

AGROTÓXICOS COMO DESREGULADORES DOS HORMÔNIOS TIREOIDIANOS: Uma revisão bibliográfica

Maria de Fátima Santana de Souza Guerra

Universidade do Estado da Bahia, Brasil
ORCID:0000-0002-2760-8230
E-mail:marinaide10@gmail.com

Jaciara Pinheiro de Souza

Universidade federal de Sergipe, Brasil
ORCID: 0000-0002-4056-974X
E-mail: jacipinheirosouza@hotmail.com

Murilo de Jesus Porto

Universidade federal da Bahia, Brasil
ORCID: 0000-0003-2339-8173
E-mail: murilo.porto@hotmail.com

Jeferson de Menezes Souza

ORCID: 0000-0001-7688-8606
E-mail: Jefssersonn.ms@hotmail.com

Cristiani Isabel Banderó Walker

Universidade federal de Sergipe, Brasil
ORCID: 0000-0001-6219-2325
E-mail:cristianiwalker@academico.ufs.br

André Lacerda Braga Teles

Universidade do Estado da Bahia, Brasil
ORCID:0000-0001-7884-2177
E-mail: alteles@uneb.br

RESUMO

Introdução: A agricultura vem crescendo constantemente nas últimas décadas, incentivada pela alta demanda de matéria prima, alimentos soja, milho em grão, cana-de-açúcar, café, algodão herbáceo, trigo, arroz, mandioca, laranja, banana, outros. Alinhada a este crescimento a utilização de agrotóxicos também tem sido muito explorada. Deste modo, a produção agrícola bem como uso de agrotóxicos, aliadas aos insumos utilizados, devem estar alinhadas, a fim de que obtenha uma produção sustentável. **Objetivo:** Avaliar, por meio de uma revisão bibliográfica, as alterações nos níveis dos hormônios tireoidianos decorrentes da exposição a agrotóxicos em populações rurais. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão bibliográfica, realizada por meio da pesquisa em bases de dados nacionais, IBGE, Scielo, Lilacs, CAPES, PubMed, Google Acadêmico, conduzida no período de janeiro 2023 a fevereiro de 2024. **Resultados e discussão:** Os agrotóxicos provocam danos ao sistema endócrino tais como alterações nos níveis hormonais da tireoide. **Conclusão:** Dentre estudos analisados nesta presente revisão, identificou-se a predominância de alterações nos níveis de hormônios em indivíduos expostos a agrotóxicos. .

Palavras-chave: Hormônios tireoidianos; exposição ocupacional; agrotóxicos.

ABSTRACT

Introduction: Agriculture grows constantly, encouraged by high demand for raw materials, food, among other

agricultural products. In line with this growth, records are being broken in the use of pesticides and other contaminants, which reach significant amounts annually. Therefore, agricultural production and environmental toxicology, together with the inputs used, must be aligned, in order to obtain sustainable production. Objective: to evaluate, through a literature review, changes in thyroid hormone levels resulting from exposure to pesticides in rural populations. Methodology: This is a bibliographic review, carried out through research in national databases related to health, conducted from January to February 2024. The search was carried out in reliable databases that address the specific subject Results and discussion: Pesticides cause damage to the endocrine system, such as changes in thyroid hormone levels. Conclusion: Among the studies analyzed in this review, the predominance of changes in hormone levels in individuals exposed to pesticides was identified..

Keywords: Thyroid hormones; occupational exposure; pesticides.

Date of Submission: 24-06-2024

Date of Acceptance: 04-07-2024

I. INTRODUÇÃO

O Brasil vem sendo o país com maior consumo dos produtos agrotóxicos desde 2008, um dos motivos para esse crescimento é o desenvolvimento do agronegócio nesse país. Essa expansão na utilização desses produtos promoveu diversas discussões acerca da sua segurança. No Brasil, utiliza-se agrotóxicos já banidos em outros países, além de haver registro de comercialização ilegal de agrotóxicos que são proibidos no país. A incerteza acerca da utilização correta desses produtos evidencia um cenário de riscos à saúde humana, o que torna evidente a relevância da monitorização periódica das condições de exposição aos pesticidas por populações de risco (Brasil, 2021).

Segundo a Organização Internacional do Trabalho (OIT) citada por INCA (2022), anualmente a exposição aos agrotóxicos causa uma série de doenças em vários órgãos e sistemas do organismo, dependendo do produto utilizado, tempo de exposição e quantidade absorvido pelo organismo do produto. Além disso, registra em torno de sete milhões de casos de doenças agudas e crônicas não fatais decorrente do uso dos mesmos. Assegura ainda que os agrotóxicos ocasionam 70 mil intoxicações agudas e crônicas anualmente, as quais evoluem para óbito, sobretudo em países em desenvolvimento (Inca, 2022).

Neste sentido, estudos que mostram que os agrotóxicos podem influenciar nos níveis de hormônios da tireoide estão sendo explorados no Brasil, além disso, alguns dos resultados têm sido variáveis e não conclusivos. A exposição a pesticidas tanto no meio ambiente quanto na alimentação pode levar a perturbações nos hormônios tireoídianos (HTs), o que está correlacionado com uma alta incidência de doenças da tireoide em todo o mundo (Zekri et al., 2021).

Alguns compostos químicos como por exemplo: Benzo(a)antraceno; Benzo(a)pireno; Benzeno; Chumbo; Clordano; Dieldrin; DDT; Dissulfeto de Carbono; Heptacloro; Mercúrio; Pentaclorofenol, afetam a produção ou decomposição dos hormônios da tireoide (Azevedo & Chasin, 2003; Freitas Guimarães, 2004). Os principais mecanismos propostos são: interferir no sistema que regula a atividade da glândula tireoideana, impedir a absorção de iodo, prejudicar a produção de hormônios tireoídianos pela glândula, na perspectiva de aumentar sua lise (quebra) e ou degradação da enzima tireoideana (Zekri et al., 2021). Essas ações resultam em níveis reduzidos de hormônios tireoídianos na corrente sanguínea ou em um desequilíbrio entre os hormônios tiroxina (T4) e triiodotironina (T3), que é a forma mais ativa. Além disso, alguns compostos químicos podem interferir no processo intracelular pelo qual o hormônio T3 ativa a expressão de genes em diferentes tipos de células (Yen et al., 2006; Perissi e Rosenfeld, 2005).

Um estudo realizado por Phillips e colaboradores (2021) em adolescentes do sexo feminino observou que a exposição a organofosforados pode levar a mudanças no sistema colinérgico, elevando os níveis de T4 e resultando em uma regulação negativa do hormônio tireoestimulante (TSH), com uma possível resposta de compensação do organismo (Phillips et al., 2021).

Portanto, observa-se que a exposição a pesticidas pode potencialmente modificar os níveis de hormônios tireoídianos. Contudo, a maneira exata como acontece essa modificação em seres humanos ainda não foi completamente esclarecida na literatura. Deste modo, o presente estudo tem como objetivo avaliar por meio de uma revisão bibliográfica, as alterações nos níveis dos hormônios tireoídianos decorrentes da exposição a agrotóxicos em populações rurais.

II. METODOLOGIA

Este estudo constitui uma revisão bibliográfica exploratória. A pesquisa foi conduzida entre janeiro e fevereiro de 2024, utilizando as bases de dados LILACS, BIREME e SCIELO, além de livros na área da saúde e do meio ambiente. Foram consultadas diversas fontes, como artigos acadêmicos, monografias, teses de doutorado e livros, selecionadas com base na relevância para o tema em estudo e em bases de dados reconhecidas.

Os critérios de inclusão adotados para a seleção dos estudos foram os seguintes: artigos originais, dissertações e teses de mestrado e/ou doutorado que investigaram os efeitos agudos e/ou crônicos dos agrotóxicos nos hormônios da tireoide em populações rurais expostas, sem restrição de idioma português, inglês e espanhol. Foram excluídos trabalhos que não estavam relacionados à exposição a agrotóxicos, revisões sistemáticas, metanálises, editoriais, relatos de casos e estudos cujas populações expostas não eram compostas por indivíduos residentes em áreas rurais.

Foram utilizados os seguintes descritores combinados entre si foram: “thyroid hormones and pesticides”; “thyroid hormones and pesticides and rural workers and occupational”; “thyroid hormones and pesticides and toxicology and occupational”.

III. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Aspectos gerais dos agrotóxicos

Os produtos agrotóxicos têm atividades agrícolas, bem como não agrícolas. Sendo que as agrícolas são relacionadas ao setor de produção, seja na limpeza do terreno e na preparação do solo, na etapa de acompanhamento da lavoura, no depósito e no beneficiamento de produtos agrícolas, nas pastagens e nas florestas plantadas. O uso não agrícola é feito em florestas nativas ou outros ecossistemas, como lagos e açudes, por exemplo (Brasil, 2018).

A classificação dos agrotóxicos utilizada para fins de registro e reavaliação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é baseada no grau de toxicidade dessas substâncias. Ou seja, são classificados em 5 categorias, sendo a categoria 1 referente aos produtos considerados extremamente tóxicos, 2 altamente tóxicos, 3 moderadamente tóxicos, 4 pouco tóxicos, 5 improvável de causar dano agudo e, por fim, os não classificados. A identificação da classe tóxica desses produtos é também apresentada nas suas embalagens através de um sistema de codificação por cores. Vale ressaltar que em 2019 houve uma reclassificação e que muitos produtos foram reclassificados como muito tóxicos (Inca, 2021).

A Organização Internacional do Trabalho afirma que os agrotóxicos causam 70 mil intoxicações agudas e crônicas por ano que evoluem para óbito, em países em desenvolvimento. Ainda, há o registro de mais de sete milhões de casos de doenças agudas e crônicas não fatais frente à exposição a esses produtos (Brasil, 2019).

No Brasil, é possível adquirir agrotóxicos de maneira clandestina com relativa facilidade, o que representa um fator de risco para a saúde dos produtores e até dos consumidores finais dos produtos. A tabela 1 contém detalhes dos produtos proibidos como nome, principal uso, n° CAS além da justificativa sobre a alta persistência ambiental e/ou periculosidade (Inca, 2019).

Tabela 1: Lista de agrotóxicos proibidos pela ANVISA.

NOME	Justificativa toxicológica do Agrotóxico.	PRINCIPAL USO CAS N°	JUSTIFICATIVA
ALDRIM	Alta persistência ambiental e/ou periculosidade	Inseticida 309-00-2	Alta persistência ambiental e/ou periculosidade
BHC (HCH)	Alta persistência ambiental e/ou periculosidade	Fungicida Inseticida 118-74-1	Alta persistência ambiental e/ou periculosidade
CARBOFURANO	Alta toxicidade aguda; alta persistência ambiental e/ou periculosidade, teratogenicidade e neurotoxicidade	Inseticida 1563-66-2	Alta toxicidade aguda; alta persistência ambiental e/ou periculosidade, teratogenicidade e neurotoxicidade
Dicloro-Difenil-Tricloroetano (DDT)	Alta persistência ambiental e/ou periculosidade, carcinogenicidade, distúrbios hormonais	Inseticida 50-29-3	Alta persistência ambiental e/ou periculosidade, carcinogenicidade, distúrbios hormonais

NOME	Justificativa toxicológica do Agrotóxico.	PRINCIPAL USO CAS Nº	JUSTIFICATIVA
ENDOSULFAN	Alta persistência ambiental e/ou periculosidade; distúrbios hormonais; câncer	Fungicida Inseticida 115-29-7	Alta persistência ambiental e/ou periculosidade; distúrbios hormonais; câncer
LINDANO	Alta persistência ambiental e/ou periculosidade; neurotoxicidade	Inseticida 58-89-9	Alta persistência ambiental e/ou periculosidade; neurotoxicidade
METAMIDOFOS	Alta toxicidade aguda e neurotoxicidade	Inseticida 10265-92-6	Alta toxicidade aguda e neurotoxicidade
PARATION	Neurotoxicidade, câncer, Causa danos ao sistema reprodutor	Inseticida 56-38-2	Neurotoxicidade, câncer, Causa danos ao sistema reprodutor
PARATIONA METILICA	Mutagênico; Causa danos ao sistema reprodutor; distúrbios hormonais	Inseticida 298-00-0	Mutagênico; Causa danos ao sistema reprodutor; distúrbios hormonais
PENTACLOROFENOL	Hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, distúrbios hormonais	Fungicida Inseticida Moluscicida 87-86-5	Hepatotoxicidade, nefro toxicidade, distúrbios hormonais

Fontes: ANVISA, 2019; INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, C2018; UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2019.

O Relatório Nacional de Vigilância em Saúde de Populações Expostas a Agrotóxicos, publicado em 2018, que traz um compilado de dados de 2007 a 2015, mostra que neste período foram notificados 84.206 casos de intoxicação no Brasil em unidades de saúde pública e privada (Brasil, 2019).

A despeito dos benefícios agrícolas, foram notificados 11.641 casos de intoxicação instigados por agrotóxicos no Brasil no ano de 2010, uma taxa média de 13,32% dos 87.332 casos de intoxicações registradas naquele ano. Desses casos envolvendo agrotóxicos, 41,18% procederam em tentativas de suicídio, provavelmente devido às alterações psíquicas relacionadas aos neurotransmissores provenientes do uso de agrotóxicos (Boletim Epidemiológico, 2018).

Principais agrotóxicos comercializados no Brasil e disfunção da tireoide

De forma geral, parte considerável dos agrotóxicos é altamente nociva à saúde devido ao seu potencial de bioacumulação, em adição aos altos riscos ao ambiente e à fauna (Pereira; Antunes, 2018). Não por acaso, os agrotóxicos são classificados de acordo com sua toxicidade a seguir descrevermos alguns desses (INCA, 2019).

Os Organoclorados são propriedades físicas e químicas, que podem ter a sua distribuição nos agrotóxicos de maneira distinta. Sendo assim, ocorre, por exemplo, a acumulação e depósito no tecido adiposo, quando o composto é muito lipossolúvel. Os principais grupos de OC são: clorometano (como o clorofórmio), cloreto de vinilo (como o pvc), toxafeno, hexaclorocicloexan, dodecacloro e clordecona, ddt e análogos e ciclodienos (Goodman, 2014).

As principais características do grupo dos OC são a aptidão de acúmulo no tecido adiposo dos organismos (Brasil, 2019). Além da via dérmica, podem ser absorvidos por via digestiva, através do consumo de alimentos e água com resíduos de pesticidas OC. Sua alta lipossolubilidade incorporada à baixa velocidade de biotransformação e degradação, confere aos OC a propriedade de se amontoar em tecidos com elevados conteúdos de lipídeos, produzindo dessa maneira a consequência de biomagnificação que incide em acúmulos consecutivos dos níveis tróficos da cadeia alimentar (Da Silva, 2009).

Quanto aos efeitos crônicos, estas substâncias apresentam características carcinogênicas, atuando através da potencialização da diferenciação de células neoplásicas e de desregulação endócrina, por isso que essa categoria possui estrutura semelhante à dos hormônios endógenos, como estrógenos e andrógenos, conectam aos receptores

específicos e imitando ou impedindo a ação hormonal, além de intervir na síntese, transporte, metabolismo e captação celular dos hormônios tireoidianos (INCA,2019).

É importante salientar que, dos inibidores da colinesterase, os organofosforados são os principais representantes da classe. São compostos lipossolúveis de rápida absorção através da via cutânea, respiratória ou digestiva. A via respiratória e a cutânea são as configurações mais comuns nos casos acidentais, especialmente quando as normas de segurança para proteção individual não são observadas. Enquanto que a via digestiva, é mais corriqueira nos episódios de tentativa de suicídio e consumo de água e alimentos contaminados. Ao serem absorvidos, estes compostos se disseminam por todos os tecidos, até mesmo o sistema nervoso central (SNC), uma vez que estas substâncias ultrapassam a barreira hematoencefálica (Mrema *et al.*, 2013).

Os organofosforados apresentam baixa acumulação no organismo devido à ligeira metabolização através de reações de sulfuração oxidativa e hidrólise alcalina que resulta na concepção de metabólitos hidrossolúveis que são excretados na urina em poucos dias (ATSDR, 2002).

Os carbamatos são o segundo grupo de agrotóxicos representantes dos inibidores de colinesterase. São compostos pouco lipossolúveis, assim sendo, são pouco absorvidos pela pele, porém a ingestão e a inalação são as principais vias de exposição. Os carbamatos são velozmente metabolizados através de reações de hidrólise e hidroxilação. A excreção acontece muito rápida pela urina, especialmente porque a absorção advém da via respiratória (Koureas *et al.*, 2012).

O mecanismo principal de ação dos organofosforados e carbamatos se dá através da inibição das colinesterases, o que impede a inativação da acetilcolina (AChE), consentindo de tal modo sua ação mais intensa e prolongada nas sinapses colinérgicas. O neurotransmissor (AChE) é sintetizado no neurônio a partir da acetilcoenzima A e da colina sob a influência da colina acetilase, dentro das vesículas, que permanecem em toda a célula, sobretudo nas terminações axonais. A inativação por hidrólise sob atuação da enzima acetilcolinesterase (AChE) forma colina e ácido acético. A colina é reutilizada para nova síntese de acetilcolina e o ácido acético para a formação da acetilcoenzima. Os inibidores da colinesterase, incluindo a donepezila, a galantamina e a rivastigmina, são os fármacos de primeira linha para a doença de Alzheimer e outras demências, como a demência da doença de Parkinson (Carneiro,2015).

A toxicidade aguda dos carbamatos é parecida à da classe dos organofosforados, mediante inibição das colinesterases. O evento da inibição da colinesterase produzida pelos carbamatos ser reversível e de curta permanência é uma das diferenças destes dois grupos de compostos (Koureas *et al.*, 2012). Episódio já apontado na literatura, conquanto insignificante quando comparado aos OC, incide na competência dos organofosforados em promover a desregulação do sistema endócrino (Koureas *et al.*, 2012).

Os piretróides caracterizam-se por sua alta hidrossolubilidade e baixa bioacumulação. São metabolizados em ácidos carboxílicos e são excretados através da urina, constituindo o metabólito frequentemente achado o ácido fenoxibenzóico (3-PBA). Os piretróides foram descobertos em 1977, sendo moléculas análogas às piretrinas extraídas de flores de crisântemo. Exemplos de ingredientes ativos incluem deltametrina, bifentrina e lambda-cialotrina, compostos efetivos contra várias espécies de lagartas, coleópteros, pulgões e ácaros, nas mais diversas culturas (Koureas *et al.*, 2012).

O efeito tóxico aguda dos piretróides acontece através da adulteração da permeabilidade das vias das membranas dos axônios mediante alteração dos canais de sódio. Em relação à exposição crônica, pesquisas apontam os piretróides como desreguladores endócrinos, alterando a função da glândula tireoide já que esses compostos são estruturalmente semelhantes aos hormônios tireoidianos (Koureas *et al.*, 2012).

O glifosato é um herbicida, o qual tem utilização em larga escala no Brasil, nos tempos contemporâneas, especialmente na cultura da soja transgênica, além disso há ampla utilização em culturas de citros, maçãs e uvas. A toxicidade desse pesticida é considerada baixa, fato esse que pode ser atribuído à modalidade bioquímica de ação do glifosato nas ervas daninhas. Absorção acontece através das vias oral e dérmica, e é excretado sobretudo na urina. Consiste em seu principal metabólito o ácido amonimetilfosfônico. O glifosato elimina quaisquer plantas sobre as quais é aplicado, independente da espécie ou da parte do vegetal. Usado em diversas culturas agrícolas em todo o mundo, o herbicida é aplicado em várias formulações comerciais, sendo a principal delas o Roundup (ANVISA, 2019)

Aspectos clínicos da intoxicação por agrotóxicos

Embora os efeitos agudos e crônicos causados por cada classe de agrotóxicos estejam descritos, o trabalhador rural, em muitos casos, na prática manipula diversos produtos simultaneamente, o que torna difícil um quadro clínico de intoxicação com um único agente em particular. Apesar desse problema, é possível traçar de forma genérica a sintomatologia mais frequente, em casos de exposição ocupacional, mesmo no caso de múltiplas formulações.

Os efeitos agudos são aqueles de aparecimento rápido à sua exposição. Os principais sintomas relatados foram manifestações na pele incluindo irritação, ardência, desidratação, alergias. Já no sistema respiratório destacam-se ardência do nariz e boca, tosse, coriza, dor no peito, dificuldade respiratória. No sistema gastrointestinal ocorre a irritação da boca e garganta, dor de estômago, náuseas, vômitos, diarreia. Além disso,

podem ocorrer outros sintomas inespecíficos, tais como, dor de cabeça, transpiração anormal, fraqueza, câimbras, tremores, irritabilidade (ANVISA, 2018; Brasil, 2019).

Quando a exposição crônica aos agrotóxicos, ocorre após exposições repetidas a pequenas quantidades de agrotóxicos por um período prolongado causa diversos sintomas. Os sintomas mais relatados foram dificuldade para dormir, esquecimento, aborto, impotência, depressão, problemas respiratórios graves, alteração do funcionamento do fígado e dos rins, dos ovários e da próstata, infertilidade, malformação e problemas no desenvolvimento intelectual e físico das crianças. Estudos apontam grupos de agrotóxicos como prováveis e possíveis agentes carcinogênicos. Um dos efeitos da intoxicação crônica por agrotóxicos que merece destaque devido à sua gravidade consiste na desregulação dos níveis de hormônios da tireoide (Anvisa, 2018).

Hormônios da tireoide

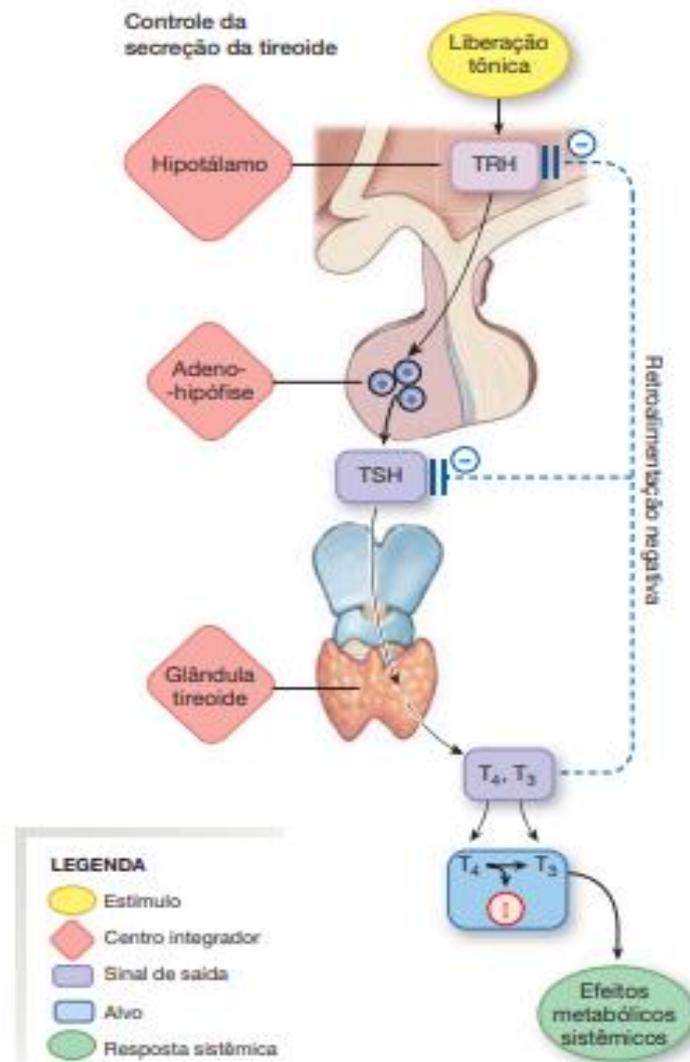
A glândula endócrina mais importante, a tireoide, está diretamente conectada na manutenção da homeostasia e na regulação do consumo de energia. Os hormônios produzidos e secretados por essa são principalmente a triiodotironina (T3) e a tiroxina (T4), os quais possuem papel fundamental no controle do metabolismo e na atividade celular em múltiplos órgãos-alvo (Molina, 2007; Tavares *et al.*, 2009). Sua principal função é controlar o metabolismo, porém são também responsáveis por produzir calor corporal, energia muscular, crescimento e desenvolvimento, distribuição reserva de água e sais no organismo (Molina, 2014).

Os hormônios T3 e T4 estão conectados diretamente ao metabolismo e controle do crescimento, além disso há a produção de calcitonina pela glândula tireoide, responsável por canalizar o cálcio no sangue para seu armazenamento nos ossos (Ghiselli; Jardim, 2007).

A regulação da atividade da tireoide ocorre mediante o eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, bem como de sua relação com o meio-ambiente para desempenhar sua importância no papel biológico adequadamente. A tireoide é uma das maiores glândulas do sistema endócrino, além de ser altamente vascularizada, é composta de folículos. As células foliculares produzem e secretam os hormônios da tireoide, T3 e T4. Já as células parafoliculares, ou célula C, são um tipo de célula neuroendócrina encontrada na tireoide. São células grandes, de coloração pálida (quando comparada às das células foliculares ou ao coloide), localizadas no tecido conectivo adjacentes aos folículos tireoidianos, que produzem e secretam a calcitonina, hormônio do metabolismo do cálcio (Hall e Guyton, 2006).

O eixo hipotálamo-hipófise-tireoide garante os mecanismos característicos de retroalimentação, ou seja, (feedback) para controle da secreção dos hormônios da tireoide. Deste modo, a produção hormonal deve ser contínua e na proporção correspondente para conservar os padrões normais de atividade metabólica no organismo (figura 2) (Hall; Guyton, 2006; Molina, 2014).

Figura 02: controle da secreção dos hormônios tireoidianos pelo feedback negativo



Fonte: SILVERTHORN, D. *Fisiologia Humana: Uma Abordagem Integrada*, 7ª Edição, Artmed, 2017.

A figura 2 retrata os mecanismos de feedback do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide (H-H-T) do sistema nervoso central. Nesse sistema há liberação de vários hormônios extremamente importantes para o funcionamento do organismo humano, tais como o hormônio de liberação de tirotropina sintético (TRH), com potente atividade estimuladora da liberação de prolactina e TSH. Elo integrador entre o sistema nervoso e o sistema endócrino, o hipotálamo está localizado abaixo do cérebro e é responsável pela regulação da produção dos hormônios através dos órgãos endócrinos. É responsável por conservar as respostas fisiológicas e, conseguinte, a homeostasia (controle interno). Para tal cargo, ele associa os sinais derivados do ambiente, de distintas regiões do cérebro e de aferentes viscerais e, a seguir, incita as respostas neuroendócrinas indispensáveis. Sendo que esta resposta apresenta influência mútua da hipófise produzindo estimulação hipofisária, relacionada à tireoide, o TRH realiza sua função de liberação da prolactina ligando-se a receptores específicos nas membranas das células hipofisárias (Molina, 2014).

A hipófise, por sua vez, é dividida em duas partes: a adeno-hipófise (hipófise anterior), que produz hormônios regulados pelo hipotálamo, com ênfase para o TSH (o hormônio tireoestimulante). A segunda parte da divisão é a neurohipófise (hipófise posterior), que secreta hormônios produzidos no hipotálamo, devido à sua vinculação neural direta (Silverthorn, 2017).

O TRH liberado pelo hipotálamo é conduzido pelo sistema portalthipofisário, para a adeno-hipófise. Na adeno-hipófise, este hormônio se liga a receptores específicos nas membranas das células hipofisárias e ativa o sistema secundário mediado por fosfolipases. Após a cascata de sinalizações que se segue, o TSH é por fim liberado na circulação sanguínea até a tireoide. Na glândula tireoide, o TSH se alia ao seu receptor situado na membrana das células epiteliais foliculares, induzindo à excitação das vias secundárias portadoras mediante

monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) (Guyton, 2006; Molina, 2014). O AMPc ativa a proteína quinase que motiva múltiplas fosforilações por toda a célula, induzindo à secreção dos hormônios tireoidianos (T3 e T4) e ao aumento do tecido glandular (Brent e Roos, 2020).

Ao ser ativado, o receptor de TSH induz ao estímulo de todas as fases entrelaçadas na síntese de T3 e T4, compreendendo a captação e a organificação do iodo, a produção e a liberação de iodotironinas e o aumento da glândula tireoide. O processo do TSH precisa regular a captação de nutrientes pela tireoide, assim como o transporte intracelular de proteínas características, que permanecem entrelaçadas na síntese, no armazenamento e na liberação dos hormônios tireoidianos (Molina, 2014).

São consequências características do TSH sobre a glândula tireoide, a ampliação da proteólise da tiroglobulina contida nos folículos, coerente liberação de T3 e T4 no sangue, ampliação da celeridade da bomba de iodeto; ampliação da iodetação da tirosina para desenvolver os hormônios tireoidianos; ampliação da dimensão e da atividade secretora das células tireoidianas; acrescentando o número de células tireoidianas ((Brent e Roos, 2020).).

A produção e a secreção do TSH são intercedidas por retroalimentação negativa, por meio do eixo, sendo o TRH seu máximo regulador de síntese e de secreção. Portanto, hormônios que induzem a atividade da tireoide comunicam sua inibição mediante feedback negativo (Guyton, 2006; Molina, 2014).

Os hormônios da tireoide e a exposição aos agrotóxicos

Estudos apontam que os agrotóxicos influenciam nos níveis de hormônios da tireoide, entretanto esses estudos no Brasil, são variáveis e os resultados não conclusivos. A exposição a pesticidas tanto no meio ambiente quanto na alimentação pode levar a perturbações nos hormônios tireoidianos decorrentes da desregulação hormonal, fato que está correlacionado com uma alta incidência de doenças da tireoide mundialmente (Zekri et al., 2021).

É notório que a saúde humana depende de um sistema endócrino íntegro, apropriado para regular a liberação hormonal, e esses hormônios são essenciais para o metabolismo, crescimento, desenvolvimento, sono e humor. As substâncias capazes de alterar o sistema hormonal, são chamadas de desreguladores endócrinos (DE), e são responsáveis por aumentar o risco de efeitos adversos para a saúde (Who, 2017).

A desregulação endócrina ocorre, em geral, de maneira leve, com pequenas alterações hormonais, entretanto, é insidiosa sendo muitas vezes difícil provar ou rejeitar o seu envolvimento destes devido a complexidade da regulação endócrina em vertebrados, juntamente com o alto número de novas moléculas sintéticas, incluindo agrotóxicos, dessa maneira, a preocupação sobre a exposição aos DE e seus possíveis impactos sobre a fauna e os seres humanos tem crescido, despontando a relevância de estudos como este (Ferreira, 2012).

Deste modo, os níveis hormonais da tireoide podem alterar as funções hormonais tireoidianas ao longo da vida devido a exposição aos agrotóxicos. Tal interferência/desregulação pode resultar em alteração durante o desenvolvimento fetal, produzindo déficits neurológicos irreversíveis em crianças; diminuição da síntese dos hormônios tireoidianos, causando hipotireoidismo, hipertireoidismo; câncer de tireoide. E outros como por exemplo a tireoidite de Hashimoto e a Doença de Graves pois elas podem coexistir em um mesmo paciente. Ambas são resultado da presença de anticorpos contra a tireoide, uns inibem seu funcionamento (anti-TPO e TG) e outro estimula (TRAb) (Sbem, et al., 2019a, Sbem, et al., 2019b).

Determinados compostos químicos alteram a produção ou degeneração dos hormônios da tireoide. Há diversas estruturas das quais podem intervir no controle da glândula tireoidiana, interferindo na absorção de iodo, conseqüentemente alterando a produção de hormônios tireoidianos através desta glândula aumentando sua quebra (Zekri et al., 2021).

A exposição a agrotóxico representa resultados significativos em relação a redução dos níveis dos hormônios T3 e T4, caracterizada como hipotireoidismo a qual apresenta diversas etiologias, ocasionada por exemplo, geneticamente apresentando sinais e sintomas desde o nascimento, quando a tireoide não se desenvolveu adequadamente. Em adultos, o hipotireoidismo pode surgir a partir da doença de Hashimoto, quando o sistema imunológico ataca a glândula da tireoide. Em ambas as fases da vida, e em ambos os sexos, o hipotireoidismo pode ser desencadeado através da exposição a agrotóxicos, conforme diversos estudos demonstram a associação entre exposição a esses produtos e desenvolvimento dessa patologia, cujo tratamento envolve a reposição dos hormônios em déficit (Fonseca, 2019).

A investigação da saúde tireoidiana é extremamente válida para indivíduos que manipulam agrotóxicos, haja vista que estudos apontam a relação entre exposição a esses produtos e alterações nos níveis hormonais da tireoide (Piccoli, 2015).

Clinicamente, o indivíduo com hipotireoidismo tende a apresentar sintomas como cansaço, depressão, queda de cabelo, ganho de peso, sonolência, alterações no humor, pele seca, unhas fracas, pés e mãos gelados, sensação de frio, dores musculares frequentes, lapsos de memória, intestino preso e colesterol alto (Sbem, et al., 2019a, Sbem, et al., 2019b).

Complicações do hipotireoidismo são em geral decorrentes do tratamento inadequado e/ou abandono, fato que pode acarretar na redução da performance física e mental do adulto, elevar os níveis de colesterol, aumentam as possibilidades de problemas cardíacos. A falta de tratamento pode ainda ocasionar anemia, coronariopatia, desordens gastrointestinais, neurológicas, endócrinas, metabólicas e renais, haja vista a relação da tireoide na regulação de importantes órgãos do nosso corpo como cérebro, coração, fígado e rins (Molina,2014). Ademais, de forma não muito compreendida, a exposição a agrotóxico pode levar o desenvolvimento de hipertireoidismo, que por sua vez, o quadro clínico pode ser caracterizado por sintomas como perda de peso mesmo sem restrição calórica, insônia, aumento da transpiração, fraqueza muscular, mãos trêmulas, batimentos cardíacos acelerados, cansaço/fadiga, diarreia ou evacuações frequentes, irritabilidade e ansiedade, problemas oculares tais como irritação e desconforto, irregularidade menstrual, infertilidade, nervosismo, arritmia cardíaca e tremores (SBEM, *et al.*, 2019a, SBEM, *et al.*, 2019b).

Se não tratado, o hipertireoidismo pode levar a outros problemas de saúde mais graves, envolvendo os ossos e coração. Nos ossos, é possível o surgimento de osteoporose, enquanto no coração, as alterações podem levar a arritmias (batimentos cardíacos irregulares) e insuficiência cardíaca congestiva (Maia,2013).

Santos (2018) destacou em seu estudo sobre a exposição crônica a piretróide que o contato com essa substância é comum e frequentemente, têm-se verificado sua presença no leite materno e urina, além das detecções ambientais que por algumas vezes foram relacionadas com alterações biológicas diversificadas. O estudo avaliou as possíveis ações disruptoras da deltametrina em baixas doses sobre a tireoide, função hipofisária no desenvolvimento em trans gerações de ratos. Com dois grupos de tratamento sendo um controle e outro exposto. Concluí que a deltametrina interfere no peso de nascimento dos ratos e está interferência obedece a um padrão transgeracional de implicação clínica.

Dada importância o sistema endócrino em especial da tireoide para diversos processos essenciais do organismo, compreender e identificar fatores que interferem e desregulam esse sistema é essencial. A modulação desse sistema por agrotóxicos é particularmente importante, haja vista enorme extensão do uso desses produtos, habitualmente entre trabalhadores rurais (Molina, 2014).

Exames laboratoriais para identificação de níveis de hormônios tireoidianos

Os exames laboratoriais utilizados para avaliar a função tireoidiana são focados na determinação dos hormônios T3, T3 livre, T4, T4 livre e TSH e a dosagem de anticorpos antitireoglobulina (anti-TG) e anticorpos antiperoxidase (anti-TPO) e a ultrassonografia da tireoide. A partir desta análise, é possível constatar se o paciente apresenta padrão de normalidade, hipotireoidismo ou hipertireoidismo, a partir da comparação com valores de um grupo de referência. Em caso de alterações na atividade da tireoide apontados pelo exame, será possível identificar qual marcador especificamente não está com níveis dentro da faixa esperada (Maia et al, 2013).

O hormônio T3 circula na corrente sanguínea com uma combinação equilibrada entre forma livre e ligada às proteínas. A T3 liga-se à globulina fixadora da tiroxina (TBG), à pré-albumina e à albumina. A fração T3 livre representa a configuração ativa do hormônio que atua nas células alvo. Enquanto T4 é um pró-hormônio, ou seja, é o precursor do T3. O T4 livre é a fração livre e ativa do hormônio tiroxina, produzido pela glândula tireoide. A dosagem do T4 livre visa avaliar como está o funcionamento da tireoide. Este hormônio exerce diversas funções importantes no nosso organismo, como regulação do metabolismo, crescimento e desenvolvimento do corpo este age efetivamente em nosso organismo. No sangue, grande parte do T3 e T4 está ligada à TBG e apenas cerca de 0,03% de T4 e 0,3% de T3 estão na forma livre, ativos no organismo. Valores baixos de T3 podem indicar hipotireoidismo, enquanto valores elevados podem sugerir hipertireoidismo ((Brent e Roos, 2020).

O exame laboratorial de determinação dos níveis de TSH é útil para avaliar a respostas da tireoide a esse hormônio produzido pela hipófise e que tem função ativadora da glândula produção de T3 e T4. Níveis elevados do TSH indicam que a tireoide não está sensível à presença desse hormônio para exercer suas funções, sugerindo a possibilidade de hipotireoidismo. Níveis reduzidos de TSH ocorre quando há um aumento significativo na produção dos hormônios da tireoide (T3 e T4), inibindo a produção de TSH pela hipófise. Essa alteração sugere o diagnóstico de hipertireoidismo. (Brent e Roos, 2020).

No entanto, o ideal é que a análise dos níveis de TSH sejam feitas em paralelo às frações de T3 e de T4, que atuam como investigação complementar ao TSH (Molina,2014). No momento da realização do exame de tireoide, algumas considerações incluem que não é necessário que o indivíduo esteja em jejum, exame de tireoide não exigem nenhum preparo específico e não possui nenhuma contraindicação. Quando se trata de paciente do sexo feminino é importante considerar se ela faz uso de anticoncepcional ou se está grávida, uma vez que os resultados podem variar nessas condições (Sbem, 2019a, 2019b et al). Adicionalmente, alguns medicamentos podem interferir nos níveis de hormônios da tireoide, a exemplo de iodo, amiodarona, lítio, inibidores da tirosinquinase, corticosteroides, análogos de somatostatina e agonistas dopaminérgicos (Sbem, *et al.*, 2019a, Sbem, *et al.*, 2019b).

IV. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos estudos analisados na presente revisão, identificou-se a predominância de alterações nos níveis de hormônios em indivíduos expostos a agrotóxicos. Genericamente, alterações androgênicas são encontradas nos trabalhos selecionados.

As alterações desencadeadas pelos agrotóxicos ao sistema endócrino são inúmeras e algumas ainda nem conhecidas. Pode-se destacar que a exposição aos agrotóxicos causa alterações nos níveis hormonais da tireoide, sendo que essa pode mimetizar hormônios, funcionar como agonista e/ou antagonista nos sítios de receptores hormonais, aumentar a produção e a liberação de hormônios, alterar a forma dos hormônios, interferindo na sua interação com os receptores celulares.

REFERÊNCIAS

- [1]. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Monografias autorizadas**. Brasília, DF: ANVISA, 2018.
- [2]. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Regulamentação. **Anvisa aprova novo marco regulatório para agrotóxicos**. Brasília, DF: ANVISA, 2019.
- [3]. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos – PARA**. Brasília 10 de dezembro 2019. Acesso dez 2021.
- [4]. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019; **International Agency for Research on Cancer, c2018; United States Environmental Protection Agency, 2019**.
- [5]. ANVISA. **Registro de Agrotóxicos. Anvisa, 2018**. Disponível em: Acesso em: 18 jan. 2021.
- [6]. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019; **International Agency For Research On Cancer, C2018; United States Environmental Protection Agency, 2019**.
- [7]. AZEVEDO, Fausto Antonio de; CHASIN, Alice da Matta. **As bases toxicológicas da ecotoxicologia**. São Carlos: RiMa, 2003. São Paulo: InterTox, 2003, 340 p
- [8]. BRASIL. Secretaria da Saúde da Bahia. Superintendência de Vigilância e Proteção da Saúde, Diretoria de Vigilância Sanitária e Ambiental, Diretoria de Vigilância e Atenção em Saúde do Trabalhador, Centro Antiveneno da Bahia. **Impactos dos agrotóxicos na saúde da população e saúde ambiental**. Salvador: 2013.
- [9]. BRASIL, Ministério do Meio Ambiente. **Agrotóxicos**, 2018. Disponível em:
- [10]. <<http://www.mma.gov.br/seguranca-quimica/agrotóxicos>>. Acesso em: 28 de dezembro de 2020.
- [11]. BRENT, GREGORY A. **Thyroid hormone action**. UpToDate. Março, 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/thyroid-hormoneaction?search=tireoide&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
- [12]. _____. Instituto Nacional Do Câncer. **Agrotóxico**. 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/exposicao-no-trabalho-e-no-ambiente/agrotoxicos>>. Acesso em: 20 dez. 2020.
- [13]. BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO. **Casos notificados de intoxicações exógenas relacionadas ao glifosato no Brasil, no período de 2007 a 2016**. Secretaria de Vigilância em Saúde | Ministério da Saúde Volume 49, nov. 2018 Disponível em: <<http://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/dezembro/04/BE-2018-31-Glifosato.pdf>>. Acesso em 10 dezembro. 2020.
- [14]. BRASIL. Decreto nº 4.074, de 4 de janeiro de 2002. **Regulamenta a Lei no 7.802, de 11 de julho de 1989, que dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, [...] e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências**. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, ano 139, n. 5, p. 1-12, 8 jan. 2002.
- [15]. CARNEIRO, F. F. et al. **Dossiê ABRASCO: um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde**. Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio. Editora: Expressão Popular, Rio de Janeiro / São Paulo. 2015.
- [16]. CASARETT E DOULL. **Fundamentos em Toxicologia de**, (Lange), Editora Atheneu; 5ª edição (1 julho 2021).
- [17]. CHAGURI, João Leandro, **Efeitos da exposição ao pesticida fipronil nas alterações pressóricas em ratos acordados**. Botucatu, 2016.
- [18]. COMBARNOUS, Y. **Endocrine Disruptor Compounds (EDCs) and agriculture: The case of pesticides**. *Comptes Rendus Biologies*, v. 340, n. 9–10, p. 406–409, set. 2017.
- [19]. DA SILVA, R. R. S.; SANTOS, S. S. N.; ALBANO, F. G.; DE SOUZA, G. M. M. Manipulação de agrotóxicos e destinação de embalagens vazias por pequenos agricultores de Casa Nova, Bahia. **Rev. Acad.: Ciênc. Agrár. Ambient.**, v. 11, n. 1, p. 75-83, 2013.
- [20]. DUTTA, S.; BAHADUR, M. **Effect of pesticide exposure on the cholinesterase activity of the occupationally exposed tea garden workers of Northern part of West Bengal, India**. *Biomarkers*, v. 24, n. 4, p. 317-324, 2019
- [21]. FONSECA, Izabela Fernandes Alves da. **Desregulação endócrina tireoideana por agrotóxicos**. Dissertação (mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2019.

- [22]. FERREIRA, M. L. P. C. **A regulação do uso dos agrotóxicos no Brasil: uma proposta par um direito de sustentabilidade**. 2013. Tese (Doutorado em Direito). Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, 2013.
- [23]. FREITAS GUIMARÃES, João Roberto Penna de. **Toxicologia das emissões veiculares de diesel: um problema de saúde ocupacional e pública**. Revista de Estudos Ambientais, Blumenau: v.6, n.1, jan./abril 2004, p. 82-94
- [24]. GIL, A. C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 6. ed. São Paulo: Atlas, 2012.
- [25]. GUYTON, A.C. e Hall J.E.– **Tratado De Fisiologia Médica**. Rio de Janeiro: Editora Elsevier. 13ª ed., 2017.
- [26]. GOODMAN SL, GILMAN GA. **Manual de Farmacologia e Terapêutica**. Porto Alegre – RS: AMGH; 2010.
- [27]. IBGE - **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**. Disponível em: <<http://www.cidades.ibge.gov.br/painel/economia.PHP>>. 2017 Acessado em: 13 de dezembro de 2020.
- [28]. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Exposição no trabalho e no ambiente. Agrotóxico**. Rio de Janeiro: INCA, 2019.
- [29]. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Ambiente, trabalho e câncer: aspectos epidemiológicos, toxicológicos e regulatórios** / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2021.
- [30]. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Ambiente, trabalho e câncer: aspectos epidemiológicos, toxicológicos e regulatórios** / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2022.
- [31]. _____. **Decreto nº 4.074, de 4 de janeiro de 2002**. Regulamenta a Lei no 7.802, de 11 de julho de 1989, que dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências. Brasília, 2002. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/2002/d4074.htm. Acessado em: 2 jan. 2020.
- [32]. _____. **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. Brasília: DF, 1989. Disponível em: https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/prop_mostrarintegra;jsessionid=614EC1856F7D8D7AE269B0505528F1B7D.proposicoesWebExterno1?codteor=356265&filename=LegislacaoCitada+-PL+6189/2005. Acesso em: 30 jan. 2020.
- [33]. MAIA, Ana Luiza et al. **Consenso brasileiro para o diagnóstico e tratamento do hipertireoidismo: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia**. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia [online]. 2013, v. 57, n. 3 [Acessado 14 outubro 2022], pp. 205-232. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0004-27302013000300006>>. E pub 10 maio 2013. ISSN 1677-9487. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302013000300006>.
- [34]. MILANI, M; OLIVEIRA. D. S; MORALES. E. M. Resíduos De Agrotóxicos Em Alimentos No Brasil. Faculdade Municipal Prof. Franco Montoro **Inter ciência & Sociedade**, v. 5, n. 1, p. 25-37, ed. especial, 2020.
- [35]. MOLINA, P. **Fisiologia Endócrina**. 4ª edição. AMGH EDITORA LTDA: 2014- (Lange). Editora McGraw-Hill. Fisiologia Endócrina. 4. ed. Porto Alegre: AMGH.
- [36]. MREMA E, RUBINO F, MANDIC-RAJCEVIC S, et al. **Exposição a contaminantes organoclorados prioritários na população geral italiana. Parte 1. Oito pesticidas organoclorados prioritários no soro sanguíneo. Toxicologia Humana e Experimental**. 2013;32(12):1323-1339. doi: 10.1177/0960327113485255.
- [37]. MUÑOZ-Quezada MT, Lucero B, Iglesias V, Levy K, Muñoz MP, Achú E, et al. **EXPOSURE TO ORGANOPHOSPHATE (OP) PESTICIDES AND HEALTH CONDITIONS IN AGRICULTURAL AND NON-AGRICULTURAL WORKERS FROM MAULE, CHILE**. INT J ENVIRON HEALTH Res. 2017;27(1):82-93.
- [38]. NEDEL, W. L; SILVEIRA, Fernando da. **Os diferentes delineamentos de pesquisa e suas particularidades na terapia intensiva**. Ver. Bras. Ter. intensiva [online]. 2016, vol.28, n.3, pp.256-260. ISSN 1982-4335. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20160050>.
- [39]. NR-31 - **SEGURANÇA E SAÚDE NO TRABALHO NA AGRICULTURA, PECUÁRIA, SILVICULTURA, EXPLORAÇÃO FLORESTAL E AQUICULTURA** Publicação D.O.U. Portaria MTE n.º 86, de 03 de março de 2005 04/03/05 Alterações/Atualizações D.O.U. Portaria MTE n.º 2.546, de 14 de dezembro de 2011 16/12/11 Portaria MTb n.º 1.896, de 09 de dezembro de 2013 11/12/13 Portaria MTb n.º 1.086, de 18 de dezembro de 2018 19/12/18 Portaria SEPRT n.º 22.677, de 22 de outubro de 2020 27/10/20 Portaria MTP n.º 698, de 04 de abril de 2022 14/04/22 .
- [40]. OLIVEIRA-SILVA, Jefferson José et al. **Influência de fatores socioeconômicos na contaminação por agrotóxicos, Brasil**. Revista de Saúde Pública [online]. 2001, v. 35, n. 2 [Acessado 27 novembro 2022], pp. 130-135. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0034-89102001000200005>>. Epub 07 Ago 2001. ISSN 1518-8787. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102001000200005>.

- [41]. **Resolução RDC nº 119** de 19 de maio de 2003 - Cria o Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos (PARA) e constitui as Coordenações Gerais, Técnica e de Amostragem, com a finalidade de implantar, acompanhar, e avaliar o PARA.
- [42]. RIGOTTO, R. M; VASCONCELOS, D. P; ROCHA, M. M. **Uso de agrotóxicos no Brasil e problemas para a saúde pública**. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 30(7): 1-3, jul., 2014. Disponível em: < http://www.scielo.org/pdf/csp/v30n7/pt_0102-311X-csp-30-7-1360.pdf>. Acesso em: 23 dez. 2020
- [43]. ROSS, DOUGLAS S. **Síntese e fisiologia dos hormônios tireoidianos**. UpToDate. Janeiro, 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/thyroid-hormone-synthesisandphysiology?search=tireoide&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3.
- [44]. SANTOS, Júlio Cezar dos. **Investigação da ação disruptoras da deltametrina sobre a tireoide e função hipofisária de ratos (Gerações F1 E F2)**. Dissertação apresentada ao programa de Pósgraduação Strictu Sensu em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Oeste do Paraná, Campus de Cascavel, 2018.
- [45]. SILVERTHORN, D. U. **Fisiologia humana: uma abordagem integrada**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.
- [46]. SIMONE PHILLIPS;JOSE SUAREZ-TORRES;HARVEY CHECKOWAY;DOLORES LOPEZ-PAREDES;SHEILA GAHAGAN;JOSE RICARDO SUAREZ-LOPEZ; (2021). **Acetylcholinesterase activity and thyroid hormone levels in Ecuadorian adolescents living in agricultural settings where organophosphate pesticides are used** . *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, (), -. doi:10.1016/j.ijheh.2021.113691
- [47]. SBEM. **Entendendo a Tireoide: Hipotireoidismo**. SBEM, 2013. Disponível em: Acesso em: 16 out. 2022a.
- [48]. SBEM. **Entendendo a Tireoide: Hipertireoidismo**. SBEM, 2013. Disponível em: Acesso em: 17 out. 2022b.
- [49]. PERISSI, V., AND ROSENFELD, M.G. (2005). **Controlling nuclear receptors: the circular logic of cofactor cycles**. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 6, 542–554.
- [50]. YEN, P.M., ANDO, S., FENG, X., LIU, Y., MARUVADA, P., AND XIA, X. (2006). **Thyroid hormone action at the cellular, genomic and target gene levels**. *Mol. Cell Endocrinol.* 246, 121–127.
- [51]. ZEKRI, YANIS; AGNOL, LAURE DALL; FLAMANT, FRE´ DE´RIC; GUYOT, Romain. **In vitro assessment of pesticides capacity to act as agonists/antagonists of the thyroid hormone nuclear receptors**. *Iscience* 24, 102957, September 24, 2021.