

# **IMPACTOS DO HERBICIDA À BASE DE GLIFOSATO NO SISTEMA REPRODUTOR E ENDÓCRINO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA<sup>1</sup>**

**Rafaela Quintana Probst<sup>2</sup>, Pauline Brendler Goettems Fiorin<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Pesquisa Institucional desenvolvida no Grupo de Pesquisa em Fisiologia (GPeF) da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUÍ)

<sup>2</sup> Acadêmica do Curso de Graduação em Biomedicina UNIJUÍ, bolsista PIBIC/UNIJUÍ rafaela.probst@sou.unijui.edu.br - Ijuí/RS/Brasil

<sup>3</sup> Docente do Departamento de Ciências da Vida - UNIJUÍ, pauline.goettems@sou.unijui.edu.br - Ijuí/RS/Brasil

## **RESUMO**

O aumento da produtividade agrícola provocou o uso extensivo de agrotóxicos, os quais em sua grande maioria apresentam propriedades tóxicas altamente prejudiciais ao meio ambiente e à saúde humana. O herbicida glifosato é altamente utilizado por trabalhadores de modo ocupacional, sendo considerado muitas vezes inócuo. No entanto, estudos recentes relacionam o glifosato a efeitos nocivos no sistema reprodutivo e endócrino. Diante disso, o objetivo desta revisão sistemática é contextualizar os efeitos tóxicos do herbicida à base de glifosato nos sistema reprodutor e endócrino. A metodologia foi baseada em pesquisas e dados sobre o tema em questão, no qual foram explorados artigos científicos, dissertações e monografias. Resultados de estudos experimentais e epidemiológicos destacam que o glifosato pode ser considerado como um disruptor endócrino e afetar a capacidade reprodutiva, provocando alterações na puberdade, níveis de hormônios sexuais e danos genéticos. Existem dados que de fato sugerem a toxicidade do herbicida glifosato, mas carece de mais estudos, principalmente em humanos.

## **INTRODUÇÃO**

O uso de agrotóxicos vem crescendo com o passar dos anos, devido ao benefício para a produção de alimentos, principalmente por aumentar a produtividade agrícola.

Os agrotóxicos foram desenvolvidos para interferir em processos biológicos naturais, portanto, em sua grande maioria, apresentam propriedades tóxicas altamente prejudiciais ao meio ambiente e à saúde humana (CEQUINEL & RODRIGO, 2018). A utilização de agrotóxicos é mundial, entretanto, o Brasil é o país com maior consumo destes produtos (BRITO & YADA, 2018), o que leva também a alta incidência de intoxicação por agrotóxicos em nosso país.

No período de 2007 a 2014 a incidência de intoxicação por agrotóxicos no Brasil foi de

87% de casos notificados, sendo associados a problemas agudos, subagudos e crônicos (STACHIW, 2019). Sendo a intoxicação crônica é mais difícil de ser associada ao uso de agrotóxicos devido ao tempo elevado para apresentação dos sintomas.

Os agrotóxicos com princípio ativo glifosato são os mais comercializados, utilizados para combater as ervas daninhas nas plantações, sendo quimicamente considerado como um herbicida não-seletivo, ou seja, extermina a maioria das plantas atingidas (BRITO & YADA, 2018). Porém, o aparecimento de ervas daninhas mais resistentes aos efeitos deste herbicida tem feito com que os agricultores utilizem doses mais elevadas e apliquem o herbicida glifosato com maior frequência (AZIZ, 2020). O que pode acarretar nas altas taxas de intoxicação, uma vez que, segundo Brito & Yada (2018), a repetição de exposição, o tempo de exposição, concentração do composto e o modo de administração do produto, influenciam a sua toxicidade.

O aumento da taxa de intoxicação procede da hipótese de que o herbicida à base de glifosato é inofensivo aos mamíferos devido a ausência da enzima 5-enolpiruvilchiquimato-3-fosfato sintase (EPSPS), que detém a sintetização de aminoácidos aromáticos em plantas, entretanto acaba inibindo processos metabólicos das bactérias do trato gastrointestinal, levando ao desenvolvimento de doenças devido a interrupção da síntese de substâncias que essas bactérias fornecem ao hospedeiro (THIESEN, 2017). Além da busca pela alta produtividade, que gera consumo excessivo, aplicabilidade descontrolada e negligência com possíveis riscos à saúde humana e animal.

O glifosato é apontado como causador de doenças neurodegenerativas, induz efeitos cardiovasculares e hepáticos, cancerígeno, e provoca distúrbios reprodutivos e infertilidade (STACHIW, 2019; TELEKEN, 2018).

Estudos destacam que os efeitos relacionados ao sistema reprodutivo do glifosato se apresentam como redução da quantidade de espermatozoides ou anomalias e problemas durante a gravidez (TELEKEN, 2018; PAPARELLA et al., 2017). No sistema endócrino, o glifosato tem potencial para ser classificado como desregulador endócrino químico (DEQ), causando alterações fisiológicas permanentes, podendo levar ao desenvolvimento de inúmeras doenças (TELEKEN, 2018).

Ambos sistemas apresentam relações para o funcionamento adequado do organismo, no que se refere à metabolismo e reprodução, portanto esse estudo tem como objetivo contextualizar os efeitos tóxicos do herbicida à base de glifosato no sistema reprodutor e endócrino.

## **METODOLOGIA**

Este estudo se baseia em uma revisão sistemática, para tal foram considerados elegíveis para esta revisão publicações com delineamento experimental *in-vivo* realizado em animais ou estudos epidemiológicos em humanos, com texto completo, no formato de artigo científico, monografias e/ou dissertações, nos idiomas português, inglês e espanhol, que apresentem os efeitos da associação entre exposição ao herbicida glifosato nos sistema endócrino e reprodutivo, e estudos que abordavam o tema “efeito dos agrotóxicos e/ou herbicida glifosato na saúde”. Não se determinou limites para o tempo de publicação. Os critérios de exclusão foram publicações que abordavam outro tema que não o de interesse deste trabalho, exposição de outra classe de agrotóxicos, a falta de exposição ocupacional ou experimental, além de estudos repetidos.

As palavras chaves utilizadas para a busca de publicações foram glifosato e sistema reprodutivo, glifosato e disrupção endócrina, toxicidade herbicida glifosato, agrotóxicos e efeitos na saúde humana.

As buscas foram realizadas no período de 15 de março 2021 a 22 de março 2021 em duas bases de dados bibliográficas - Public Medline (PubMed) e Scientific Eletronic Library Online (Scielo), também foi utilizado o Google Scholar (Google Acadêmico) facilitando a pesquisa em uma base de dados, foi optado pela busca de termos livres, sem o uso de descritores. Com essa estratégia, houve uma recuperação de um número maior de referências, garantindo a detecção de trabalhos publicados dentro dos critérios pré-estabelecidos.

A triagem inicial de seleção dos estudos seguia-se pela leitura do título e resumo detalhadamente, para assim passar para o texto completo. Após a leitura do texto, as publicações elegíveis foram selecionadas e identificadas na ferramenta de planilhas do google como uma forma de fichamento, na qual retratava o título do estudo, nome dos autores, ano e local de publicação e os principais resultados da pesquisa, expondo as variáveis requeridas para análise desta revisão.

## RESULTADOS

Após o processo de análise, foram selecionados 16 estudos atendendo aos critérios de inclusão, sendo uma monografia, sete dissertações de mestrado, e oitos artigos científicos, que abordavam o tema glifosato, sistema endócrino e sistema reprodutivo.

Estudo de Thiesen (2017) relata em sua publicação que o modelo de desenvolvimento da agricultura adotado no Brasil, é baseado no agronegócio em grandes extensões de terra, tornando assim o agrotóxico extremamente relevante na economia. Porém, os agricultores não têm grande percepção dos estragos provocados na saúde humana ao utilizar

agrotóxicos em grande escala. O que corrobora os resultados do estudo de Stachiw (2019), que realizou um estudo de campo com quarenta trabalhadores rurais, os quais demonstraram um nível de conhecimento insatisfatório em relação ao uso e risco toxicológico de agrotóxicos, sendo muitos sintomas negligenciados ou então não admitidos, relacionados à intoxicação.

Brito & Yada (2018) destacam que o glifosato possui propriedades diferentes de outros herbicidas, assim tornando-se muito ampla sua utilização. Devido a isso, seu impacto ambiental e na saúde humana é a longo prazo, sendo os sintomas agudos apenas uma pequena parte do envenenamento, sendo que, o grande problema se apresenta em doenças crônicas, que muitas vezes não são interpretadas como sintomas de exposições cumulativas aos herbicidas. Neste sentido, Romano et al. (2009) expõe que produtos químicos como o glifosato podem causar disfunções específicas em exposições prolongadas sem que haja prejuízo ao funcionamento geral do organismo, como por exemplo problemas reprodutivos devido a interferência que o glifosato tem sobre o eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal do sistema endócrino. E Coelho (2017) aponta que apesar do glifosato não estar incluído na lista de químicos disruptores endócrinos, o mesmo está ligado a vários fatores que levam a disrupções endócrinas.

Alguns efeitos ocasionado pela exposição ao glifosato foram descritos por Teleken (2018) ao analisar a repercussão da exposição crônica ao glifosato na prole masculina de camundongos por 150 dias, no qual se evidenciou atraso no início da puberdade, diminuição do número de espermatozóides na cauda do epidídimo, e aumento do LH e da testosterona intratesticular. Romano et. al (2008) obteve resultados semelhantes, com alteração de testosterona sérica, porém, com manutenção das concentrações de estradiol e corticosterona em ratos wistar, por um tempo de pesquisa inferior, considerado exposição subcrônica (53 dias).

Santos (2011) investigou o efeito do herbicida na prole masculina de ratas Wistar durante o período “crítico” da diferenciação sexual hipotalâmica, e observou, assim como já descrito anteriormente, que o glifosato interfere no início da puberdade, porém neste estudo este início se apresentou de forma mais precoce, ainda evidenciando, acúmulo espermático na cabeça+corpo do epidídimo e aumento da testosterona sérica e do LH, com aumento também de estradiol.

Cavalli (2013) destaca o estresse oxidativo gerado pela exposição aguda ao glifosato, ativando múltiplas vias de resposta ao estresse celular, culmina na morte de células testiculares de ratos wistar pré-púberes. Assim como Nezzi (2015) aborda o estresse celular, através do aumento de HSP70 e a presença de proteínas envolvidas na indução da apoptose

celular. Paparella e colaboradores (2017) também descreve sobre o risco da infertilidade, expondo que agrotóxicos são capazes de induzir mutações hereditárias no genoma de células germinativas, assim como o aumento da fragmentação do DNA, presença de membrana disfuncional nas células e alterações na morfologia, mobilidade e concentração do esperma.

O herbicida glifosato pode atingir humanos e animais de diferentes formas, uma delas é a exposição propriamente dita, e a outra via comum, seria por meio de alimentos contaminados com o herbicida ou com resíduos do mesmo. Séralini e colaboradores (2012) avaliaram o efeito do glifosato na alimentação de ração à base de milho geneticamente modificado de ratos albinos, por dois anos, ou seja, exposição crônica. Os resultados destacam que a taxa de mortalidade de fêmeas expostas é de 2 a 3 vezes maior que a do grupo controle, ocorrendo desenvolvimento de grandes tumores mamários, assim como os machos expostos também tiveram o nível de morte mais elevado e o surgimento de tumores palpáveis. Ao comparar a mortalidade entre os sexos, é possível considerar que as fêmeas são mais sensíveis aos efeitos do glifosato do que os machos. O autor concluiu que estes resultados estão envolvidos em fatores hormonais, pois o equilíbrio hormonal sexual dos animais foi modificado pelo tratamento do herbicida. Sua explicação está em base que a presença de tumores mamários nas fêmeas são dependentes de estrogênio, pois o glifosato comercial (Roundup) além de ter ação na enzima aromatase sintetizadora de estrogênio, também interfere nos receptores de estrogênio e androgênio nas células, assim ocorrendo mecanismo de ação hormônio dependente que pode ser potencializado por disfunção hipofisária, que é aumentada em fêmeas tratadas.

A maioria dos estudos selecionados para análise são desenvolvidos em roedores, visto que, as publicações relacionando humanos são mais restritas. Foram elencadas três publicações que relatam de forma mais específica alterações no organismo humano ou em amostras biológicas de humanos. Camiccia (2019) buscou dados sobre o aleitamento materno de mães expostas ocupacionalmente ao glifosato, encontrou nas 67 amostras de leite a presença de glifosato, em valores médios de 1,45 ppb, sendo que 6% das mães relataram casos de envenenamento, 52% utilizam agrotóxico domiciliar, 72% residem próximo a lavouras e 60% possuem hortas em casa. Estes resultados sugerem a possibilidade de contaminação por glifosato de forma indireta, por meio de alimentos, água e ar contaminados. Costa e colaboradores (2021) detiveram-se a pesquisa epidemiológica de intoxicação crônica de indivíduos expostos ao glifosato, por meio de análises laboratoriais e manifestações clínicas, a amostra foi composta por 162 residentes rurais sendo 63% homens, nos exames laboratoriais foi diagnosticado alterações bioquímicas, como colesterol, glicemia, triglicerídeos e uréia, assim como os marcadores hepáticos, também foi avaliado a atividade da acetilcolinesterase, que apresentou-se reduzida. Com destaque

para a falta de uso de equipamentos de proteção pelos trabalhadores, e a principal maneira de aplicação do herbicida por meio de bomba costal, sendo citado como um fator adicional a exposição, seguido por tratores sem cabines, que é inseguro para os aplicadores. Maya (2019) determinou por meio de uma revisão sistemática a qualidade seminal de homens após a exposição ao glifosato, e traz em sua discussão que o glifosato afeta negativamente a mobilidade e algumas características funcionais do espermatozóide, por meio da diminuição da atividade mitocondrial e aumento de danos ao DNA.

As informações em ensaios humanos são muito escassas, principalmente abordando questões reprodutivas e endócrinas, devido a isso se faz necessárias mais pesquisas, como Aziz (2020) aborda em seu estudo, de que, a evidência de toxicidade em estudos humanos ainda é limitada, assim não sendo possível colaborar com as entidades reguladoras, tornando as medidas de uso e manejo do glifosato mais segura principalmente aos trabalhadores ocupacionais.

## **DISCUSSÃO**

Os resultados dessa revisão evidenciaram os efeitos nocivos da exposição do glifosato nos sistemas reprodutivo e endócrino, principalmente por estudos experimentais em roedores. De alguma forma o glifosato ou seus metabólitos promoveram alterações principalmente no tempo de início da puberdade, em níveis de hormônios sexuais e na capacidade de reprodução, com exposição em média de 20 a 50 dias.

Entre as manifestações crônicas apontadas pela exposição ao glifosato, está a disrupção endócrina e o risco da capacidade reprodutiva. Algumas publicações analisadas realizaram a pesquisa em proles de animais, ocorrendo exposição materna ao glifosato, nas quais, o herbicida não apresentou efeito tóxico às mães durante a gestação e lactação, mas produziu efeitos nocivos de ordem reprodutiva e endócrina na prole de machos. Segundo Coelho (2017), estudos laboratoriais mostram que concentrações de glifosato, mesmo abaixo daquelas permitidas e usadas na agricultura, apresentam efeito anti-androgênico, anti-estrogênico, disrupção da enzima aromatase e dano ao nível DNA.

Os efeitos do glifosato sobre o sistema reprodutor são mediados pela inibição da enzima aromatase, que é importante para a conversão de testosterona em estradiol durante o processo de masculinização, essa inibição foi observada em células placentárias e embrionárias (SANTOS, 2011; TELEKEN, 2018). A privação estrogênica causa várias consequências na morfologia dos túbulos seminíferos, provocando a diminuição da espermatogênese, mesmo não sendo observadas alterações nas secreções de gonadotrofinas ou andrógenos (ROMANO et al., 2009).

O efeito anti-androgênico fetal em machos provoca a masculinização incompleta que será percebida na puberdade e na vida adulta, causando anomalias na fertilidade e comportamento sexual (TELEKEN, 2018). O início da puberdade depende de sequências maturacionais que são iniciadas no eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal, com secreção do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) estimulando a secreção das gonadotrofinas hipofisárias (LH e FSH), e essas atuando sobre as gônadas estimulando a produção de hormônios sexuais e de gametas, sendo a testosterona o andrógeno mais sintetizado pelos testículos (ROMANO et al., 2009). Diante disso, os estudos analisados relataram que o glifosato apresenta efeito a nível hipotalâmico, e assim, pode desencadear uma cascata de fatores, dentre os quais, não promover a estimulação de produção de hormônios e consequentemente gerar atraso da puberdade e riscos para infertilidade. No entanto, nos resultados encontrados se apresenta uma incógnita em relação ao início da puberdade, alguns estudos relatam que a mesma irá ocorrer de forma mais precoce e outros de forma mais tardia. Pode-se elencar fatores associados à concentração e tempo de exposição ao glifosato, que foram diferentes nos estudos, mas, mesmo assim, é preciso avaliações mais aprofundadas e, também, estudos em humanos.

Os danos a níveis de DNA estão envolvidos na alta exposição paterna a produtos químicos e assim produzindo mutações hereditárias na prole. A desregulação do genoma paterno pode ser responsável pela expressão alterada de genes envolvidos no desenvolvimento embrionário (PAPARELLA et al., 2017). Pesticidas e herbicidas têm sido associados a efeitos adversos na função reprodutiva masculina, os principais parâmetros de disfunção são a qualidade do esperma, alterações hormonais e danos ao DNA. Se faz necessárias mais pesquisas aprofundadas nessa questão genética para se ter melhor entendimento dos mecanismos envolvidos, no entanto vale salientar a atenção de exposição masculina a produtos tóxicos.

Com a contaminação ambiental e alimentar com herbicidas, a preocupação com riscos tóxicos vem crescendo, por meio das publicações dos resultados de pesquisas experimentais, que evidenciam a relação dos agrotóxicos com a saúde. Neste caso, com destaque ao herbicida glifosato atuando de forma prejudicial no sistema reprodutor e endócrino.

## **CONCLUSÃO**

Conclui-se que, apesar dos resultados experimentais e epidemiológicos, que apontam para o efeito prejudicial do herbicida glifosato, a evidência em estudos humanos ainda é limitada. Existem dados que, de fato, sugerem a toxicidade deste herbicida em animais, e que também pode ser extrapolado para humanos, mas carece de aprofundamento, estudos mais

rigorosos, e de longo prazo, especificamente na área de reprodução e endocrinologia, que poderão contribuir para uma avaliação mais ampla, inclusive na prole e descendentes.

**Palavras-chave:** Agrotóxicos; Toxicologia; Desregulador endócrino químico; Exposição ocupacional.

#### **REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA**

**AZIZ, Z, A.** Efeitos tóxicos do glifosato. Dissertação (Mestrado integrado em Ciências Farmacêutica). Instituto Universitário de Egaz Moniz, 2020.

**BRITO, M, A; YADA, M, M.** Impactos do Herbicida Glifosato na Saúde Humana: riscos provenientes da exposição e consumo residual. V Simpósio de Tecnologia da Faculdade de Tecnologia de Taquaritinga. São Paulo, 2018.

**CAMICCIA, M.** Perfil do aleitamento materno e contaminação por glifosato em lactantes do município de Francisco Beltrão-PR. Dissertação (Programa de Pós-graduação Stricto Sensu em Ciências Aplicadas à Saúde). Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Francisco Beltrão, 2019

**CAVALLI, V, L, L, O.** Alterações bioquímicas induzidas pelo herbicida glifosato-roundup sobre as células testiculares de ratos pré-púberes. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Bioquímica). Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2013.

**CEQUINEL, J, C. RODRIGO, L, C, P.** Intoxicações agudas por agrotóxicos, atendimento inicial do paciente intoxicado. Material Técnico da Secretaria de Saúde do Paraná, 2018. Disponível em: <[https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos\\_restritos/files/documento/2020-04/intoxicacoesagudasagrototoxicos2018.pdf](https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2020-04/intoxicacoesagudasagrototoxicos2018.pdf)> Acesso em 17 mar, 2021.

**COELHO, M, C, R, S.** Glifosato, saúde e ambiente - uma revisão. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina). Universidade do Porto, Porto, 2017.

**COSTA, L, F; BORBA, B, G; SANTOS, M, D et al.** Association of clinical and laboratory data of rural area residents to chronic exposure to glyphosat. Research, Society and Development, v. 10, 2021.

**NEZZI, L.** Efeito do herbicida glifosato sobre as células somáticas e germinativas de

testículo de peixe *Danio rerio*. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e do Desenvolvimento). Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2015.

MAYA, W, C. El glifosato afecta negativamente a los espermatozoides humanos: evidencia in vitro. Review Article, 2019.

PAPARELLA, C; PAVESI, A; PROVENZAL, O; et al. Infertilidad masculina. Exposición laboral a factores ambientales y su efecto sobre la calidad seminal. Rev. urug. med. interna, Setembro, 2017.

ROMANO, R, M; ROMANO, M, A. MOURA, M, O; OLIVEIRA, C, A. Exposição ao glifosato Roundup causa atraso no início da puberdade em ratos machos. Braz. J. vet. Res. anim. Sci., São Paulo, v. 45, 2008.

ROMANO, R, M; ROMANO, M, A; OLIVEIRA, C, A. Glifosato como desregulador endócrino químico. *Ambiência - Revista do Setor de Ciências Agrárias e Ambientais*, v.5, Maio, 2009.

SANTOS, L, D. Efeitos da exposição perinatal ao herbicida glifosato-roundup na diferenciação sexual e endocrinologia reprodutiva. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas). Universidade Estadual do Centro-Oeste, Guarapuava, 2011.

SÉRALINI, G, E; CLAIR, E; MESNAGE, R; et al. Long term toxicity of a Roundup herbicide and a Roundup-tolerant genetically modified maize. [Food and Chemical Toxicology](#), v.50. Novembro, 2012.

STACHIW, R, T, S. Percepção de trabalhadores rurais quanto aos efeitos toxicológicos do uso e exposição a agrotóxicos. *Nature and Conservation* , v.12, n.2, 2019. Disponível em: <<http://doi.org/10.6008/CBPC2318-2881.2019.002.0002>> Acesso em 17 mar, 2021.

TELEKEN, J, L. Efeito da exposição materna pré e pós-natal ao glifosato no sistema reprodutor da prole de camundongos machos. Dissertação (Programa de pós-graduação em Biociência e Saúde - Mestrado). Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, 2018.

THIESEN, E. Glifosato: um enfoque sobre a exposição ocupacional. Monografia (Curso de Especialização em Engenharia de Segurança do Trabalho). Universidade do Sul de Santa Catarina, Tubarão, 2017.