



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA

**NOTA TÉCNICA SOBRE OS IMPACTOS NA SAÚDE E AMBIENTE DO
HERBICIDA 2,4-D**

1. Introdução	2
2. Classificação e utilização do agrotóxico 2,4-D (Monografia ANVISA)	6
2.1 Utilização	7
3. Relevância para saúde pública do agrotóxico 2,4-D	8
4. Vias de exposição, distribuição e biotransformação do 2,4-D	10
4.1 Identidade química e propriedades físico-químicas do Picloram	10
5. Avaliação toxicológica humana do 2,4-D	13
5.1 Manifestações clínicas de Intoxicações agudas	13
5.2 <i>Estudos de intoxicação crônica</i>	14
6. Avaliação toxicológica ambiental do 2,4-D	16
7. Aspectos regulatórios internacional do registro do 2,4-D	17
8. Conclusão	18
9. Referências Bibliográficas	19

Elaborado pelo Prof. Dr. Wanderlei Pignati e mestrando Francco Lima

CUIABÁ – MT
27 de setembro de 2013

1 - Introdução

A terminologia “defensivo agrícola” passou a ser utilizada no Brasil como Agrotóxico, para denominar venenos agrícolas, após grande mobilização da sociedade civil organizada. Esse termo foi adotado para evidenciar a toxicidade desses produtos para o meio ambiente e a saúde humana (OPAS, 1996). Porém as leis e decretos federais (Nº7.802/ 1989; Nº 4.074/2002) e estaduais (Nº9.974/2000; Nº8.588/ 2006; Nº 1.362/2012) os denominam de agrotóxicos.

Segundo a Lei Nº 7802 de 11 de Julho 1989 e Decreto 4.074/2002, os agrotóxicos são definidos como:

“Os produtos e os agentes de processos físicos, químicos ou biológicos, destinados ao uso nos setores de produção, no armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas, nas pastagens, na proteção de florestas, nativas ou implantadas, e de outros ecossistemas e também de ambientes urbanos, hídricos e industriais, cuja finalidade seja alterar a composição da flora ou da fauna, a fim de preservá-las da ação danosa de seres vivos considerados nocivos; substâncias e produtos, empregados como desfolhantes, dessecantes, estimuladores e inibidores de crescimento” (BRASIL, 2002).

No processo produtivo agrícola existem vários impactos na saúde e ambiente, sendo os de maior relevância, as poluições e intoxicações agudas e crônicas relacionadas aos agrotóxicos.

Como o objetivo do agrotóxico é matar determinados seres vivos “considerados nocivos” para a agricultura (tem um objetivo biocida), sua essência é, portanto, tóxica (CARNEIRO et al.,2012) sendo seu uso relacionados a acidentes, o que já é um efeito esperado destas substâncias, pois com a finalidade de combater as “seres vivos nocivos” (‘pragas’), o homem contamina a produção (cereais, pasto e gado), o local de trabalho, que é o próprio ambiente agrícola, atingindo em maior ou menor intensidade os trabalhadores, a produção a população do entorno e o meio ambiente (água, ar, chuva, lençol freático, solo e outros animais), (CARNEIRO et al.2012; AUGUSTO et al.2012).

Sabe-se que o objetivo da pulverização dos agrotóxicos é de atingir apenas o alvo, ou seja, as “pragas” das lavouras (insetos, fungos ou ervas daninhas), mas suas poluições atingem toda a biota e não se resumem apenas às “derivadas” que culpa o clima

ou o tratorista ou o piloto que pulverizava agrotóxicos (CARNEIRO et al.2012; AUGUSTO et al.2012).

O Brasil é um dos maiores produtores de alimentos, mas é o maior consumidor mundial de agrotóxicos e usou 828 milhões de litros (produto formulado) em suas lavouras em 2010 e Mato Grosso é o maior produtor de soja, milho, algodão e bovinos, porém é o campeão nacional de uso de agrotóxicos nas suas lavouras e pastagens. Nesse estado com 141 municípios, 54 possuem grandes monoculturas, produzem 70% dos produtos agrícolas e consomem 70% dos agrotóxicos e fertilizantes químicos usados em suas lavouras e pastagens (IBGE 2011; INDEA 2011; SINDAG 2011).

Em 2010, Mato Grosso produziu 6,4 milhões de hectares de soja; 2,5 milhões de milho; 0,7 milhões de algodão; 0,4 milhões de cana; 0,4 milhões de sorgo; 0,3 milhões de arroz; 0,4 milhões de hectares de outros (feijão, mandioca, borracha, café, frutas e verduras) e 27 milhões de bovinos e consumiu cerca de 113 milhões de litros de agrotóxicos (produto formulado), principalmente de herbicidas, inseticidas e fungicidas (IBGE 2011; INDEA 2011; SINDAG 2011).

Aqueles 54 municípios citados, inclusive o de **Nova Mutum**, possuem processo produtivo agrícola e situação de saúde e ambiente semelhantes e por amostragem se escolheu Lucas do Rio Verde e Campo Verde como representativos deles para se realizar pesquisas dos impactos dos agrotóxicos na saúde e ambiente. Os dados e amostras foram coletados, analisadas e demonstraram resultados semelhantes nos dois municípios, porém relataremos algumas conclusões sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde e ambiente em Lucas do Rio Verde. Este município contava com 37 mil habitantes, IDH de 0,818 (3º do MT) e produziu em 2010 cerca de 420 mil hectares entre soja, milho e algodão e consumiu 5,1 milhões de litros de agrotóxicos (produto formulado) nessas lavouras, principalmente de herbicidas, inseticidas e fungicidas (IBGE 2011 e INDEA 2011).

Durante os anos de 2007 a 2010 se realizou em Lucas do Rio Verde, esta pesquisa citada acima, da UFMT e FIOCRUZ, coordenada por Moreira et al. (2010) que em conjunto com professores e alunos de 04 escolas, sendo uma escola no centro da cidade, outra na interface urbana/rural e duas escolas rurais, onde se avaliaram alguns componentes ambientais, humano, animal e epidemiológico relacionados aos riscos dos agrotóxicos. Os dados coletados demonstraram:

a) exposição ambiental/ocupacional/alimentar de 136 litros de agrotóxicos por habitante durante o ano de 2010 (MOREIRA et al.2010; IBGE 2011; INDEA 2011; MOREIRA et al.2012);

b) as pulverizações de agrotóxicos por avião e trator eram realizadas a menos de 10 metros de fontes de água potável, córregos, de criação de animais e de residências, desrespeitando o antigo Decreto/MT/2283/09 que proibia pulverização por trator a 300 metros ou o atual Decreto/MT/1651/13 que proibi pulverização por trator a 90 metros destes locais e desrespeito à Instrução Normativa do MAPA 02/2008 que proibi pulverização aérea a 500 metros destes locais;

d) presença de resíduos de vários tipos de agrotóxicos em 88% das amostras de sangue e urina dos professores daquelas escolas, sendo que os níveis de resíduos nos professores que moravam e atuavam na zona rural foi o dobro dos professores que moravam e atuavam na zona urbana de Lucas do Rio Verde (MOREIRA et al.2010; BELO et al. 2012);

e) contaminação com resíduos de agrotóxicos (DDE, Endosulfan, Deltametrina e DDT) de 100% das amostras de leite materno de 62 mães que pariram e amamentavam em Lucas do Rio Verde em 2010 (PALMA, 2011);

g) as incidências de agravos correlacionados (acidentes de trabalho, intoxicações, cânceres, más-formações e agravos respiratórios) aumentaram entre 40% a 102% nos últimos 10 anos, com nível 50% acima da incidência estadual destes anos (MOREIRA et al.2010; DATASUS 2011; FÁVERO 2011; PIGNATI e MACHADO 2011, UECKER 2012, OLIVEIRA, 2012). No estado de Mato Grosso, as maiores incidências de cânceres e malformações estão nas regiões de Sinop, Tangará da Serra e Rondonópolis ou seja, as regiões maiores produtoras e maiores utilizadoras de agrotóxicos (CUNHA2010; OLIVEIRA, 2012; CURVO, 2013).

h) não estava implantada nos Serviços de Saúde do município, a Vigilância em Saúde dos Trabalhadores e nem da População Expostas aos Agrotóxicos. Na Agricultura, a Vigilância se resumia ao uso “correto” de agrotóxicos e recolhimento de embalagens vazias sem questionar aonde foram parar os seus conteúdos (MOREIRA et al.2010);

No estado de Mato Grosso, as maiores incidências de cânceres e malformações estão nas regiões de Sinop, Tangará da Serra e Rondonópolis, ou seja, as regiões

maiores produtoras e maiores consumidoras de agrotóxicos (CUNHA, 2010; OLIVEIRA, 2012; CURVO, 2013).

Esta situação sanitária de Lucas do Rio Verde pode sugerir uma situação semelhante na população e no ambiente do município de **Nova Mutum**. O município de Nova Mutum está entre os 10 municípios que mais produzem soja e milho e também o que mais consome agrotóxicos no Mato Grosso (Tabela 1).

Tabela 1. Consumo anual de agrotóxicos (em litros) nos 10 municípios maiores consumidores em Mato Grosso.

Município	2005	2006	2007	2008	2009
Mato Grosso	72,531,554	75,430,085	86,729,596	92,938,184	102,142,658
Sapezal	5,291,445	6,297,959	7,516,704	7,134,822	7,576,979
Campo Novo do Parecis	7,558,877	5,045,944	5,764,311	6,186,308	6,523,840
Sorriso	3,998,299	5,407,636	6,918,520	7,061,437	7,237,010
Primavera do Leste	6,549,877	4,883,318	5,799,615	5,909,506	6,203,208
Diamantino	3,411,839	4,922,077	6,005,279	5,734,490	5,847,480
Nova Mutum	3,499,571	4,344,575	5,294,580	5,369,540	5,702,919
Campo Verde	4,155,433	5,116,546	4,518,376	4,697,637	4,992,081
Lucas do Rio Verde	3,656,483	4,190,603	4,098,300	4,540,019	5,162,029
Campos de Julio	2,196,865	2,917,429	2,707,060	3,217,111	3,319,060
Pedra Preta	2,873,372	2,568,857	2,897,736	2,656,054	3,213,982

Fonte: INDEA-MT, 2010

Quando levamos em consideração a população de cada município, **Nova Mutum** aparece em segundo na exposição de litros de agrotóxicos consumidos na agropecuária por habitante (Tabela 2). Seus resíduos e produtos de sua decomposição poderão ser encontrados nos alimentos, no ar, na chuva, na água, (superficial, subterrânea e potável) e nos solos contaminados.

Tabela 2. Municípios de Mato Grosso classificados entre os 10 primeiros em relação à exposição de litros de agrotóxicos por habitante, 2005 a 2009.

Municípios	Agrotóxico/ habitante
Diamantino	243,2
Nova Mutum	236,1
Campo N Parecis	225,4
Pedra Preta	177,3
Campo Verde	176,7
Lucas do Rio Verde	140,4
Sorriso	112,9
Primavera do Leste	93,9
Poxoréo	39,3
Canarana	37,7

Fonte: INDEA 2010; IBGE 2010

2 – Classificação e utilização do agrotóxico 2,4-D (Monografia ANVISA);

O ácido 2,4 diclorofenoxiacético (2,4-D) é um herbicida que se apresenta em várias formas, concentrações e combinações. Conforme a monografia da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) o 2,4-D apresenta as seguintes propriedades físico-químicas:

Ingrediente ativo ou nome comum: 2,4-D (2,4-D)

Sinonímia: 2,4-D LV6; DMA; DMA 4; BH 2,4-D; U-46; U-5043

Nº CAS: 94-75-7

Nome químico: (2,4-dichlorophenoxy) acetic acid

Fórmula bruta: C₈H₆Cl₂O₃; **Fórmula estrutural:**

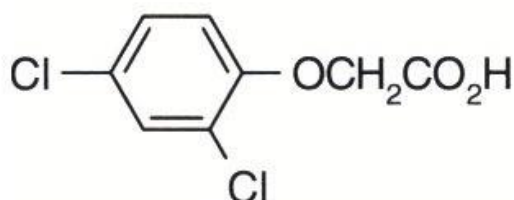


Figura 1. Fórmula estrutural do ácido 2,4 diclorofenoxiacético (2,4-D)

Grupo químico: Ácido ariloxialcanóico ou fenoxiacético

Classe: Herbicida

Classificação toxicológica: Classe I (Extremamente tóxico)

Uso agrícola: autorizado conforme indicado.

Ingestão Diária Aceitável (IDA): 0,01 mg/kg p.c.

Contaminante(s) de importância toxicológica para o Ingrediente Ativo e seu limite máximo: Dioxinas totais = 0,01 ppm

2.1. Utilização

Modalidade de emprego: aplicação em pré e pós-emergência das plantas infestantes nas culturas de arroz, aveia, café, cana-de-açúcar, centeio, cevada, milho, pastagem, soja, sorgo e trigo (Quadro 1).

Quadro 1. Culturas, aplicação, Limites Máximo de Resíduos e intervalo de segurança para utilização do 2,4-D.

Culturas	Modalidade de Emprego (aplicação)	LMR (7G/Kg)	Intervalo de Segurança
Arroz	Pré/ Pós-emergência	0,2	(1)
Aveia	Pré/ Pós-emergência	0,2	(1)
Café	Pré/ Pós-emergência	0,1	30 dias
Cana-de-Açúcar	Pré/ Pós-emergência	0,1	(3)
Centeio	Pré/ Pós-emergência	0,2	(1)
Cevada	Pré/ Pós-emergência	0,2	(1)
Milho	Pré/ Pós-emergência	0,2	(2)
Pastagem	Pré/ Pós-emergência	300,0	(5)
Soja	Pré/ Pós-emergência	0,1	(4)
Sorgo	Pré/ Pós-emergência	0,2	(1)
Trigo	Pré/ Pós-emergência	0,2	(1)

- (1) Intervalo de segurança não determinado por ser de uso até a fase de emborrachamento.
- (2) Intervalo de segurança não determinado por ser de uso desde a fase pré-emergência até o milho atingir a altura de 25 cm.
- (3) Intervalo de segurança não determinado por ser de uso em pré e pós-emergência até três meses após o plantio ou corte.
- (4) Uso permitido somente em pré-plantio.
- (5) Intervalo de segurança não determinado.

Fonte: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

3 - Relevância para a saúde pública do agrotóxico 2,4-D

O 2,4-D é o terceiro agrotóxico mais utilizado no Brasil (5%), depois do Glifosato (29%) e óleo mineral (6%) onde, segundo a ANVISA o 2,4-D é classificado com o nível de toxicidade mais elevado, ou seja, Classe I- Extremamente tóxico (TAVARES, 2013). O 2,4-D como qualquer outro agrotóxico é causador de inúmeros agravos a saúde humana, mas essa substância se tornou muito conhecida depois da Guerra do Vietnã (1959- 1975), no qual o 2,4-D foi um dos componentes principais do “Agente Laranja” (2,4-D + 2,4,5-T), utilizado como desfoliante e pulverizado nas selvas para mostrar os Vietnamitas escondidos. O nome “Agente Laranja” é por conta do rotulo dos galões do produto. Posteriormente estudos, conduzidos com veteranos de guerra do Vietnã, evidenciaram efeitos a saúde humana a um contaminante do processo químico de produção, o 2,3,7,8-tetracloro dibenzeno-*p*-dioxin (TCDD) ou Dioxina (ITHO, 2007). Essa substância é descrita como altamente cancerígena e foi alvo de vários estudos. McBride et al. (2011) conduziu um estudo na Nova Zelândia com veteranos de guerra do Vietnã onde os resultados encontraram associação a exposição dessas substâncias a cânceres. Outros estudos realizados com veteranos de guerra do Vietnã apontaram associação a risco de câncer urológico (HOENEMEYER, 2013) e câncer de próstata (ANSBAUGH, et al., 2013). Robin A. Bernhoft da Academia Americana de Medicina e Meio Ambiente afirma que “o 2,4-D é considerado a causa de todos os cânceres e defeitos genéticos nos filhos de ex combatentes americanos no Vietnã e de vietnamitas, causado pelo Agente Laranja” (TAVARES, 2013).

A **dioxina** (contaminante químico do 2,4-D) é o nome comum de dois grupos de hidrocarbonetos policíclicos halogenados, resultantes da atividade da indústria química, como dibenzo-para-dioxinas policloradas e dibenzofurans policlorados. A substância 2,3,7,8-tetraclorodibenzeno-*p*-dioxina (TCDD) é contaminante de síntese e de degradação encontrado no herbicida 2,4-D. Esse composto é altamente tóxico onde essa substância não é facilmente degradada no meio ambiente e por isso são persistentes.

Suas características lipofílicas facilitam a acumulação nas cadeias ecológicas e o depósito nos tecidos gordurosos animais, incluindo o homem. Estudos apontaram que a dioxina tem efeitos teratogênicos e carcinogênicos em roedores e que elevaram a mortalidade por diferentes tipos de câncer em uma população humana que foi acompanhada, depois de uma explosão de uma indústria química na Itália em 1976 (GRISOLIA, 2005).

Santiago e colaboradores (2004) elaboraram um quadro onde mostram os efeitos da **dioxina** na saúde humana (Quadro 1).

Quadro 1. Efeitos da Dioxina na saúde humana.

Sistema Afetado	Efeitos Observados
Sistema Imunológico	Imunossupressão; Alterações na diferenciação dos linfócitos T
Sistema Nervoso	Problemas cognitivos e de desenvolvimento psicomotor; Neurotoxicidade
Sistema Reprodutor	Endometriose e problemas de reprodução; Efeitos no desenvolvimento das características sexuais na puberdade
Sistema Endócrino	Disrupção de funções endócrinas
Geral	Aumento da incidência de diversos tipos de câncer

Fonte: Santiago e colaboradores, 2004

Também há outras variações do 2,4-D que podem ser ainda mais perigosas, como a forma conhecida 2,4-D éster butílico, que forma mini-gotículas que se dispersam com maior facilidade no ambiente, podendo se deslocar por grandes áreas e afetar diversas culturas.

A ANVISA, estabelece a quantidade de limite máximo de dioxina permitido em 0,01ppm (parte por milhão) em um quilo de 2,4-D. A ANVISA estabeleceu esta dosagem por ser altamente tóxica e prejudicial à saúde dos organismos biológicos. Porém, apesar de existir um valor estabelecido de dioxina de um quilo de 2,4-D levanta-se a seguinte pergunta: Quem analisa, avalia, controla e fiscaliza as quantidades de dioxina no 2,4-D no Brasil?

4 – Vias de exposição, distribuição e biotransformação do 2,4-D

A exposição ao 2,4-D pode ocorrer através das vias digestivas, respiratória e dérmica. Absorção é oral e rápida, por inalação e em menor extensão pela pele intacta. A meia-vida é estimada em 33h. Em superdosagem (avaliação de casos): 59 a 143h. Sua distribuição é rápida nos tecidos corporais (cérebro, fígado, músculos, rins, sangue, urina) e a eliminação é por excreção urinária, sob forma inalterada (73-75%), (ITHO, 2007).

A grande maioria dos modelos de avaliação de risco para determinação de agrotóxicos serve apenas para analisar a exposição a um princípio ativo ou produto formulado. Na prática as populações estão expostas a mistura de vários agrotóxicos e seus contaminantes químicos (dioxina, HCB, solventes e outros adjuvantes) cujos efeitos sinérgicos (ou de potencialização) são desconhecidos ou não são levados em consideração. Além da exposição mista as vias de penetração no organismo (oral, respiratória e dérmica) podem ocorrer simultaneamente. Estas misturas de substâncias não são consideradas nos estudos experimentais mesmo a partir da possibilidade de exposições por diferentes vias modificarem a toxicocinética do agrotóxico, podendo torná-lo ainda mais nocivo (CARNEIRO et al., 2012). Uma dessas misturas trata-se do agrotóxicode nome comercial *Tordon*® (Dow Agrosiences Industrial LTDA.) que é a mistura de dois agrotóxicos o 2,4-D mais Picloram, um dos mais utilizados no Brasil e Mato Grosso.

4.1 Identidade química e propriedades físico-químicas do Picloram

O Picloram tem como características físico-químicas:

Ingrediente ativo ou nome comum: PICLORAM (picloram)

Sinonímia: ATCP

Nº CAS: 1918-02-1

Nome químico: 4-amino-3,5,6-trichloropyridine-2-carboxylic acid

Fórmula bruta: C₆H₃Cl₃N₂O₂

Fórmula estrutural:

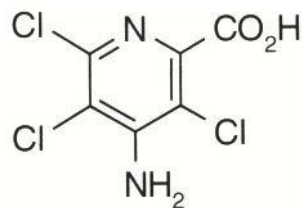


Figura 2. Fórmula estrutural do Picloram

Grupo químico: Ácido piridinocarboxílico

Classe: Herbicida

Classificação toxicológica: Classe I- Extremamente Tóxico.

Uso agrícola: autorizado conforme indicado.

Modalidade de emprego: aplicação em pós-emergência das plantas infestantes nas culturas de arroz, pastagens e trigo.

Aplicação em pré e pós-emergência das plantas infestantes na cultura da cana-de-açúcar (Quadro 2).

Quadro 2. Culturas, aplicação, Limites Máximo de Resíduos e intervalo de segurança para utilização do Picloram.

Culturas	Modalidade de Emprego (aplicação)	LMR (11G/Kg)	Intervalo de Segurança
Arroz	Pós-emergência	0,1	90 dias
Cana-de-Açúcar	Pré/ Pós-emergência	0,02	(1)
Pastagens	Pós-emergência	50,0	(2)
Trigo	Pós-emergência	0,1	80 dias

(1) Intervalo de segurança não determinado devido à modalidade de emprego.

(2) Intervalo de segurança não determinado.

OBS: os LMRs referem-se ao ácido-4-amino-3,5,6- triclora-picolínico

Fonte: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2002.

Contaminante(s) de importância toxicológica para o Ingrediente Ativo e seu limite máximo: Hexaclorobenzeno (HCB) = 50 ppm.

Segundo a Ficha de Informação Toxicológica da CETESB (2012) o HCB Fórmula química: C₆Cl₆ e número do CAS: 118-74-1. A principal fonte de exposição da população geral ao HCB é por consumo de alimentos contaminados. O HCB é caracterizado por meia-vida longa e alta capacidade para dissolver em lipídeos (lipofilicidade). O composto atravessa a placenta e é encontrado em feto, cordão

umbilical, fluido folicular e leite materno. A ingestão oral pode causar efeitos no sistema nervoso central como cefaléia, vômito e paralisia parcial das extremidades. A inalação pode irritar a garganta, nariz e pulmão. O HCB interfere na síntese do heme, da hemoglobina, que transporta o oxigênio. A exposição crônica ao composto provoca alterações no tamanho do fígado (Hepatomegalia) e no metabolismo das porfirinas, causando danos hepáticos que podem levar a uma doença conhecida como Porfíria Cutânea Tarda. A porfíria se identifica por um aumento de precursores do grupo heme, denominados porfirinas, no sangue, urina e fezes, produzindo coloração avermelhada na urina, úlceras na pele, alteração na pigmentação da pele, artrite e problemas no fígado, estômago e sistema nervoso.

Além dessas perturbações na saúde, a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) classifica o HCB como possível cancerígeno humano (Grupo 2B) e evidências suficientes de carcinogenicidade para animais.

A ANVISA, estabelece a quantidade de limite máximo de HCB permitido em 50ppm (parte por milhão) em um quilo de Picloram. A ANVISA estabeleceu esta dosagem por ser altamente tóxica e prejudicial à saúde dos organismos biológicos. Assim como a dioxina levanta-se a mesma pergunta: Quem analisa, avalia, controla e fiscaliza as quantidades de HCB do Picloram no Brasil?

Quando utilizado em conjunto, 2,4-D + Picloram, essas substâncias são apresentados como **Tordon®**, nome do produto comercial. Esse produto, segundo ANVISA, recebe o nível toxicológico Classe I (Extremamente tóxico) e Classificação Ambiental III (Perigoso ao Meio Ambiente), além de conter observação de ser extremamente irritante aos olhos.

Esses produtos quando comercializados apresentam definições sobre suas características químicas, definições de uso e aplicações. Além dessas informações, o Sistema de Agrotóxicos Fitossanitário (AGROFIT) faz menção sobre a resistência dos organismos a serem combatidos (“pragas”) de modo a recomendar a utilização de doses mais altas a cada nova aplicação foliar tratorizada. Essa recomendação demonstra insustentabilidade e ineficácia a longo prazo da utilização desses produtos, que demandam a cada nova aplicação doses maiores, contaminando a populações exposta e o ambiente.

5 - Avaliação toxicológica humana do 2,4-D

5.1 *Manifestações clínicas de Intoxicações agudas*

Os aspectos gerais das manifestações clínicas de intoxicação aguda segundo ITHO (2007):

No trato Gastro Intestinal ocorrem dor e queimação na boca, dor abdominal, vômitos e diarreia.

No Sistema Nervoso Central as manifestações clínicas se apresentam com fraqueza e espasmo muscular, miotonia, mialgia, ocorrendo logo após ingestão e progredindo para fraqueza muscular, confusão, cefaleia, tontura, fadiga, visão dupla, hiporreflexia, parestesias, neuropatia periférica.

No sistema cardio vascular, os sintomas são taquicardia, arritmia cardíaca, hipotensão, fibrilação muscular, vasodilatação;

Outras manifestações clínicas por ingestão são rabdomiólise, mioglobinúria, hipo/hipertermia, febre, acidose metabólica, dificuldade respiratória, taquipnéia, moderadas lesões hepáticas, renais. Os Casos graves são convulsões, rabdomiólise maciça, hipotensão intratável e coma. Função hepática e renal anormal e CK elevada são comumente vistas após ingestão maciça. Pode evoluir ao óbito em 24 horas.

Observação: Havendo destilado de petróleo na formulação pode ocorrer tosse, sufocamento e possível pneumonite química em 12-24 horas.

Manifestações clínicas dérmicas: eritema, irritação, extensas áreas expostas podem causar alterações sistêmicas, com fraqueza muscular, contrações musculares e inconsciência.

Manifestações clínicas oculares: eritema, irritação. Manifestações clínicas por inalação: dor, fraqueza e contrações musculares, inconsciência.

Além das manifestações clínicas da intoxicação aguda, a Organização Panamericana de Saúde (OPAS) classifica os efeitos e/ou sintomas agudos e crônicos ocasionados por herbicidas (Quadro 3). Além da OPAS outros estudo realizados no

mundo todo mostram associação do 2,4-D com malformações congênitas, carcinogênese e disrupção endócrina.

Quadro 3. Classificação e efeitos e/ou sintomas agudos e crônicos dos Herbicidas.

Classificação quanto à praga que controla	Classificação quanto ao grupo químico	Sintomas de intoxicação aguda	Sintomas de intoxicação crônica
Herbicidas	Dinitroferóis e pentaclorofenol	Dificuldade respiratória, hipertermia, convulsões	Cânceres (pentaclorofenol formação de dioxinas), cloroacnes
	Fenoxiacéticos	Perda de apetite, enjojo, vômitos, fasciculação muscular	Indução da produção de enzimas hepáticas, cânceres, teratogêneses
	Dipiridilos	Sangramento nasal, fraqueza, desmaios, conjuntivites	Lesões hepáticas, dermatites de contato, fibrose pulmonar

Fonte: OPAS, 1996

5.2 Estudos de intoxicação crônicas

Em estudo realizado no EUA em Minnesota, Montana, North Dakota e South Dakota conduzido por Schreinemacher (2003), realizado com nascidos com malformação congênita em 262 municípios agrícolas com alta produção de trigo, mostrou que a exposição ao 2,4-D aumentou malformações do sistema circulatório, respiratório e músculo esquelético e maior probabilidade de morte por malformação no sexo masculino.

Na fisiopatologia dos efeitos crônicos decorrente da exposição aos agrotóxicos estão envolvidos, além dos aspectos toxicológicos próprios de cada produto, as características da exposição tais como a intensidade, a duração e a interação com outros produtos químicos, com os quais pode haver potencialização da ação tóxica. O agrotóxico 2,4-D também é descrito na literatura como carcinogênico, ou seja, a exposição a essa substância pode causar câncer (RUISTEIN et al., 1984; MATOS et al., 2002; MILIGI et al., 2006). A maioria dos carcinógenos apresenta uma propriedade

em comum: são eletrofílicos altamente reativos que interagem com locais nucleofílicos na célula, sendo o DNA alvo de preferência (SANTOS et al., 2007)

Garry et al. (1996) identificaram que no oeste de Minnesota, região de produção de milho e soja, a taxa de malformações congênitas do sistemas circulatório e respiratório, musculoesquelético/tegumentar e urogenital aumentou em filhos de aplicadores de agrotóxicos como também na população geral residente nesta região. Entre os agrotóxicos analisados o clorofenoxiacético, 2,4-D apresentou maior frequência de malformação congênita. Outros autores descrevem os efeitos do 2,4-D como contribuindo para malformações congênitas (GOSSELIN et al.,1984; SMITH, 1991; STEVENS e SUMMER, 1991; BETHESDA, 1995).

No estudo realizado por Oliveira (2012), em oito municípios de Mato Grosso nos anos de 2000 a 2009, indicou que há associação entre a exposição de agrotóxicos e nascimento de crianças com malformação congênita. Dos agrotóxicos mais utilizados nos oito municípios desse estudo o 2,4-D está entre os 80 % do total de agrotóxicos utilizados nas lavouras do estado sendo considerado fator de relevância para malformações congênitas de recém-nascidos desses municípios. Uecker (2012) mostra que o agrotóxico 2,4-D, em seu estudo sobre exposição de agrotóxicos em Mato Grosso e ocorrência de malformações congênitas em crianças menores de cinco anos de idade, foi o quarto agrotóxico mais consumido com a média de 4.363.291 de litros anuais. Esse estudo aponta associação entre a exposição dos pais ao 2,4-D e outros agrotóxicos, no período periconcepcional e das mães no primeiro trimestre gestacional e nos três meses que antecederam a gravidez com o nascimento de crianças com malformações congênitas.

O sistema endócrino, que entre outros sistemas compõem o corpo humano, tem uma importante função de produção de determinados hormônios que desempenham a função de regulador de outros órgãos. O agrotóxico 2,4-D atua como disruptor endócrino (LARINI, 1999; MEYER et al, 1999; PATNAIK, 2002; WAISSMANN, 2002, MCKINLAY et al., 2008) que provocam disfunções hormonais alterando o sistema endócrino, mimetizando, inibindo ou bloqueando hormônios. Esses hormônios estão presentes em estágios de vida, como embriofetogênese, a puberdade, a gestação, e a lactação e são mais sensíveis aos efeitos desses desequilíbrios endócrinos (GRISOLIA, 2005).

Em relação ao efeito cancerígeno do agrotóxico 2,4-D, há vários estudos que relacionam o seu uso ao desenvolvimento de linfomas não-Hodgkin em seres humanos (HOAR et al., 1986; ZAHM et al., 1990; HARDELL & HERICKSON, 1981 e 1999; McDUFFIC et al., 1991, HARDELL, 2008).

6 - Avaliação toxicológica ambiental do 2,4-D

No processo de regulamentação de um agrotóxico, são necessários três órgãos reguladores (MAPA, ANVISA e IBAMA). O IBAMA faz a regulamentação ambiental baseada nos critérios da Portaria Normativa Nº 84 de 1996, que estabelece o potencial de periculosidade ambiental de agrotóxicos que é realizada a partir de dados físico-químicos (Biodegradabilidade e Bioconcentração) e dados de toxicidade a organismos não alvo de diversos níveis tróficos (algas, microcrustáceos, peixes, minhoca, aves e abelhas). Também leva em consideração a toxicidade a microrganismos de solo envolvidos nos processos de ciclagem de carbono e nitrogênio, toxicidade oral, dérmica e inalatória, irritação ocular e dérmica e metabolismo em mamíferos

Esses critérios geram um potencial de Periculosidade ambiental: Classe I (Produto Altamente Perigoso), Classe II (Produto Muito Perigoso), Classe III (Produto Perigoso) e Classe IV (Produto Pouco Perigoso).

Após estudos seguindo a Portaria Normativa Nº 84/ 1996 e critérios acima, o IBAMA classificou o 2,4-D como Classe III (Produto Perigoso) e persistente no meio Ambiente. Este produto também é altamente solúvel e por ser persistente ele se torna altamente móvel apresentando alto potencial de deslocamento podendo atingir principalmente águas subterrâneas e através do ar atingir quilômetros de distância.

O 2,4-D segundo esta classificação do IBAMA (Portaria Normativa Nº 84/ 1996) é perigoso para algas, microcrustáceos, peixes, minhoca, aves e abelhas.

Correia e Moreira (2010) realizaram estudos em laboratório de exposição dos agrotóxicos glifosato e 2,4-D em minhocas (*Eisenia foetida*). Os resultados mostram que houve 100% de mortalidade em poucas horas de exposição em minhocas expostas a solo tratado com 2,4-D, evidenciando toxicidade aguda nesses animais. Em outras concentrações o 2,4-D causou inchaço anormal em algumas partes do corpo das

minhocas. Em baixíssimas doses, o estudo mostrou que em 03 meses morreram 50% das minhocas e após mais um mês, morreram todas as minhocas. Cabe ressaltar que minhocas são importantes organismos que vivem no solo e contribuem na produção de húmus, melhorando a fertilidade do solo, aeração e contribuindo com alimentação de uma variedade de organismos incluindo pássaros, mamíferos, répteis, anfíbios, peixes insetos e microorganismos do solo.

O uso de agrotóxicos, em qualquer região do planeta, gera efeitos locais e regionais. Dependendo dos ecossistemas atingidos, tais efeitos provocam uma onda de reflexos que se alastra por todo o ecossistema regional e podem ser advindos de: aplicações aéreas, contaminação de águas, modificação da vegetação por herbicidas, modificação fisiológicas de insetos e aves, mortalidade de peixes, aves e mamíferos silvestres, eliminação de insetos polinizadores, desenvolvimentos de espécies resistentes a agrotóxicos (GRISOLIA, 2005).

As contaminações dos rios refletem na saúde da água inclusive de consumo humano. Estudos mostram contaminação de resíduos de vários tipos de agrotóxicos em 83% dos 12 poços de água potável (escolas e cidade) e contaminação com agrotóxicos de 56% das amostras de chuva (pátio das escolas) e de 25% das amostras de ar (pátios das escolas) monitoradas por 02 anos em Lucas do Rio Verde e Campo Verde (MOREIRA et al.2010; DOS SANTOS et al.2011; MOREIRA et al.2012).

Além da presença de agrotóxicos nos sistemas hídricos, também foram detectados a presença de resíduos de vários tipos de agrotóxicos em sedimentos de duas lagoas, semelhantes aos tipos de resíduos encontrados no sangue de sapos, sendo que a incidência de malformação congênita nestes animais foi quatro vezes maior do que na lagoa controle (MOREIRA et al.2010; MOREIRA et al.2012).

Para manter a alta produtividade agropecuária e por falhas no controle social e falhas na fiscalização pública, a população do “interior” de Mato Grosso convive com a poluição por agrotóxicos e são vítimas dos agravos à saúde, dos danos ambientais e da poluição da bacia do Amazonas (Rio Teles Pires), semelhante à poluição também constatada nos Rios da bacia do Pantanal por Miranda (2008) e Calheiros (2008).

7 – Aspectos regulatórios internacional do registro do 2,4-D

O órgão do governo australiano responsável pela autorização de agrotóxicos e produtos veterinários (*Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority – APVMA*) cancelou o registro dos herbicidas 2,4-D do tipo HVE (éster altamente volátil) por representarem risco ao ambiente (APVMA, 2013). Em maio desse ano o jornal *The New York Times* (2013), publicou uma matéria em que o Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA) decidiu submeter estudos mais rigorosos as sementes transgênicas resistentes ao herbicida 2,4-D, por entender o uso dessas sementes pode ter influencias na qualidade do ambiente.

8- Conclusão

9- Referências Bibliográficas

APVMA - Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority - Australian Government. 2,4-D review. Disponível em: http://www.apvma.gov.au/products/review/current/2_4_d.php Acessado em 10/09/2013

ANSBAUGH N, SHANNON J, MORI M, FARRIS PE, GARZOTTO M. Agent Orange as a risk factor for high-grade prostate cancer. *Cancer*,119(13):2399-404, 2013.

AUGUSTO, L. G. S.; CARNEIRO , F. F.; PIGNATI , W.; RIGOTTO , R. M.; FRIEDRIC H, K.; FARIA , N. M. X.; BÚRIGO , A. C.; FREITAS , V. M. T.; GUIDUCCI FILHO, E. Dossiê ABRASCO - Associação Brasileira de Saúde Coletiva – Um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde. Parte 2 - Agrotóxicos, Saúde, Ambiente e Sustentabilidade. Rio de Janeiro: ABRASCO, 2012.

BELO, M.S.S.P.; PIGNATI, W.; DORES, E.F.G.C.; MOREIRA, J.C.; PERES, F.. Uso de agrotóxicos na produção de soja do Estado do Mato Grosso: um estudo preliminar de riscos ocupacionais e ambientais. *Rev. bras. Saúde ocup.* v. 37, n. 125, p. 78-88. 2012

BETHESDA MD. As substâncias perigosas banco. E.U. National Library of Medicine. 1995.7-8.

BRASIL. ANVISA. Manual de Vigilância de Populações Expostas a Agrotóxicos. Brasília, Organização Pan-Americana da Saúde, 1997.

BRASIL. Lei nº 802, 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 Republica Federativa do Brasil, Brasília, DF, 12 de julho de 1989.

CARNEIRO, F. F.; PIGNATI, W.; RIGOTTO, R, M.; AUGUSTO, L. G. S.; RIZZOLO, A.; FARIA, N. M. X.; ALEXANDRE, V. P.; FRIEDRICH, K.; MELLO, M. S. C. Dossiê ABRASCO - Associação Brasileira de Saúde Coletiva – Um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde. Parte 1 - Agrotóxicos, Segurança Alimentar e Nutricional e Saúde. Rio de Janeiro: ABRASCO, 2012.

CETESB – Divisão de Toxicologia, Genotoxicidade e Microbiologia Ambiental. Ficha de Informação Toxicológica: Hexaclorobenzeno. 2012. Disponível em: <http://www.cetesb.sp.gov.br/userfiles/file/laboratorios/fit/Hexaclorobenzeno.pdf>

CORREIA FV, MOREIRA JC. Effects of Glyphosate and 2,4-D on Earthworms (*Eisenia foetida*) in Laboratory Tests. Bull Environ Contam Toxicol, 2010, 85:264–268

CUNHA, M.L.O.N. Mortalidade por Câncer e a Utilização de Pesticidas no Estado de Mato Grosso no Período de 1998 a 2006. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Mato Grosso, Instituto de Saúde Coletiva, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Cuiabá-MT. 2010

CURVO, HRM; PIGNATI WA; PIGNATTI, MG. Morbi mortalidade por câncer infantojuvenil associada ao uso agrícola de agrotóxicos no Estado de MT- Brasil. Rio de Janeiro, Cadernos de Saúde Coletiva, 21(1): 10-17, 2013.

DOS SANTOS LL, LOURENCETTI C, PINTO A, PIGNATI WA, DORES E. Validation and application of na analytical method for determining pesticide in the gás

phase of ambient air. *Journal of Environmental Science and Health. Part B.* 2011; 46:150-62.

EXTOXNET Pesticide Management Program, Cornell University, US, 1994. Disponível em: <http://pmep.cce.cornell.edu/profiles/extoxnet/24d-captan/24d-ext.html>. Acesso em 10 set. 2013.

FÁVERO, KAS. Pulverizações de agrotóxicos nas lavouras de Lucas do Rio Verde e os agravos respiratórios em crianças menores de 05 anos de idade no período de 2004 a 2009. [Dissertação de Mestrado], Cuiabá: UFMT/ISC, 2011.

GARRY, VF, HARKINS ME, ERICKSON LL, Birth defects, season of conception, and sex of children Born to pesticide applicators living in Red River Valley of Minnesota, USA, *Environmental Health Perspectives.* 2002;110:441-49.

GOSELIN RE, SMITH RP, HODGE HC. *Toxicologia clínica de produtos comerciais.* MD. 1984: 7-26

GRISOLIA CK. *Agrotóxicos: mutações, reprodução e câncer: Universidade de Brasília:* 2005, p.392.

HARDELL, L. & ERIKSSON, M., et al. Malignant lymphoma and exposure to chemicals especially organic solvents, chlorophenols and phenoxy acids: A case-control study. *Br J Cancer* 43:169-176. 1981.

HARDELL, L. & ERIKSSON, M. A case-control study of non-Hodgkin lymphoma and exposure to pesticides. *Cancer* 85:1353-1360., 1999.

HARDELL, L. Pesticides, soft-tissue sarcoma and non-Hodgkin lymphoma: historical aspects on the precautionary principle in cancer prevention. *Acta Oncologia*, London, v. 47, n.3, p. 347-354, 2008.

HOAR SK, BLAIR A, HOLMES FF, ET AL: Agricultural herbicide use and risk of lymphoma and soft-tissue sarcoma. *JAMA* 256:1141-1147, 1986.

HOENEMEYER LA. Urologic cancer risks for veterans exposed to Agent Orange. *Urol Nurs.* 33(2): 87-90, 99. 2013

IBGE. Brasil, série histórica de área plantada e produção agrícola; safras 1998 a 2010. Disponível em <<http://www.sidra.ibge.gov.br>>. Acessado em mar. 2011.

INDEA. Instituto de Defesa Agropecuária de Mato Grosso. Relatório de consumo de agrotóxicos em Mato Grosso, 2005 a 2010. Banco eletrônico. Cuiabá: INDEA-MT; 2011.

ITHO SF. Herbicidas- Clorofenoxiacéticos *In: Rotina no atendimento do intoxicado*. 3ª Ed. Vitória, 2007. 472p.

LARINI L. Toxicologia dos praguicidas. São Paulo: Manole, 1999, 230 p.

MACHADO, P. Um avião contorna o pé de jatobá e a nuvem de agrotóxico pousa na cidade. MS/ANVISA, 2008.

MATOS GB, SANTANA OAM, NOBRE LCC. Intoxicação por agrotóxico. *In: Centro de Estudos da Saúde do Trabalhador. Superintendência de Vigilância e Proteção da Saúde. Secretaria Saúde do Estado. Manual de normas e procedimentos técnicos para vigilância da saúde do trabalhador*. Salvador (BA): CESAT/ SESAB. 2002: 249-80.

MCBRIDE D, COX B, BROUGHTON J, TONG D. The mortality and cancer experience of New Zealand Vietnam war veterans: a cohort study. *BMJ Open* 3(9):e003379, 2013.

McDUFFIC, H.H., Pahwa P, McLaughlin JR, Spinelli JJ, Fincham S, Dosman JA, Robson D, Skinnider LF, Choi NW (2001). Non-Hodgkin's lymphoma and specific pesticide exposures in men: Cross-Canada study of pesticides and health. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 10(11):1155-63.

MCKINLAY R, PLANT JA, BELL JNB, Voulvoulis N. Endocrine disrupting pesticides: implications for risk assessment. *Environ. Int.* 2008; 34(2):168-183.

MEYER A, Sarcinelli P N. Moreira JC. Estarão alguns grupos populacionais brasileiros sujeitos à ação de disruptores endócrinos? *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro: 15 (4):845-850, out-dez, 1999.

MILIGI L, COSTANTINI AS, VERALDI A, BENVENUTI A; WILL, VINEIS P. Cancer and pesticides: an overview and some results of the Italian multicenter case-

control study on hematology and lymphoproliferative malignancies. Ann NY. Acad Sci. 2006; 1076: 366-77.

MIRANDA K; CUNHA MLF; DORES EF; CALHEIROS DF; Pesticide residues in river sediments from the Pantanal Wetland, Brazil; Journal of Environmental Science and Health, B (2008) 43, 717-722.

MOREIRA, J.C.; PERES, F.; SIMÕES, A.C.; PIGNATI, W.A.; DORES, E.C.; VIEIRA, S.N.; STRÜSSMANN, C.; MOTT, T. Contaminação de águas superficiais e de chuva por agrotóxicos em uma região do estado do Mato Grosso. Ciênc. Saúde coletiva. v. 17, n. 6, 2012.

MOREIRA JC; PERES F; PIGNATI WA; DORES EC. Avaliação do risco à saúde humana decorrente do uso de agrotóxicos na agricultura e pecuária na região Centro Oeste. Brasília: Relatório de Pesquisa CNPq 555193/2006-3, 2010.

OLIVEIRA NP. Malformações congênitas e o uso de agrotóxicos em municípios de Mato Grosso, 2000 a 2009. [Dissertação de Mestrado]. Cuiabá, UFMT/ISC, 2012..

OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde. Manual de vigilância da saúde de populações expostas a agrotóxicos. Brasília: Ministério da Saúde; 1996.

PALMA, D. C. A. Agrotóxicos em leite humano de mães residentes em Lucas do Rio Verde - MT. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Mato Grosso, Instituto de Saúde Coletiva, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Cuiabá-MT, 2011.

PATNAIK P. Guia geral: propriedades nocivas das substâncias químicas. Belo Horizonte: Ergo, v. 1,2002, 546 p.

PIGNATI, WA; MACHADO, JMH. O agronegócio e seus impactos na saúde dos trabalhadores e da população de MT. In: Gomez (Org.). Saúde do trabalhador na sociedade brasileira contemporânea. RJ: Fiocruz; 2011; p 245-272

PIGNATI, WA; MACHADO, JMH; CABRAL, J F. Acidente rural ampliado: o caso das "chuvas" de agrotóxicos sobre a cidade de Lucas do Rio Verde. Ciência & Saúde Coletiva, v. 12(1), 2007, p. 105-114.

SANTIAGO JR., W., CANIZARES, E.M.P.N., RODRIGUES, M.L.K, Avaliação preliminar do risco à saúde humana associado ao “background” de dioxinas e furanos no Brasil, I Congresso Interamericano de Saúde Ambiental, Porto Alegre, 2004

SANTOS, V. M. R; DONNICI, C. L.; DACOSTA, J. B. N.; CAIXEIRO, J. M. R. Compostos organofosforados pentavalentes: histórico, métodos sintéticos de Preparação e aplicações como inseticidas e agentes antitumorais. Quim. Nova, v. 30, n. 1, p.159-170, 2007.

SCHREINEMACHERS DM. Birth Malformation and other adverse perinatal outcomes in four U.S. Wheat-Producing States. Environmental Health Perspectives. 2003:111: 1259-1264.

SINDAG – Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Defesa Agrícola. Vandas de pesticidas por estados brasileiros, 2011. Disponível em HTTP: //www.sindag.com.br

SMITH AG. Chlorinated Hydrocarbon Insecticides. In: Handbook od Pesticide Toxicology. Hayes WJ, Jr.and Laws, ER, Jr Eds. Academic Press. 1991: 6-3

STEVENS, JT e SUMMER, DD. Herbicides. In: Handbook od Pesticide Toxicology. Hayes WJ, Jr.and Laws, ER, Jr Eds. Academic Press. 1991: 7-2

TAVARES JB. Nova geração de transgênicos pode deixar lavouras brasileiras mais tóxicas. Disponível em: <http://dw.de/p/19h3p> Acessado em 10/09/2013

THE NEW YORK TIMES. “Environmental Review to Delay Two Engineered Crops”. Publicado em: 10/05/2013; Disponível em: http://www.nytimes.com/2013/05/11/business/energy-environment/environmental-review-to-delay-two-engineered-crops.html?_r=0. Acessado em 10/09/2013

RUBINSTEIN C, JONE C, TROSKO JE, CHANG CC. Inhibition of intercellular communication in cultures of Chinese hamster V79 cells by 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid. Fundam Appl Toxicol, 1984; 4: 731-739.

UECKER, M.E. Exposição aos agrotóxicos em Mato Grosso e ocorrência de malformações congênitas em crianças menores de cinco anos de idade atendidas em Hospitais de Cuiabá: estudo caso-controlado. Dissertação (mestrado) – Universidade

Federal de Mato Grosso, Instituto de Saúde Coletiva, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Cuiabá-MT. 2012.

WAISSMANN W. Health surveillance and endocrine disruptors. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro: v.18, n.2, mar./abr. 2002.

ZAHM, SH, Weisenburger DD, Babbit PA, Saal RC, Vaught JB, Cantor KP, Blair A. A case-control study of non-Hodgkin's lymphoma and the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) in Eastern Nebraska. *Epidemiology* 1, 1990. p.349–356.