

**EFEITO COQUETEL DE MISTURAS DE AGROTÓXICOS POR MEIO DA DIETA: UMA
AMEAÇA IMINENTE À SAÚDE HUMANA?**

**THE COCKTAIL EFFECT OF PESTICIDE MIXTURES VIA DIET: AN IMMINENT THREAT
TO HUMAN HEALTH?**

 <https://doi.org/10.63330/aurumpub.061-032>

Simone Maria Altoé Porto

Doutoranda em Ciências de Alimentos
Universidade Estadual de Maringá

E-mail: simaltoe@gmail.com

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6965632480226085>

Tatiana Marin

Doutoranda em Ciências da Saúde
Universidade Estadual de Maringá

E-mail: marintati80@gmail.com

Lattes: <https://lattes.cnpq.br/2004074648779147>

Felipe Henrique Marrocco Patrício

Mestrando em Ciências Farmacêuticas
Universidade Estadual de Maringá

E-mail: felipemarrocopatricio@outlook.com

Lattes: <https://lattes.cnpq.br/2050823783401951>

Amanda Tatiane Correa Pereira dos Santos

Tecnóloga de Alimentos
Universidade Federal Tecnológica Federal do Paraná - UTFPR

E-mail: amandatatiane@alunos.utfpr.edu.br

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7961479018987770>

Guilherme Henrique Oliveira Silva

Doutorando em Ciências da Saúde
Universidade Estadual de Maringá

E-mail: guirick123@gmail.com

Lattes: <https://lattes.cnpq.br/5832960233640571>

Marciele Alves Bolognese

Doutora em Ciência de Alimentos
Universidade Estadual de Maringá

E-mail: clenicabolognese@gmail.com

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4720285806997579>

Veridiana de Almeida Flores de Oliveira

Doutoranda em Ciências da Saúde

Universidade Estadual de Maringá

E-mail: pg56052@uem.br

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3027227842747506>

Elizângela Regina da Silva Martins

Mestranda em Ciências de Alimentos

Universidade Estadual de Maringá

E-mail: elizsilva83@gmail.com

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4084815877066413>

Resumo

A agricultura tem se expandido cada vez mais para atender às necessidades de alimentos; no entanto, observa-se o aumento no uso de praguicidas para manter a colheita segura. Efeitos de misturas existem e estão sendo cada vez mais explorados para compreender sua relação com doenças crônicas. Mas a simples existência de um efeito de mistura não significa que esteja ocorrendo um efeito adverso, o inverso também é verdadeiro, pois não há evidências conclusivas sobre essa causalidade. Este capítulo aborda os efeitos de misturas de praguicidas e sua relação com doenças crônicas, a fim de trazer um panorama sobre o conceito que envolve o termo “efeito de misturas”.

Palavras-chave: Efeitos adversos; Misturas químicas; Pesticidas; Saúde pública.

Abstract

Agriculture has been expanding more and more to meet food needs; however, there has been an increase in the use of pesticides to ensure a safe harvest. Mixing effects exist and are being increasingly explored to understand their relationship with chronic diseases. But the mere existence of a mixture effect does not mean that an adverse effect is occurring; the reverse is also true, as there is no conclusive evidence regarding this causality. This chapter addresses the effects of pesticide mixtures and their relationship to chronic diseases, in order to provide an overview of the concept underlying the term “mixture effect.”

Keywords: Adverse effects; Chemical mixtures; Pesticides; Public health.

1 INTRODUÇÃO

A agricultura utiliza amplamente praguicidas, sendo "agrotóxicos" a nomenclatura adotada pela legislação brasileira. O objetivo é destruir pragas, ervas daninhas e insetos que prejudicam a plantação. Dessa forma, o uso desses compostos tornou-se uma prática habitual na agricultura (Sharma et al., 2020).

Com o aumento da população, percebe-se um aumento nas atividades de campo para atender às demandas crescentes por alimentos, no entanto, o fornecimento de alimentos não está isento desses contaminantes. Os resíduos têm sido encontrados com frequência nos alimentos, o que se torna um desafio para a saúde humana (Souza et al., 2023).

Na América Latina, exportadora líquida de alimentos, o uso de praguicidas mostrou um aumento aproximado de 500% desde 1990, comparado a apenas 3% na Europa (Friedrich et al., 2021). O Brasil é um dos países entre os maiores consumidores de praguicidas do mundo, com um elevado número de registros de produtos autorizados na nomenclatura da Anvisa - Agência de Vigilância Sanitária (Anvisa, 2026). Atualmente, o Brasil possui aproximadamente 539 ingredientes ativos registrados para uso agrícola. Dentre eles, cerca de 442 correspondem principalmente a compostos químicos utilizados como herbicidas, inseticidas e fungicidas, representando a maior parte dos empregados na agricultura (Anvisa, 2026).

Dentre os mais vendidos, quatro são proibidos na União Europeia, dentre eles, o Mancozebe, Clorotalonil, Atrazina e Acefato (Tygel et al., 2023). Essas substâncias que estão restritas e/ou banidas têm levantado preocupações acerca das lacunas regulatórias, e também à cerca da exposição crônica da população brasileira a essas substâncias (Friedrich et al., 2021).

De fato, a exposição individual está ocorrendo; no entanto, a população está exposta a uma mistura de diferentes praguicidas que aparecem nos alimentos de forma simultânea e em muitos casos acima dos limites máximos de resíduos permitidos (Andrade et al., 2023). Essas exposições em conjunto levantam preocupações que estão relacionadas ao “efeito coquetel” em que diferentes produtos químicos podem interagir entre si e levar a efeitos combinados de toxicidade mesmo em baixas concentrações (Conte et al., 2022).

Existe uma diferença nas condições observadas em contextos reais de exposição e na avaliação de risco tradicional usada para analisar praguicidas, que ocorre de maneira isolada e, nesse sentido, não é possível ter a compreensão dos efeitos decorrentes de exposições simultâneas (Domingo; Nadal, 2026).

A hipótese é que os efeitos de misturas ocorrem em interações biológicas, em que há efeitos sinérgicos e aditivos que as avaliações tradicionais não podem prever (Domingo; Nadal, 2026). As evidências estão direcionando que a interação entre praguicidas pode estar relacionada ao aumento de doenças crônicas (Conte et al., 2022). Atualmente, é comum encontrar diferentes tipos de praguicidas em um mesmo alimento (Ma et al., 2016).

Nesse sentido, é importante compreender os efeitos decorrentes da exposição simultânea, especialmente diante do aumento no uso desses compostos na agricultura e da presença recorrente de múltiplos resíduos em alimentos que são diariamente consumidos. O presente capítulo tem o objetivo de

discutir as evidências disponíveis do “efeito de misturas”, abordando os mecanismos envolvidos nas interações das substâncias e suas possíveis relações com o desenvolvimento de doenças crônicas.

2 MECANISMOS DE INTERAÇÕES TOXICOLÓGICAS DE PRAGUICIDAS

2.1 SINERGISMO, ADITIVIDADE E ANTAGONISMO

Interações de toxicidade entre praguicidas podem ser resultantes de três tipos de efeitos combinatórios: sinergismo, aditividade e antagonismo. Quando um efeito observado é aditivo, está correspondendo à soma dos efeitos individuais de cada substância e esse é o modelo utilizado nas avaliações de risco tradicionais. (Cattaneo et al., 2023). O sinergismo, são efeitos maiores do que o esperado em uma substância; ou seja, as substâncias juntas se potencializam. Já o antagonismo, produz efeitos mais leves do que os previstos (Martin et al., 2021).

As evidências vêm demonstrando que aditividade não é uma regra geral para avaliação de risco e que nem todas as misturas apresentam sinergismo significativo; no entanto, determinadas combinações de praguicidas podem potencializar efeitos tóxicos relevantes, especialmente em cenários de exposições crônicas (Martim et al., 2021; Alehashem et al., 2024). Nesse sentido, as abordagens aplicadas na avaliação de risco para alguns tipos de praguicidas podem subestimar os efeitos de misturas, se baseados no conceito de aditividade (Alehashem et al., 2024).

Devido à complexidade das interações das substâncias, tornam-se imprevisíveis seus efeitos (Hernández et al., 2017). Por exemplo, organofosforados e carbamatos, fungicidas triazólicos, herbicidas triazínicos e inseticidas piretroides podem atuar em vias biológicas que possuem similaridade ou interferir em processos do corpo que participam do metabolismo e da detoxificação quando estão juntos. Nesse sentido, a interação que se assemelha é o efeito sinérgico, sendo de suma importância o conhecimento dessas substâncias com possuem era característica, para avaliar os riscos cumulativos associados. (Hernández et al., 2017).

Essas interações ocorrem principalmente com enzimas envolvidas nos processos de biotransformação, especialmente a enzima citocromo P450, responsável pelo metabolismo de substâncias de caráter xenobiótico. Alguns praguicidas inibem ou induzem enzimas metabólicas, aumentando a permanência, biodisponibilidade e toxicidade de outros compostos presentes (Hodgson; Rose, 2008; Kadar et al., 2017).

Por exemplo, os clorpirifós e outros fosforotioatos inibem o metabolismo dependente de CYP tanto os endógenos (testosterona e estradiol) quanto os exógenos; carbaril, como resultado, eles acabam se acumulando (Hodgson; Rose, 2008).

Estudo realizado por Wang et al. (2023) mostra que com o uso de muitos praguicidas é possível observar a coocorrência deles, o que representa um risco à saúde humana. Uma vez que as misturas

investigadas podem apresentar toxicidade significativamente maior do que os compostos isolados, exibindo comportamento sinérgico mesmo em doses que são consideradas seguras quando avaliadas individualmente.

Crepet et al. (2013) identificaram 79 resíduos de praguicidas na dieta da população francesa, nos quais foram observadas sete misturas contendo de dois a seis praguicidas. A partir desses achados, os autores realizaram ensaios *in vitro* em hepatócitos humanos e observaram que duas misturas apresentaram elevada citotoxicidade, duas demonstraram potencial genotóxico e cinco foram capazes de ativar o receptor PXR. Além disso, os efeitos das misturas diferiram quantitativamente daqueles previstos pelo modelo de aditividade.

Devido à elevada exposição dietética da população chinesa a resíduos de praguicidas, Ma et al. (2016) investigaram 20 praguicidas e demonstraram que suas misturas apresentavam diferentes tipos de interação em células HepG2. Os efeitos citotóxicos foram observados em dois praguicidas isolados, bem como em misturas compostas por dois e três praguicidas, sendo dependentes do tempo de exposição e da dose, conforme a atividade da enzima proteolítica.

Conte et al. (2022) avaliaram os efeitos da mistura de glifosato, fipronil e imidacloprido em células HepG2 e observaram interações sinérgicas superiores às previstas pelo modelo de aditividade. Além disso, a mistura desses praguicidas foi capaz de induzir a redução do potencial de membrana mitocondrial.

Estudos com misturas de quatro a oito praguicidas mostram que os efeitos são predominantes em concentrações mais baixas em quatro a cinco tipos; em contrapartida, as misturas de seis, sete e oito exibem efeitos sinérgicos em todos os níveis. As interações se modificam com o nível de efeito e a importância dos efeitos de sinergia tende a aumentar com a complexidade das misturas (Chen et al., 2015).

3 MECANISMOS TOXICOCINÉTICOS E TOXICODINÂMICOS DE PRAGUICIDAS

3.1 MECANISMOS TOXICOCINÉTICOS

Os mecanismos toxicocinéticos são processos que afetam a absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos praguicidas; já os mecanismos toxicodinâmicos, nesse sentido, são as interações nos alvos celulares ou moleculares que induzem efeitos tóxicos (Hernández et al., 2017).

E a distinção é responsável pela compreensão das interações toxicológicas em misturas. As interações toxicocinéticas constituem um dos principais mecanismos envolvidos nas interações entre misturas de praguicidas, ou seja, um composto pode alterar processos de absorção, metabolismo e eliminação do outro, fazendo com que a substância fique mais tempo no organismo (Przybyla et al., 2021).

As interações toxicocinéticas irão ocorrer quando um praguicida tiver a capacidade de alterar absorção, distribuição, metabolismo ou excreção de outro composto, modificando os processos (Hodgson;

Rose, 2008). Com essas alterações, podem ocorrer consequências indesejáveis, como a permanência maior da substância no organismo e capacidade reduzida no processo de detoxificação (Horn et al., 2024).

Por exemplo, os praguicidas são metabolizados por envolvidas na biotransformação de xenobióticos, como as do sistema citocromo P450, que catalisam a conversão dos compostos com maior ou menor ou semelhante toxicidade do que o composto original. Essas interações ocorrem por via de inibição ou indução (Hodgson; Rose, 2008). A maioria dos praguicidas possui características lipofílicas, o que pode favorecer a absorção rápida por ingestão e posterior distribuição para órgãos e glândulas salivares (Vale, 1998). As misturas sugerem implicações na inibição de transportadores de medicamentos, no entanto mais dados são necessários (Gueniche et al., 2020).

3.2 INTERAÇÕES ENTRE PRAGUICIDAS E SEUS IMPACTOS EM DOENÇAS CRÔNICAS

A exposição a praguicidas tem sido fortemente relacionada ao desenvolvimento de doenças crônicas, com impactos múltiplos a saúde, incluindo, câncer, diabetes, doenças neurodegenerativas (Parkinson, Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica), desordens na reprodução, defeitos congênitos, doenças respiratórias, doenças cardiovasculares, nefropatias crônicas e doenças autoimunes (Mostafalou, Abdollahi, 2013).

Kumar et al. (2023) avaliaram 353 agricultores com exposição ocupacional a praguicidas por mais de duas décadas e identificaram 26 tipos de praguicidas no sangue, incluindo herbicidas, fungicidas e inseticidas. Os níveis de acetilcolinesterase foram significativamente menores nos indivíduos expostos em comparação ao grupo controle. Além disso, a exposição foi associada a doenças como Alzheimer, Parkinson, obesidade e diabetes (Kumar et al., 2023).

Em um estudo de caso-controle envolvendo 345 participantes com infarto do miocárdio, 354 com AVC isquêmico e 829 controles, os autores observaram que biomarcadores de exposição a praguicidas organoclorados estavam associados a um aumento das chances de desenvolver uma doença cardiovascular. Os autores identificaram que a probabilidade de ocorrência de um evento cardiovascular aumenta em 71% a cada quartil adicional na mistura total dos compostos (Donat-Vargas et al., 2023). A Tabela 1 resume esses mecanismos e as principais doenças associadas à exposição.

Tabela 1- Principais mecanismos toxicodinâmicos e doenças associadas à exposição a praguicidas

Tipo de praguicida	Exemplos Específicos	Principais mecanismos toxicodinâmicos	Doenças relacionadas	Ref
Organoclorados	DDT, heptacloro, dieldrin, aldrin, clordano, toxafeno, atrazina	Sistema nervoso, desregulação endócrina, estresse oxidativo, dano ao DNA.	Doença cardiovascular (infarto, AVC), Doença de Parkinson, Diabetes tipo 2, Obesidade, Doenças endócrinas	Pavi et al., 2025 Martyniuk et al., 2020
Organofosforados	Glifosato, paration, diazinon, malation, clorpirifós	Inibição da acetilcolinesterase (AChE)	Doença de Alzheimer Doença de Parkinson Esclerose lateral amiotrófica (ELA)	Pavi et al., 2025
Carbamatos	Carbamatos	Inibição reversível da acetilcolinesterase	Alterações em mecanismos celulares e função mitocondrial Neurotoxicidade aguda	Mostafalou S; Abdollahi., 2017
Piretróides	Inseticidas sintéticos derivados de piretrinas naturais	Canais de Sódio Voltagem-Dependentes Prolongam a abertura dos canais de sódio, desregulação endócrina	Transtorno do espectro autista (TEA) Comprometimento cognitivo em crianças	Mowafi et al., 2025 Castellanos et al., 2018 Hudson et al., 2014
Neonicotinóides	Imidacloprid Clothianidin Thiamethoxam Dinotefuran	Inseticidas que atuam no sistema nervoso central	Neurotoxicidade e neurodesenvolvimento	Cecala, Vannette, 2024 Wang et al., 2024.

Fonte: Elaborado pelos autores

Os dados apresentados indicam que diferentes classes de praguicidas possuem mecanismos de ação muito variados e alvos biológicos distintos. Enquanto, organofosforados e carbamatos agem principalmente inibindo a acetilcolinesterase, os piretroides interferem nos canais de sódio dependentes de voltagem, e os organoclorados estão associados a desregulação endócrina e estresse oxidativo (Mostafalou S; Abdollahi, 2017; Castellanos et al., 2018; Mowafi et al., 2025). Neonicotinoides, por outro lado, afetam o sistema nervoso central, podendo desencadear efeitos neurotóxicos. (Cecala, Vannette, 2024).

Essa diversidade de mecanismos de ação aumenta a complexidade da avaliação de risco de misturas, pois a exposição simultânea pode levar a efeitos aditivos, sinérgicos ou antagônicos, dependendo das vias biológicas envolvidas e das doses de exposição (Martin et al., 2021).

3.3 PESPECTIVAS SOBRE O EFEITO DE MISTURAS DE PRAGUICIDAS

A avaliação de risco à saúde por exposição a misturas é um grande desafio atualmente e enfrenta desafios metodológicos e regulatórios para uma compreensão clara dos efeitos nocivos da exposição repetida a praguicidas. Fatores como a correlação entre os componentes das misturas dificultam a identificação individual de cada praguicida para seus efeitos observados (Hernández, Gi, Lacasaña, 2017;

(Martin et al., 2021). As interações são muito complexas, os praguicidas podem agir de forma sinérgica, produzir efeitos aditivos e/ou antagônicos, e uma avaliação de risco apenas de um tipo de praguicida não é possível prever. Um exemplo é a alta dimensão de exposições simultâneas e dezenas de produtos químicos, o que torna a análise estatística muito complexa (Qiu et al., 2017).

Além disso, a ausência de grupos verdadeiramente não expostos representa outro desafio, uma vez que os praguicidas estão amplamente distribuídos no ambiente, o que dificulta a elaboração de grupos controle (Dinca et al., 2023). Outro desafio é o predomínio de estudos focados em exposições ocupacionais; a maioria dos estudos avalia trabalhadores agrícolas e possui dados limitados sobre exposição da população brasileira por meio do consumo de alimentos. Baudry et al., 2023, identificaram apenas seis estudos envolvendo populações não expostas do ponto de vista ocupacional os quais apresentaram baixo nível de evidência para associação com câncer. Sendo a exposição pelo consumidor, podendo ocorrer por diferentes rotas (alimentos, água, dentre outras fontes) (Domingo; Nadal, 2026).

O desafio de compilar informações sobre o consumo humano também é observado no contexto brasileiro, já que a avaliação de risco considera um único tipo de agrotóxico. Embora os dados do PARA (Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos) documentem resíduos múltiplos em alimentos, o risco crônico ao longo da vida é avaliado levando em conta um determinado agrotóxico (Anvisa, 2023).

Vale ressaltar que as misturas de praguicidas podem não causar efeitos aditivos, o que indicaria um risco menor. De fato, pesquisas mostram que até mesmo praguicidas com estruturas químicas similares e mecanismos de ação compartilhados não necessariamente combinam seus efeitos. Por exemplo, combinações de neonicotinoides e carbamatos essas são classes que, em teoria, deveriam exibir aditividade — revelaram-se quase completamente antagônicas (Huang et al., 2021; Alehashem et al., 2024). Outro exemplo é que os organoclorados com o mesmo mecanismo de ação não apresentaram a aditividade de dose esperada.

No entanto, esses comportamentos imprevisíveis não justificam a suposição de segurança; ao contrário, eles enfatizam a necessidade de dados empíricos específicos (Hernández et al., 2017). Outro fator é que a mesma combinação pode mostrar antagonismo em uma dose e sinergismo em outra. Pesquisas indicam que 60% das misturas binárias apresentaram sinergismo, mesmo em concentrações baixas. Por fim, praguicidas que possuem alvos moleculares semelhantes podem causar efeitos tóxicos variados ao atuarem em diferentes locais (Huang et al., 2021; Alehashem et al., 2024).

Nesse sentido, tanto a possibilidade de efeitos sinérgicos decorrentes da exposição repetida a misturas de praguicidas quanto a possibilidade de efeitos antagônicos indicam que o comportamento das misturas não pode ser mensurado a partir da avaliação de substâncias individuais, o que torna fundamentais as pesquisas para aprofundar as investigações científicas (Hernández et al., 2017).

4 CONCLUSÃO

A avaliação de risco do efeito das misturas representa um desafio para avaliar o risco à saúde humana, já que essa avaliação é complexa e representa uma mudança no contexto regulatório. Leis regulatórias devem ser constantemente revisadas para garantir a segurança humana.

REFERÊNCIAS

- ALEHASHM M. et al., Herbicides and pesticides synergistically interact at low concentrations in complex mixtures. **Chemosphere**. 2024 Apr;353:141431. doi: 10.1016/j.chemosphere.2024.141431.
- ANDRADE JC, et al., Consumption of fruits and vegetables contaminated with pesticide residues in Brazil: A systematic review with health risk assessment. **Chemosphere**. 2023. doi: 10.1016/j.chemosphere.2023.138244.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Anvisa). **Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos – PARA**. Brasília, DF: Anvisa,. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/agrotoxicos/programa-de-analise-de-residuos-em-alimentos>. Acesso em: 16 jun. 2026.
- BAUDRY J, REBOUILLAT P, SAMIERI C, BERLIVET J, KESSE-GUYOT E. Dietary pesticide exposure and non-communicable diseases and mortality: a systematic review of prospective studies among adults. **Environ Health**. 2023 Oct 31;22(1):76. doi: 10.1186/s12940-023-01020-8.
- CATTANEO, et al. Risk Assessment of Combined Exposure to Multiple Chemicals at the European Food Safety Authority: Principles, Guidance Documents, Applications and Future Challenges. **Toxins** 2023, 15, 40. <https://doi.org/10.3390/toxins15010040>
- CONTE FM, et al., Toxicity of pesticides widely applied on soybean cultivation: Synergistic effects of fipronil, glyphosate and imidacloprid in HepG2 cells. **Toxicol In Vitro**. 2022 Oct;84:105446. doi: 10.1016/j.tiv.2022.105446.
- CREPET A, et al., . The PERICLES research program: an integrated approach to characterize the combined effects of mixtures of pesticide residues to which the French population is exposed. **Toxicology**. 2013 Nov 16;313(2-3):83-93. doi: 10.1016/j.tox.2013.04.005.
- CASTELLANOS A, ANDRES A, BERNAL L, CALLEJO G, COMES N, GUAL A, GIBLIN JP, ROZA C, GASULL X. Pyrethroids inhibit K2P channels and activate sensory neurons: basis of insecticide-induced paraesthesias. **Pain**. 2018 Jan;159(1):92-105. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001068.
- CECALA, J.M. & VANNETTE, R.L. (2024) Nontarget impacts of neonicotinoids on nectar-inhabiting microbes. **Environmental Microbiology**, 26(3), e16603. Available from: <https://doi.org/10.1111/1462-2920.16603>
- CHEN C, et al., . The synergistic toxicity of the multiple chemical mixtures: implications for risk assessment in the terrestrial environment. **Environ Int**. 2015 Apr;77:95-105. doi: 10.1016/j.envint.2015.01.014.

DOMINGO JL, NADAL M. Mixture Toxicity in Human Health: Integrating One Health, Exposomics, and Modern Risk Assessment Strategies. **Chem Res Toxicol**. 2026 Apr 15. doi: 10.1021/acs.chemrestox.5c00375.

GUÉNICHE N, BRUYERE A, LE VÉE M, FARDEL O. Implication of human drug transporters to toxicokinetics and toxicity of pesticides. *Pest Manag Sci*. 2020 Jan;76(1):18-25. doi: 10.1002/ps.5577. Donat-Vargas C, Schillemans T, Kiviranta H, et al. Blood Levels of Organochlorine Contaminants Mixtures and Cardiovascular Disease. **JAMA Netw Open**. 2023;6(9):e2333347. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.33347

DINCA V, et al., A mixture of 13 pesticides, contaminants, and food additives below individual NOAELs produces histopathological and organ weight changes in rats. **Arch Toxicol**. 2023 May;97(5):1285-1298. doi: 10.1007/s00204-023-03455-x.

DOMINGO JL, NADAL M. Mixture Toxicity in Human Health: Integrating One Health, Exposomics, and Modern Risk Assessment Strategies. **Chem Res Toxicol**. 2026 May 18;39(5):738-751. doi: 10.1021/acs.chemrestox.5c00375.

FUNDAÇÃO HEINRICH BÖLL BRASIL. **Atlas dos agrotóxicos: fatos e dados do uso dessas substâncias na agricultura**. Rio de Janeiro: Fundação Heinrich Böll Brasil, 2023.

FRIEDRICH K, et al., International regulatory situation of pesticides authorized for use in Brazil: potential for damage to health and environmental impacts. **Cad Saude Publica**. 2021. doi: 10.1590/0102-311X00061820. PMID: 34008735.

GUÉNICHE N, et al., Implication of human drug transporters to toxicokinetics and toxicity of pesticides. **Pest Manag Sci**. 2020 Jan;76(1):18-25. doi: 10.1002/ps.5577.

HERNÁNDEZ AF, GIL F, LACASAÑA M. Toxicological interactions of pesticide mixtures: an update. **Arch Toxicol**. 2017 Oct;91(10):3211-3223. doi: 10.1007/s00204-017-2043-5.

HUANG P, LIU SS, XU YQ, WANG Y, WANG ZJ. Combined lethal toxicities of pesticides with similar structures to *Caenorhabditis elegans* are not necessarily concentration additives. **Environ Pollut**. 2021 Oct 1;286:117207. doi: 10.1016/j.envpol.2021.117207.

HODGSON E, ROSE RL. Metabolic interactions of agrochemicals in humans. **Pest Manag Sci**. 2008 Jun;64(6):617-21. doi: 10.1002/ps.1563.

HUDSON, N.L., et al., Characteristics and magnitude of acute pesticide-related illnesses and injuries associated with pyrethrin and pyrethroid exposures 11 states, 2014. **Am. J. Ind. Med.**, 57: 15-30. <https://doi.org/10.1002/ajim.22216>

HORN G, et al., The influence of the model pesticides parathion and paraoxon on human cytochrome P450 and associated oxygenases in HepaRG cells. **Clin Toxicol (Phila)**. 2024 May;62(5):288-295. doi: 10.1080/15563650.2024.2361879.

HERNÁNDEZ AF, GIL F, LACASAÑA M. Toxicological interactions of pesticide mixtures: an update. **Arch Toxicol**. 2017 Oct;91(10):3211-3223. doi: 10.1007/s00204-017-2043-5.

SHARMA, et al., Global trends in pesticides: A looming threat and viable alternatives, **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 201,2020<https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.110812>.

MARTIN O, et al.,. Ten years of research on synergisms and antagonisms in chemical mixtures: A systematic review and quantitative reappraisal of mixture studies. **Environ Int**. 2021 Jan;146:106206. doi: 10.1016/j.envint.2020.106206.

PRZYBYLA J.et al., . Chemical interactions and mixtures in public health risk assessment: An analysis of ATSDR's interaction profile database. **Regul Toxicol Pharmacol**. 2021 Oct;125:104981. doi: 10.1016/j.yrtph.2021.104981.

KUMAR D, et al., Assessing farmer's exposure to pesticides and the risk for non-communicable diseases: A biomonitoring study. **Sci Total Environ**. 2023 Sep 15;891:164429. doi: 10.1016/j.scitotenv.2023.164429.

KADAR A, et al.,Evidence of in vitro metabolic interaction effects of a chlorfenvinphos, ethion and linuron mixture on human hepatic detoxification rates. **Chemosphere**. 2017 doi: 10.1016/j.chemosphere.2017.04.116.

MA et al., Combined cytotoxic effects of pesticide mixtures present in the Chinese diet on human hepatocarcinoma cell line. **Chemosphere**. 2016 Sep;159:256-266. doi: 10.1016/j.chemosphere.2016.05.050.

MOWAFI S, DABBISH AM, CHUKWUMA CC, ADEL L, ABDELNASER A. Toxic sprays, fragile brains: assessing pesticides exposure and disparities on neurodevelopment. **Neuroscience**. 2025 Jul 23;579:344-354. doi: 10.1016/j.neuroscience.2025.06.021.

MOSTAFALOU S, ABDOLLAHI M. Pesticides: an update of human exposure and toxicity. **Arch Toxicol**. 2017 Feb;91(2):549-599. doi: 10.1007/s00204-016-1849-x.

PAVI, C. P., M. A. ELOIS, Y. F. S. H. JEMPIERRE, et al. 2025. Micropollutants and Their Interactions With Relevant Environmental Viruses. **Environmental Microbiology**, no. 10: e70184. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.70184>.

MARTYNIUK CJ, MEHINTO AC, DENSLOW ND. Organochlorine pesticides: Agrochemicals with potent endocrine-disrupting properties in fish. **Mol Cell Endocrinol**. 2020 May 1;507:110764. doi: 10.1016/j.mce.2020.110764.

QIU X, et al.,. Interaction patterns and toxicities of binary and ternary pesticide mixtures to *Daphnia magna* estimated by an accelerated failure time model. **Sci Total Environ**. 2017 Dec 31;607-608:367-374. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.07.034.

SOUZA MCO, et al.,. Recent trends in pesticides in crops: A critical review of the duality of risks-benefits and the Brazilian legislation issue. **Environ Res**. 2023 Jul 1;228:115811. doi: 10.1016/j.envres.2023.115811. Epub 2023 Apr 7. PMID: 37030406.

TYGEL, ALAN FREIHOF. **Public hearing regarding the export, use, benefits and side effects of pesticides not approved in the European Union**: written statement. Berlin: Deutscher Bundestag, Committee on Economic Cooperation and Development, nov. 2024. 6 p

VALE JA. Toxicokinetic and toxicodynamic aspects of organophosphorus (OP) insecticide poisoning. **Toxicol Lett.** 1998 Dec 28;102-103:649-52. doi: 10.1016/s0378-4274(98)00277-x.

WANG PW, HUANG YF, FANG LJ, CHEN ML. Prenatal and childhood neonicotinoid exposure and neurodevelopment: A study in a young Taiwanese cohort. **Sci Total Environ.** 2024 Oct 10;946:174232. doi: 10.1016/j.scitotenv.2024.174232.

YE X, LIU J. Efeitos dos inseticidas piretroides no eixo hipotalâmico-hipófise-gonadal: uma perspectiva de saúde reprodutiva. **Environnement Pollut.** 2019 Fev;245:590-599. doi: 10.1016/j.envpol.2018.11.031.