analisar se a realidade identificada em laboratório, por meio da exposição de ratos, que possuem características físicas similares aos seres humanos, ao glifosato, é a mesma encontrada na espécie humana.

As contribuições do estudo à ciência do agronegócio estão implícitas ao longo deste trabalho de tese, uma vez que o caráter interdisciplinar da referida área do conhecimento permite a análise da totalidade dos fenômenos complexos, que englobam não apenas a agricultura pela análise do consumo de glifosato, mas também aspectos relativos à saúde pública e da área da biologia.

Além disso, por mais que este estudo perpassasse por diferentes áreas do conhecimento e proponha uma perspectiva analítica sistêmica, os desafios enfrentados ao longo do seu desenvolvimento possibilitam uma reflexão acerca da relevância da ciência. Por meio do exposto pelo presente estudo, verifica-se a relevância da análise de tudo que nos cerca, pois aquilo que a humanidade faz com o ambiente que habita, acreditando que é o melhor para a economia e para a sociedade, pode causar diversas problemáticas no futuro, como é o caso do uso dos POPs e demais agroquímicos que atualmente tem produção e venda proibidos.

## 6.1 LIMITAÇÕES DA PESQUISA E ESTUDOS FUTUROS

O presente estudo é uma pesquisa exploratória que se assemelha aos estudos epidemiológicos preliminares que tratam de evidenciar correlações entre o uso de agrotóxicos e a ocorrência de patologias nas populações expostas. Por exemplo, nessa linha, há uma extensa lista de publicações que buscam avaliar a carcinogenicidade e neurotoxicidade dos agrotóxicos nas populações rurais. Comumente esses trabalhos visam testar e contrastar a toxicidade ambiental em exposições de longo prazo a populações com os dados obtidos experimentalmente que consubstanciam os processos de licenciamento dos agrotóxicos. Nesses estudos, as características dos indivíduos expostos e os dados de exposição de cada um são levantados de modo a fundamentar rigorosamente as inferências sobre as relações de causa e efeito. Qualquer conclusão sobre a obesogenicidade ambiental dos agrotóxicos deverá ser também consolidada com o rigor dos protocolos da pesquisa toxicológica, levando em conta as peculiaridades da exposição individual quanto ao manejo e circunstâncias ambientais específicas.

Ademais, embora considerados igualmente, utilizando-se dados sociodemográficos de uma população urbana e rural, e que toda população tenha sido exposta, supõe-se que a população rural que vive nas lavouras tenha possivelmente sido mais afetada pela exposição direta aos aerossóis. É possível que, ao realizar-se uma análise somente da população rural de forma individualizada, poderá ainda ser encontrada correlação positiva.

Além disso, no capítulo 5 do presente estudo, considerando que não foram encontradas correlações, percebe-se que os dados do Rio Grande do Sul estão incluídos na análise, o que pode gerar distorção nas análises globais dos estados. Em uma análise futura, sugere-se que os dados sejam analisados excluindo-se os dados do Rio Grande do Sul, ou ainda, realizando a análise de forma individualizada por estado brasileiro, considerando ainda as peculiaridades de cada estado ou macro regiões do Brasil.

Por fim, percebe-se ainda que os dados disponíveis não abrangem um período de tempo passível de uma análise por séries temporais. Portanto, sugere-se a realização de novos estudos futuros com dados relativos a um período de cerca de 10 anos, o que possibilitaria verificar a evolução da temática com o passar dos anos, e evidenciar se a problemática se perpetua de forma transgeracional.

Apesar dessas limitações, este estudo trata-se de uma análise epidemiológica pioneira que sugere a pertinência de investigações futuras dos efeitos dos agrotóxicos nas populações, e, assim, conclui-se que, como postulado pelo pensamento reflexivo de Friedrich Nietzsche, não há fatos eternos, como não há verdades absolutas, a única constante é a mudança.

## REFERÊNCIAS

- ABARCA-GOMEZ, L. *et al.* Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. **Lancet**, London, v. 390, p. 2627-2642, Dec. 2017. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32129-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32129-3). Acesso em: 21 nov. 2019.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. **Monografia do lindano**. Brasília, DF: ANVISA, 2003.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. **Nota técnica sobre a reavaliação toxicológica do ingrediente ativo endossulfam**. Brasília, DF: ANVISA, 2010.
- ALMEIDA, F. V. *et al.* Substâncias tóxicas persistentes (STP) no Brasil. **Química Nova**, São Paulo, v. 30, n. 8, p. 1976-1985, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000800033>. Acesso em: 21 nov. 2019.
- ALVES FILHO, J. P. **Uso de agrotóxicos no Brasil: controle social e interesses corporativos**. São Paulo: Annablume, 2002.
- ALVES, C. E. S. **Aquisição alimentar na geografia da obesidade brasileira**. 2019. Tese (Doutorado em Agronegócios) – Programa de Pós-Graduação em Agronegócios, Centro de Estudos e Pesquisas em Agronegócios, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2019. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/248509>. Acesso em: 21 nov. 2019.
- ANDERSON, J. G.; TAYLOR, A. G. The metabolic syndrome and mind-body therapies: a systematic review. **Journal of nutrition and metabolism**, New York, v. 2011, [art.] 276419, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2011/276419>. Acesso em: 6 ago. 2019.
- ANWAY, M. D. *et al.* Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. **Science**, Washington, DC, v. 308, n. 5727, p. 1466–1469, 2005. Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1108190>. Acesso em: 21 nov. 2019.
- ANWAY, M. D.; SKINNER, M. K. Epigenetic programming of the germ line: effects of endocrine disruptors on the development of transgenerational disease. **Reproductive Biomedicine Online**, Cambridge, v. 16, n. 1, p. 23–25, 2008. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)60553-6](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60553-6). Acesso em: 21 nov. 2019.
- ARAÚJO, J. S.; DELGADO, I. F.; PAUMGARTTEN, F. J. Glyphosate and adverse pregnancy outcomes, a systematic review of observational studies. **BMC Public Health**, London, v. 16, [art.] 472, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12889-016-3153-3>. Acesso em: 21 nov. 2019.
- ARREBOLA, J. P. *et al.* Associations of accumulated exposure to persistent organic pollutants with serum lipids and obesity in an adult cohort from Southern Spain. **Environmental Pollution**, Abingdon, v. 195, p. 9-15, Dec. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2014.08.003>. Acesso em: 21 nov. 2019.

BABENKO, O.; KOVALCHUKA, I.; METZ, G. A. Epigenetic programming of neurodegenerative diseases by an adverse environment. **Brain Research**, Amsterdam, v. 1444, n. 96–111, Mar. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.01.038>. Acesso em: 21 nov. 2019.

BAILLIE-HAMILTON, P. F. Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic. **Journal of Alternative and Complementary Medicine**, New Rochelle, v. 8, n. 2, p. 185–192, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/107555302317371479>. Acesso em: 21 nov. 2019.

BAKUSIC, J. *et al.* Stress, burnout and depression: a systematic review on DNA methylation mechanisms. **Journal of Psychosomatic Research**, New York, v. 92, p. 34–44, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2016.11.005>. Acesso em: 21 nov. 2019.

BENBROOK, C. M. Trends in glyphosate herbicide use in the United States and globally. **Environmental Sciences Europe**, Heidelberg, v. 28, [art.] 3, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12302-016-0070-0>. Acesso em: 21 nov. 2019.

BENN, F. R.; McAULIFFE, C. A. **Química e poluição**. São Paulo: Editora da USP, 1981.

BERGMAN, A. *et al.* **State of the science of endocrine disrupting chemicals**. Geneva: United Nations Environment Programme, 2012.

BERGMAN, A. *et al.* The impact of endocrine disruption: a consensus statement on the state of the science. **Environmental Health Perspectives**, Durham, v. 121, p. A104-106, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1289/ehp.1205448>. Acesso em: 21 nov. 2019.

BLAINE, B. Does depression cause obesity? A meta-analysis of longitudinal studies of depression and weight control. **Journal of Health Psychology**, London, v. 13, n. 8, p. 1190–1197, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1359105308095977>. Acesso em: 21 nov. 2019.

BLUMBERG, B. **The obesogen effect: why we eat less and exercise more but still struggle to lose weight**. New York: Grand Central Life & Style, 2018.

BOBB, J. F. *et al.* Bayesian kernel machine regression for estimating the health effects of multi-pollutant mixtures. **Biostatistics**, Oxford, v. 16, n. 3, p. 493–508, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/biostatistics/kxu058>. Acesso em: 21 nov. 2019.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento - MAPA. Portaria nº 329, de 02 de setembro de 1985. Proíbe, em todo o território nacional, a comercialização, o uso e a distribuição dos produtos agrotóxicos organoclorados, destinados à agropecuária dentre outros. **Diário Oficial da União: Seção 1**, Brasília, DF, 3 set. 1985. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/mapa\\_gm/1985/prt0329\\_02\\_09\\_1985.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/mapa_gm/1985/prt0329_02_09_1985.html). Acesso em: 21 nov. 2019.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente - MMA. **Inventário Nacional de estoques e resíduos de Poluentes Orgânicos Persistentes (POPs) utilizados como agrotóxicos e outros usos**: Convenção de Estocolmo. Brasília, DF: MMA, 2015. Disponível em: <https://antigo.mma.gov.br/images/arquivo/80037/Convencao%20de%20Estocolmo/Inventario>

s/Inventario%20Nacional%20-%20Estoques%20e%20Residuos\_20%20de%20setembro.pdf. Acesso em: 7 maio 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional: Sisvan**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: [http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/SISVAN/CNV/notas\\_sisvan.html](http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/SISVAN/CNV/notas_sisvan.html). Acesso em: 5 ago. 2019.

BRASIL. Presidência da República. Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989. Dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências. **Diário Oficial da União: Seção 1**, Brasília, DF, 12 jul. 1989. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/17802.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/17802.htm). Acesso em: 7 maio 2022.

BRAUN, J. M. *et al.* What can epidemiological studies tell us about the impact of chemical mixtures on human health? **Environmental Health Perspectives**, Durham, v. 124, n. 1, p. A6–9, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1289/ehp.1510569>. Acesso em: 21 nov. 2019.

BROWN, R. E. *et al.* Secula differences in the association between caloric intake, macronutrient intake, and physical activity with obesity. **Obesity Research & Clinical Practice**, Amsterdam, v. 10, n. 3, p. 243-255, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2015.08.007>. Acesso em: 21 nov. 2019.

CARLUCCI, E. M. S. *et al.* Obesidade e sedentarismo: fatores de risco para doença cardiovascular. **Comunicação em Ciências Saúde**, Brasília, DF, v. 24, n. 4, p. 375-384, 2013. Disponível em: [https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/artigos/ccs/obesidade\\_sedentarismo\\_fatores\\_risco\\_cardiovascular.pdf](https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/artigos/ccs/obesidade_sedentarismo_fatores_risco_cardiovascular.pdf). Acesso em: 21 nov. 2019.

CASALS-CASAS, C.; DESVERGNE, B. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. **Annual Review of Physiology**, Palo Alto, n. 73, p. 135–62, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-012110-142200>. Acesso em: 21 nov. 2019.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - CDC. Department of Health and Human Services. **Human exposure to environmental chemicals**. New York: Nova Science, 2009. (Report, 4). Disponível em: <http://www.cdc.gov/exposurereport/>. Acesso em: 21 nov. 2019.

CENTRO REGIONAL DA CONVENÇÃO DE ESTOCOLMO SOBRE POPS PARA A AMÉRICA LATINA E CARIBE - CETESB. **Introdução à Convenção de Estocolmo sobre poluentes orgânicos persistentes**: histórico e legislação de Poluentes Orgânicos Persistentes (POPs) no Brasil. São Paulo: Cetesb, [2015]. Disponível em: <https://cetesb.sp.gov.br/centroregional/a-convencao/poluentes-organicos-persistentes-pops/historico-e-legislacao-de-poluentes-organicos-persistentes-pops-no-brasil/>. Acesso em: 7 maio 2022.

CHALLONER, J. **1001 Invenções que mudaram o mundo**. Rio de Janeiro: Sextante, 2010.

CHAMORRO-GARCIA, R. *et al.* Bisphenol A diglycidyl ether induces adipogenic differentiation of multipotent stromal stem cells through a peroxisome proliferator-activated receptor gamma-independent mechanism. **Environmental Health Perspectives**, Durham, v. 120, p. 984–989, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1289/ehp.1205063>. Acesso em: 21 nov. 2019.

CHAMORRO-GARCIA, R.; BLUMBERG, B. Transgenerational effects of obesogens and the obesity epidemic. **Current Opinion in Pharmacology**, Amsterdam, v. 19, p. 153-158, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2014.10.010>. Acesso em: 21 nov. 2019.

CONNOLLY, A. *et al.* Exploring the half-life of glyphosate in human urine samples. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, Jena, v. 222, n. 2, p. 205-210, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2018.09.004>. Acesso em: 21 nov. 2019.

CRAIGIE, A. M. *et al.* Raised adolescent body mass index predicts the development of adiposity and a central distribution of body fat in adulthood: a longitudinal study. **Obesity Facts**, Basel, v. 2, n. 3, p. 150–156, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000218092>. Acesso em: 21 nov. 2019.

DHOOGHE, W. *et al.* Internal exposure to pollutants and body size in Flemish adolescents and adults: associations and dose-response relationships. **Environment International**, New York, v. 36, n. 4, p. 330-337, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2010.01.005>. Acesso em: 21 nov. 2019.

DIAMANTI-KANDARAKIS, E. *et al.* Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. **Endocrine Reviews**, Baltimore, v. 30, n. 4, p. 293–342, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/er.2009-0002>. Acesso em: 21 nov. 2019.

DIAMANTI-KANDARAKIS, E. *et al.* The impact of endocrine disruptors on endocrine targets. **Hormone and Metabolic Research**, Stuttgart, v. 42, n. 8, p. 543–552, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0030-1252034>. Acesso em: 21 nov. 2019.

DIAS, P. C. *et al.* Obesidade e políticas públicas: concepções e estratégias adotadas pelo governo brasileiro. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 33, n. 7, [art.] e00006016, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00006016>. Acesso em: 21 nov. 2019.

DIRINCK, E. *et al.* Obesity and persistent organic pollutants: possible obesogenic effect of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls. **Obesity**, Silver Spring, v. 19, n. 4, p. 709–14, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/oby.2010.133>. Acesso em: 21 nov. 2019.

ELOBEID, M. A. *et al.* Endocrine disruptors and obesity: an examination of selected persistent organic pollutants in the NHANES 1999–2002 data. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Basel, v. 7, n. 7, p. 2988–3005, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijerph7072988>. Acesso em: 21 nov. 2019.

ESKENAZI, B. *et al.* Longitudinal birth cohort study: lessons from the fields. **Journal of Children's Health**, Mahwah, v. 1, n. 1, p. 3-27, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.3109/713610244>. Acesso em: 21 nov. 2019.

FENG, J. *et al.* The built environment and obesity: a systematic review of the epidemiologic evidence. **Health and Place**, Oxford, v. 16, n. 2, p. 175–190, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.healthplace.2009.09.008>. Acesso em: 21 nov. 2019.

FLEGAL, K. M. *et al.* Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2008. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 303, n. 3, p. 235–241, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2009.2014>. Acesso em: 21 nov. 2019.

FLORES, A. V. *et al.* Organoclorados: um problema de saúde pública. **Revista Ambiente & Sociedade**, São Paulo, v. 7, n. 2, p. 1-15, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1414-753X2004000200007>. Acesso em: 21 nov. 2019.

GARRY, V. F. *et al.* Birth defects, season of conception, and sex of children born to pesticide applicators living in the Red River Valley of Minnesota, USA. **Environmental Health Perspectives**, Durham, v. 110, p. 441–449, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1289/ehp.02110s3441>. Acesso em: 21 nov. 2019.

GOLDFIELD, G. *et al.* Body dissatisfaction, dietary restraint, depression, and weight status in adolescents. **The Journal of School Health**, Columbus, v. 80, n. 4, p. 186–192, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1746-1561.2009.00485.x>. Acesso em: 21 nov. 2019.

GOODMAN, E.; WHITAKER, R. C. A prospective study of the role of depression in the development and persistence of adolescent obesity. **Pediatrics**, Glendale, v. 110, n. 3, p. 497–504, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1542/peds.110.3.497>. Acesso em: 21 nov. 2019.

GORE, A. C. *et al.* EDC-2: The endocrine society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. **Endocrine Reviews**, Baltimore, v. 36, n. 6, p. E1–E150, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/er.2015-1010>. Acesso em: 21 nov. 2019.

GRUN, F.; BLUMBERG, B. Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling. **Endocrinology**, London, v. 147, n. 6, p. S50–S55, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/en.2005-1129>. Acesso em: 21 nov. 2019.

GUNDERSEN, C. *et al.* Linking psychosocial stressors and childhood obesity. **Obesity Reviews: an Official Journal of the International Association for the Study of Obesity**, Oxford, v. 12, n. 5, p. e54-e63, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2010.00813.x>. Acesso em: 21 nov. 2019.

HALL, K. D. *et al.* Energy balance and its components: implications for body weight regulation. **The American Journal of Clinical Nutrition**, New York, v. 95, n. 4, p. 989–994, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.036350>. Acesso em: 21 nov. 2019.

HALLDORSSON, T. I. *et al.* Prenatal exposure to perfluorooctanoate and risk of overweight at 20 years of age: a prospective cohort study. **Environmental Health Perspectives**, Durham, v. 120, p. 668–673, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1289/ehp.1104034>. Acesso em: 21 nov. 2019.



HATCH, E. E. *et al.* Association of endocrine disruptors and obesity: perspectives from epidemiological studies. **International Journal of Andrology**, Oxford, v. 33, n. 2, p. 324–331, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2009.01035.x>. Acesso em: 21 nov. 2019.

HEARD, E.; MARTIENSSEN, R. A. Transgenerational epigenetic inheritance: myths and mechanisms. **Cell**, Cambridge, v. 157, n. 1, p. 95–109, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.02.045>. Acesso em: 21 nov. 2019.

HERBERT, A. The fat tail of obesity as told by the genome. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, London, v. 11, n. 4, p. 366–370, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3283034990>. Acesso em: 21 nov. 2019.

HOURI-ZEEVI, L.; REHAVI, O. A matter of time: small RNAs regulate the duration of epigenetic inheritance. **Trends in Genetics: TIG**, Amsterdam, v. 33, n. 1, p. 46–57, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tig.2016.11.001>. Acesso em: 21 nov. 2019.

IBRAHIM, M. M. *et al.* Metabolic impacts of high dietary exposure to persistent organic pollutants in mice. **Toxicology Letters**, Amsterdam, v. 215, n. 1, p. 8–15, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2012.09.022>. Acesso em: 21 nov. 2019.

INCHLEY, J. (ed.). *et al.* **Adolescent obesity and related behaviors: trends and inequalities in the WHO region 2002–2014**. Copenhagen: WHO, 2017. Disponível em: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0019/339211/WHO\\_ObesityReport\\_2017\\_v3.pdf?ua=1](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0019/339211/WHO_ObesityReport_2017_v3.pdf?ua=1). Acesso em: 5 ago. 2019.

INGARAMO, P. I. *et al.* Effects of neonatal exposure to a glyphosate-based herbicide on female rat reproduction. **Reproduction**, Cambridge, v. 152, n. 5, p. 403–415, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/REP-16-0171>. Acesso em: 21 nov. 2019.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. **Pesquisa de orçamentos familiares 2008–2009**. Rio de Janeiro: IBGE, 2010.

JAACKS, L. M.; SLINING, M. M.; POPKIN, B. M. Recent underweight and overweight trends by rural–urban residence among women in Low- and Middle-Income Countries. **The Journal of Nutrition**, Philadelphia, v. 145, n. 2, p. 352–357, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.3945/jn.114.203562>. Acesso em: 21 nov. 2019.

JANESICK, A.; BLUMBERG, B. Endocrine disrupting chemicals and the developmental programming of adipogenesis and obesity. **Birth Defects Research. Part C, Embryo Today: Reviews**, Hoboken, v. 93, n. 1, p. 34–50, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/bdrc.20197>. Acesso em: 21 nov. 2019.

JASPER, R. *et al.* Evaluation of biochemical, hematological and oxidative parameters in mice exposed to the herbicide glyphosateRoundup®. **Interdisciplinary Toxicology**, Bratislava, v. 5, n. 3, p. 133–140, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.2478/v10102-012-0022-5>. Acesso em: 21 nov. 2019.

KELISHADI, R.; POURSAFA, P.; JAMSHIDI, F. Role of environmental chemicals in obesity: a systematic review on the current evidence. **Journal of Environmental and Public**

**Health**, New York, v. 2013, [art.] 896789, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2013/896789>. Acesso em: 21 nov. 2019.

KLIMENTIDIS, Y. C. *et al.* Canaries in the coal mine: a cross-species analysis of the plurality of obesity epidemics. **Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences**, London, v. 278, n. 1712, p. 1626–1632, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1098/rspb.2010.1890>. Acesso em: 21 nov. 2019.

KONRADSEN, F. *et al.* Engineering and malaria control: learning from the past 100 years. **Acta Tropica**, New York, v. 89, n. 2, p. 99-108, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2003.09.013>. Acesso em: 21 nov. 2019.

KUBSAD, D. *et al.* Assessment of glyphosate induced epigenetic transgenerational inheritance of pathologies and sperm epimutations: generational toxicology. **Scientific Reports**, London, n. 9, n. 1, [art.] 6372, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42860-0>. Acesso em: 21 nov. 2019.

LA MERRILL, M. A. *et al.* Exposure to Persistent Organic Pollutants (POPs) and their relationship to hepatic fat and insulin insensitivity among asian indian immigrants in the United States. **Environmental Science & Technology**, Washington, DC, v. 53, n. 23, p. 13906–13918, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.est.9b03373>. Acesso em: 21 nov. 2019.

LA MERRILL, M. *et al.* Toxicological function of adipose tissue: focus on persistent organic pollutants. **Environmental Health Perspectives**, Durham, v. 121, n. 2, p. 162–169, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1289/ehp.1205485>. Acesso em: 21 nov. 2019.

LACAL, I.; VENTURA, R. Epigenetic inheritance: concepts, mechanisms and perspectives. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, Lausanne, v. 11, [art.] 292, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00292>. Acesso em: 21 nov. 2019.

LAWMAN, H. G.; WILSON, D. K. A review of family and environmental correlates of health behaviors in high-risk youth. **Obesity**, Silver Spring, v. 20, n. 6, p. 1142–1157, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/oby.2011.376>. Acesso em: 21 nov. 2019.

LE CHATELIER, E. *et al.* Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. **Nature**, London, v. 500, n. 7464, p. 541–546, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature12506>. Acesso em: 21 nov. 2019.

LEE, D. H. *et al.* Associations of persistent organic pollutants with abdominal obesity in the elderly: The Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. **Environment International**, New York, v. 40, p. 170–178, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2011.07.010>. Acesso em: 21 nov. 2019.

LEE, D. H. *et al.* Low dose of some persistent organic pollutants predicts type 2 diabetes: a nested case-control study. **Environmental Health Perspectives**, Durham, v. 118, n. 9, p. 1235–1242, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1289/ehp.0901480>. Acesso em: 21 nov. 2019.

LEE, D. H. *et al.* Low dose organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls predict obesity, dyslipidemia, and insulin resistance among people free of diabetes. **PLoS One**, San Francisco, v. 6, n. 1, [art.] e15977, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015977>. Acesso em: 21 nov. 2019.

LIEM, E. T. *et al.* Association between depressive symptoms in childhood and adolescence and overweight in later life: review of the recent literature. **Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine**, Chicago, v. 162, n. 10, p. 981–988, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/archpedi.162.10.981>. Acesso em: 21 nov. 2019.

LIM, J. S.; LEE, D. H.; JACOBS JUNIOR, D. R. Association of brominated flame retardants with diabetes and metabolic syndrome in the U.S. population, 2003–2004. **Diabetes Care**, Alexandria, VA, v. 31, n. 9, p. 1802–1807, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/dc08-0850>. Acesso em: 21 nov. 2019.

LIVHITS, M. *et al.* Behavioral factors associated with successful weight loss after gastric bypass. **The American Surgeon**, Cummings, v. 76, n. 10, p. 1139-1142, 2010.

LJUNGGREN, S. A. *et al.* Persistent organic pollutants distribution in lipoprotein fractions in relation to cardiovascular disease and cancer. **Environment international**, New York, v. 65, p. 93–99, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2013.12.017>. Acesso em: 21 nov. 2019.

LOPES, C. V. A.; ALBUQUERQUE, G. S. C. Agrotóxicos e seus impactos na saúde humana e ambiental: uma revisão sistemática. **Saúde em Debate**, Rio de Janeiro, v. 42, n. 117, p. 518-534, abr./jun. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0103-1104201811714>. Acesso em: 21 nov. 2019.

LUPPINO, F. S. *et al.* Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. **Archives of General Psychiatry**, Chicago, v. 67, n. 3, p. 220–229, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.2>. Acesso em: 21 nov. 2019.

MALIK, V. S.; WILLETT, W. C.; HU, F. B. Global obesity: trends, risk factors and policy implications. **Nature Reviews: Endocrinology**, London, v. 9, p. 13-27, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.199>. Acesso em: 21 nov. 2019.

MARICONI, F. A. M. **Inseticidas e seu emprego no combate às pragas**. 7. ed. São Paulo: Nobel, 1985.

MILESI, M. M. *et al.* Perinatal exposure to a glyphosate-based herbicide impairs female reproductive outcomes and induces second generation adverse effects in Wistar rats. **Archives of toxicology**, Heidelberg, v. 92, p. 2629–2643, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00204-018-2236-6>. Acesso em: 21 nov. 2019.

MORAL, R. *et al.* Effect of prenatal exposure to the endocrine disruptor bisphenol A on mammary gland morphology and gene expression signature. **The Journal of Endocrinology**, Bristol, v. 196, n. 1, p. 101–112, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1677/JOE-07-0056>. Acesso em: 21 nov. 2019.

MORALES, E. *et al.* Influence of glutathione S-transferase polymorphisms on cognitive functioning effects induced by p,p'-DDT among preschoolers. **Environmental Health Perspectives**, Durham, v. 116, n. 11, p. 1581-1585, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1289/ehp.11303>. Acesso em: 21 nov. 2019.

MORRIS, M A. *et al.* Geography of diet in the UK women's cohort study: a cross-sectional analysis. **Epidemiology**, Atlanta, v. 1, n. 1, p. 20–32, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.17140/EPOJ-1-104>. Acesso em: 21 nov. 2019.

NARCISO, J. *et al.* Behavioral, contextual and biological factors associated with obesity during adolescence: a systematic review. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 14, n. 4, [art.] e0214941, Apr. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214941>. Acesso em: 21 nov. 2019.

NG, M. *et al.* Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **Lancet**, London, v. 384, n. 9945, p. 766–781, 2014. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60460-8). Acesso em: 21 nov. 2019.

NILSSON, E. E.; SADLER-RIGGLEMAN, I.; SKINNER, M.K. Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of disease. **Environmental Epigenetics**, Oxford, v. 4, n. 2, [art.] dvy016, [p. 1-13], 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/eep/dvy016>. Acesso em: 21 nov. 2019.

NOYES, P. D. *et al.* The toxicology of climate change: environmental contaminants in a warming world. **Environment International**, New York, v. 35, n. 6, p. 971–986, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2009.02.006>. Acesso em: 21 nov. 2019.

OLIVEIRA, J. P. R. **Estudos dos poluentes orgânicos persistentes (POPs) em regiões industriais da grande São Paulo**: via cromatografia a gás acoplada a espectrometria de massas (GC-MS) e captura de elétrons (GC-ECD). 2011. 209 f. Dissertação (Mestrado em Ciências na Área de Tecnologia Nuclear Materiais) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo, 2011. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/85/85134/tde-06062013-091439/pt-br.php>. Acesso em: 21 nov. 2019.

ORTEGA GARCÍA, J. O. *et al.* Neurotóxicos medioambientales (I). Pesticidas: efectos adversos en el sistema nervioso fetal y posnatal. **Acta Pediátrica Española**, Barcelona, v. 63, n. 4, p. 140-9, 2005.

OTTAWAY, J. H. **Bioquímica da poluição**. São Paulo: Editora da USP, 1982.

PANG, T. Y. *et al.* Transgenerational paternal transmission of acquired traits: stress-induced modification of the sperm regulatory transcriptome and offspring phenotypes. **Current Opinion in Behavioral Sciences**, Amsterdam, v. 14, p. 140–147, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.02.007>. Acesso em: 21 nov. 2019.

PARK, J. *et al.* Obesity and cancer--mechanisms underlying tumour progression and recurrence. **Nature Reviews: Endocrinology**, London, v. 10, n. 8, p. 455–465, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.94>. Acesso em: 21 nov. 2019.

PEARCE, J.; WITTEN, K. **Geographies of obesity**: environmental understandings of the obesity epidemic. London: Routledge, 2010.

PELAEZ, V.; TERRA, F. H. B.; SILVA, L. R. A regulamentação dos agrotóxicos no Brasil: entre o poder do mercado e a defesa da saúde e do meio ambiente. **Revista de Economia**, Curitiba, v. 36, n. 1, p. 27-48, jan./abr. 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5380/re.v36i1.20523>. Acesso em: 21 nov. 2019.

PEREIRA-FERNANDES, A. *et al.* Expression of obesity markers and Persistent Organic Pollutants levels in adipose tissue of obese patients: reinforcing the obesogen hypothesis? **PLoS One**, San Francisco, v. 9, n. 1, [art.] e84816, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084816>. Acesso em: 21 nov. 2019.

PESCHANSKY, V. J.; WAHLESTEDT, C. Non-coding RNAs as direct and indirect modulators of epigenetic regulation. **Epigenetics**, Georgetown, v. 9, p. 3–12, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.4161/epi.27473>. Acesso em: 21 nov. 2019.

PIGNATI, W. A. *et al.* Distribuição espacial do uso de agrotóxicos no Brasil: uma ferramenta para a Vigilância em Saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 10, p. 3281-3293, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-812320172210.17742017>. Acesso em: 21 nov. 2019.

POPKIN, B. M. Rural areas drive increases in global obesity. **Nature**, London, v. 569, p. 200-201, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/d41586-019-01182-x>. Acesso em: 21 nov. 2019.

POPKIN, B. M.; REARDON, T. Obesity and the food system transformation in Latin America. **Obesity Reviews**, Oxford, v. 19, n. 8, p. 1028–1064, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/obr.12694>. Acesso em: 21 nov. 2019.

PRIETO-HONTORIA, P. L. *et al.* Role of obesity-associated dysfunctional adipose tissue in cancer: a molecular nutrition approach. **Biochimica et Biophysica Acta**, Amsterdam, v. 1807, n. 6, p. 664–678, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbabbio.2010.11.004>. Acesso em: 21 nov. 2019.

REAVES, D. K. *et al.* Persistent organic pollutants & obesity: potential mechanisms for breast cancer promotion? **Endocrine-Related Cancer**, Bristol, v. 22, n. 2, p. R69–R86, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/ERC-14-0411>. Acesso em: 21 nov. 2019.

RIPPE, J. M.; HESS, S. The role of physical activity in the prevention and management of obesity. **Journal of the American Dietetic Association**, New York, v. 98, n. 10, p. S31–S38, 1998. Supl. 2. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0002-8223\(98\)00708-1](https://doi.org/10.1016/s0002-8223(98)00708-1). Acesso em: 21 nov. 2019.

RITTER, L. *et al.* Sources, pathways, and relative risks of contaminants in surface water and groundwater: a perspective prepared for the Walkerton inquiry. **Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A**, London, v. 65, p. 1–142, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/152873902753338572>. Acesso em: 21 nov. 2019.

RUZZIN, J. *et al.* Persistent organic pollutant exposure leads to insulin resistance syndrome. **Environmental Health Perspectives**, Durham, v. 118, n. 4, p. 465–71, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1289/ehp.0901321>. Acesso em: 21 nov. 2019.

SAGIV, S. K. *et al.* Neuropsychological measures of attention and impulse control among 8-year-old children exposed prenatally to organochlorines. **Environmental Health Perspectives**, Durham, v. 120, n. 6, p. 904-9, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1289/ehp.1104372>. Acesso em: 21 nov. 2019.

SCHUG, T. T. *et al.* Endocrine disrupting chemicals and disease susceptibility. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, Oxford, v. 127, n. 3/5, p. 204–215, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2011.08.007>. Acesso em: 21 nov. 2019.

SKINNER, M. K. Endocrine disruptor induction of epigenetic transgenerational inheritance of disease. **Molecular and Cellular Endocrinology**, Amsterdam, v. 398, n. 1/2, p. 4–12, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.07.019>. Acesso em: 21 nov. 2019.

SKINNER, M. K. Role of epigenetics in developmental biology and transgenerational inheritance. **Birth Defects Research. Part C, Embryo Today: Reviews**, Hoboken, v. 93, n. 1, p. 51–55, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/bdrc.20199>. Acesso em: 21 nov. 2019.

SKINNER, M. K. What is an epigenetic transgenerational phenotype? F3 or F2. **Reproductive Toxicology**, Elmsford, v. 25, n. 1, p. 2–6, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2007.09.001>. Acesso em: 21 nov. 2019.

SKINNER, M. K. *et al.* Induced transgenerational epigenetic reprogramming of primordial germ cells and the subsequent germ line. **PLoS One**, San Francisco, v. 8, [art.] e66318, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066318>. Acesso em: 21 nov. 2019.

STEVENS, G. A. *et al.* National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. **Population Health Metrics**, London, v. 10, [art.] 22,, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1478-7954-10-22>. Acesso em: 21 nov. 2019.

STOCKARD, C. R.; PAPANICOLAOU, G. N. Further studies on the modification of the germ-cells in mammals: the effect of alcohol on treated Guinea pigs and their descendants. **Journal of Experimental Zoology**, Baltimore, v. 26, p. 119-226, 1918. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jez.1400260107>. Acesso em: 21 nov. 2019.

SWINBURN, B; EGGER, G. Preventive strategies against weight gain and obesity. **Obesity reviews: an Official Journal of the International Association for the Study of Obesity**, Oxford, v. 3, n. 4, p. 289–301, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1046/j.1467-789x.2002.00082.x>.

TABB, M. M.; BLUMBERG, B. New modes of action for endocrine-disrupting chemicals. **Molecular Endocrinology**, Baltimore, v. 20, n. 3, p. 475–482, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/me.2004-0513>. Acesso em: 21 nov. 2019.

THUNDIYIL, J. G.; SOLOMON, G. M.; MILLER, M. D. Transgenerational exposures: persistent chemical pollutants in the environment and breast milk. **The Pediatric Clinics of**

**North America**, Philadelphia, v. 54, n. 1, p. 84-101, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2006.11.006>. Acesso em: 21 nov. 2019.

TURK, J. **Introduction to environmental studies**. 3rd. ed. New York: Sauders College, 1989.

TURNBAUGH, P. J. *et al.* An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. **Nature**, London, v. 444, n. 7122, p. 1027–1031, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature05414>. Acesso em: 21 nov. 2019.

TURYK, M. E. *et al.* Longitudinal biomonitoring for polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in residents of the Great Lakes basin. **Chemosphere**, Oxford, v. 81, n. 4, p. 517–522, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2010.07.037>. Acesso em: 21 nov. 2019.

VAN OTTERDIJK, S.; MICHELS, B. K. Transgenerational epigenetic inheritance in mammals: how good is the evidence? **FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, Bethesda, v. 30, n. 7, p. 2457–2465, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1096/fj.201500083>. Acesso em: 21 nov. 2019.

WADDINGTON, C. H. Canalisation of development and the inheritance of acquired characters. **Nature**, London, v. 150, p. 563–565, 1942. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/150563a0>. Acesso em: 21 nov. 2019.

WADDINGTON, C. H. **Organisers and genes**. Cambridge: Cambridge University Press, 1940.

WARNER, M. *et al.* Obesity in relation to serum persistent organic pollutant concentrations in CHAMACOS women. **Environmental Epidemiology**, Philadelphia, v. 2, n. 4, [art.] e032, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/EE9.0000000000000032>. Acesso em: 21 nov. 2019.

WEBER, R. *et al.* Dioxin- and POP-contaminated sites--contemporary and future relevance and challenges: overview on background, aims and scope of the series. **Environmental Science and Pollution Research International**, v. 15, n. 5, p. 363-393, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11356-008-0024-1>. Acesso em: 21 nov. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Childhood overweight and obesity**. Geneva: WHO, 2020. Disponível em: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/en/>. Acesso em: 5 ago. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Obesity and overweight**. Geneva: WHO, 2018. Disponível em: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 5 ago. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Obesity**: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. Geneva: WHO, 2000. (OMS Technical Report Series, n. 894).

WILSON, S. M.; SATO, A. F. Stress and pediatric obesity: what we know and where to go. **Stress and Health**, Chichester, v. 30, n. 2, p. 91-102, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/smi.2501>. Acesso em: 21 nov. 2019.

WOODWELL, G. M. Toxic substances and ecological cycles. **Scientific American**, New York, v. 216, n. 3, p. 24-31, 1967. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/scientificamerican0367-24>. Acesso em: 21 nov. 2019.

YU, G. W.; LASETER, J.; MYLANDER, C. Persistent organic pollutants in serum and several different fat compartments in humans. **Journal of Environmental and Public Health**, New York, v. 2011, [art.] ID 417980, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2011/417980>. Acesso em: 21 nov. 2019.

ZOELLER, R. T. *et al.* Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from The Endocrine Society. **Endocrinology**, Philadelphia, v. 153, p. 4097–4110, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/en.2012-1422>. Acesso em: 21 nov. 2019.