

**Evento:** XXX Jornada de Pesquisa ▾

## **EXPOSIÇÃO AO GLIFOSATO COMO FATOR DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA<sup>1</sup>**

**William Possamai Teles<sup>2</sup>, Luã Henrique Urrutigaray<sup>3</sup>**<sup>1</sup> Trabalho desenvolvido por acadêmicos da área da saúde da UNIJUÍ.<sup>2</sup> Bolsista PIBIC-CNPq; estudante do curso Medicina da UNIJUÍ.<sup>3</sup> Bolsista PIBIC-CNPq; estudante do curso Psicologia da UNIJUÍ.

### **INTRODUÇÃO**

Dentre os artifícios mais empregados para o controle de pragas e aumento da produtividade na agricultura moderna, destaca-se o N-fosfometil-glicina, também denominado glifosato (GLI), um herbicida organofosforado não seletivo, que se tornou o mais utilizado mundialmente desde a década de 1970. Contudo, o emprego do GLI levanta preocupações sobre seus potenciais impactos ao meio ambiente e à saúde humana, dado que já há evidências associando o seu uso a contaminação de solos e recursos hídricos, bem como a diversas patologias em humanos (TREVISAN *et al.*, 2024).

Paralelamente, a Doença de Alzheimer (DA), patologia neurodegenerativa de maior prevalência, representa atualmente um grande desafio de saúde pública. Essa entidade caracteriza-se por afetar progressiva e irreversivelmente os domínios cognitivos, como a memória, função executiva e visuoespacial e a linguagem. Sua etiopatogenia é multifatorial e envolve a deposição de placas de peptídeo beta-amilóide (A $\beta$ ) e a formação de emaranhados neurofibrilares de proteína Tau (PTAU) hiperfosforilada no tecido cerebral, culminando em perda sináptica e morte neuronal (TREVISAN *et al.*, 2024). Evidências robustas indicam que, além do papel genético, exposições ambientais também desempenham um papel crucial na deflagração e progressão da DA, especialmente nos diagnósticos esporádicos, que correspondem à maioria dos diagnósticos. Dentre as exposições, foram associadas ao aumento do risco de demência a poluição do ar, ruído crônico, solventes e, notavelmente, pesticidas (JONES *et al.*, 2025).

Nesse contexto, emerge a hipótese de que a exposição crônica ao glifosato poderia acelerar os processos patológicos da Doença de Alzheimer. Até o momento, sabe-se que os



organofosforados podem induzir estresse oxidativo e neuroinflamação e também interferir diretamente nos mecanismos de formação e depuração das proteínas A $\beta$  e Tau, mimetizando ou potencializando as alterações cerebrais observadas na DA (TREVISAN *et al.*, 2024). Diante disso, neste trabalho, objetivamos revisar as evidências científicas disponíveis acerca da correlação entre a exposição ao GLI e o desenvolvimento da DA, para organizar os conhecimentos atualmente disponíveis e, assim, suscitar posteriores investigações direcionadas às lacunas teóricas existentes e servir de utilidade para planejamento de intervenções no campo da saúde pública capazes de conter os prováveis efeitos deletérios do GLI. Tal investigação alinha-se diretamente ao Objetivo de Desenvolvimento Sustentável (ODS) 3, que visa assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todos, em todas as idades.

## METODOLOGIA

Este é um estudo qualitativo de revisão integrativa da literatura, no qual o arcabouço constitui-se de artigos científicos provenientes das seguintes plataformas: Portal de Periódicos da CAPES, PubMed, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Scopus, UpToDate e *Web of Science*. A pesquisa foi norteada pelo uso dos seguintes descritores: “Glifosato (*Glyphosate*)” e “Doença de Alzheimer (*Alzheimer disease*)”. Posteriormente, os artigos foram triados por meio da leitura do título e do resumo, sendo excluídos os que estavam repetidos e os que não adentravam o tema. Os demais foram lidos na íntegra e aqui sumarizados de forma descritiva.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Atualmente, a DA é definida como um continuum clínico que parte das fases pré-clínicas, ou seja, assintomática, mas com sinais clínicos da patologia, perpassa o comprometimento cognitivo leve, no qual o comprometimento da cognição ocorre sem declínio funcional significativo, e chega à demência, na qual fica comprometida a capacidade para realizar atividades instrumentais e básicas da vida diária (Jack *et al.*, 2024). A DA tem apresentação heterogênea: forma típica, DA de início precoce, DA hereditária, DA associada à Síndrome de Down (Wolk; Dickerson, 2025) e às formas de AD rapidamente progressiva (rpAD) (Abu-Rumeileh *et al.*, 2018). O mais potente fator de risco para a DA é o avançar da



idade (Monte *et al*, 2011). Por outro lado, quando avaliado o impacto da exposição ao GLI, deve-se considerar que suas formulações comerciais contêm outras substâncias ativas e inertes capazes de aumentar o perfil de toxicidade do princípio ativo, já destacados em estudos pré-clínicos em *C. elegans* (Jacques *et al*, 2019).

Trabalhos mostraram atividade direta do GLI no sistema nervoso central (SNC). Um estudo em ratos mostrou que o GLI pode passar pela barreira hematoencefálica e inibir diretamente a atividade da acetilcolinesterase, a comprometer a memória de trabalho, de reconhecimento e memória aversiva (Bali *et al*, 2019). Outro artigo avaliou ratos expostos a doses de preparados de glifosato isolado acima do recomendado para humanos (125, 250 e 500 mg/kg/dia de glifosato por gavagem oral por 14 dias) e evidenciou que a intensidade de exposição ao GLI se correlaciona diretamente com níveis aumentados de TNF $\alpha$  no cérebro, que pode induzir neuroinflamação mediada pela micróglia e pelos astrócitos, um processo fundamental na patogênese e progressão da DA (Winstone *et al*, 2022). Sabe-se, por meio de testes ELISA e imunohistoquímica em amostras de cérebros humanos provenientes de autópsias, que, em pacientes com DA, os receptores de TNF $\alpha$ , TNFR-I e TNFR-II, estão supra e infrarregulados, respectivamente, sendo que o primeiro apresenta, inclusive, afinidade aumentada pelo mediador inflamatório (Cheng *et al*, 2010), o qual induz autocrinamente a liberação de glutamato pela micróglia (Takeuchi *et al*, 2006).

Ademais, sabe-se que a DA afeta regiões do cérebro diretamente relacionadas à consolidação da memória, como o hipocampo (HCP). Alguns experimentos avaliaram os efeitos do GLI nessa região, a concluir que tanto ratas expostas à formulação de GLI denominada Roundup® durante a gestação e lactação quanto a exposição aguda direta por 30 minutos em filhotes demonstram aumento da peroxidação lipídica e ativação do receptor NMDA no HPC da prole (Cattani *et al*, 2014). Também foi observado que a instilação intranasal de GLI (Glifloglex®) em ratos reduz a quantidade de neurônios colinérgicos, bem como a expressão do receptor  $\alpha 7$ -acetilcolina no HCP (Gallegos *et al*, 2020). Esses achados indicam aumento do estresse oxidativo, da excitotoxicidade glutamatérgica e redução dos receptores de acetilcolina (Ach) no HCP, o que sugere que o GLI pode potencializar a neurodegeneração em pacientes com DA ou até mesmo predispor a essa condição.

Por outro lado, o GLI também induz fosforilação excessiva ao excitar proteínas quinases (PQN) e inibir fosfatases (PFT). As PQN contêm domínios ricos em glicina e a



superexpressão do seu subtipo Glicogênio-sintase-quinase-3 (GSQ3) está relacionada à DA, visto que é capaz de hiperfosforilar a PTAU, aumentar a produção de A $\beta$ , reduzir a síntese de Ach e mediar a apoptose de neurônios (Samsel; Seneff, 2016). Dado que a deposição de PTAU e A $\beta$ , morte neuronal e déficit colinérgico são características marcantes da DA, pode-se inferir que a exposição ao GLI é capaz de acelerar o desenvolvimento dessa doença.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados disponíveis na literatura em relação ao tema, sugere-se que o glifosato tem efeito indutivo sobre a DA, pois potencializa as vias patogênicas neurodegenerativas da doença. Todavia, a intrínseca heterogeneidade clínica e a fisiopatologia multifatorial da DA, juntamente com as diferentes apresentações comerciais de GLI, impõem desafios metodológicos à elucidação da relação molecular entre a exposição ao GLI e os mecanismos de neurodegeneração. Portanto, é necessário que futuras investigações sejam empreendidas e que utilizem formulações comerciais de GLI padronizadas em estudos seriados.

**Palavras-chave:** Glifosato. Doenças Neurodegenerativas. Doença de Alzheimer. Demência.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABU-RUMEILEH, S. *et al.* Rapidly Progressive Alzheimer's Disease: Contributions to Clinical-Pathological Definition and Diagnosis. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018;63(3):887-897. DOI:10.3233/JAD-171181. Acesso em: 21 ago 2025.

BALI YA, KAIKAI NE, BA-M'HAMED S, BENNIS M. Learning and memory impairments associated to acetylcholinesterase inhibition and oxidative stress following glyphosate based-herbicide exposure in mice. *Toxicology*. 2019 Mar 1;415:18-25. doi: 10.1016/j.tox.2019.01.010. Epub 2019 Jan 22. PMID: 30682438. Acesso em: 20 ago 2025.

CATTANI D. *et al.* Mechanisms underlying the neurotoxicity induced by glyphosate-based herbicide in immature rat hippocampus: involvement of glutamate excitotoxicity. *Toxicology*. 2014 Jun 5;320:34-45. doi: 10.1016/j.tox.2014.03.001. Epub 2014 Mar 15. PMID: 24636977. Acesso em: 21 ago 2025.

CHENG X, YANG L, HE P, LI R, SHEN Y. Differential Activation of Tumor Necrosis Factor Receptors Distinguishes between Brains from Alzheimer's Disease and Non-Demented Patients. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2010;19(2):621-630. DOI:10.3233/JAD-2010-1253. Acesso em: 21 ago 2025.



GALLEGOS C.E. *et al.* Intranasal glyphosate-based herbicide administration alters the redox balance and the cholinergic system in the mouse brain. *Neurotoxicology*. 2020 Mar;77:205-215. doi: 10.1016/j.neuro.2020.01.007. Epub 2020 Jan 25. PMID: 31991143.

JACK CR JR *et al.* Revised criteria for the diagnosis and staging of Alzheimer's disease. *Nat Med*. 2024 Aug;30(8):2121-2124. DOI: 10.1038/s41591-024-02988-7. PMID: 38942991; PMCID: PMC11630478. Acesso em: 22 ago 2025.

JACQUES M.T. *et al.* Reprotoxicity of glyphosate-based formulation in *Caenorhabditis elegans* is not due to the active ingredient only. *Environ Pollut*. 2019 Sep;252(Pt B):1854-1862. doi: 10.1016/j.envpol.2019.06.099. Epub 2019 Jun 27. PMID: 31326750. Acesso em: 20 ago 2025.

JONES, A. *et al.* Environmental risk factors for all-cause dementia, Alzheimer's disease dementia, vascular dementia, and mild cognitive impairment: An umbrella review and meta-analysis. **Environmental Research**, v. 270, p. 121007, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2025.121007>. Acesso em: 20 ago 2025.

MONTE, S. D. L. (ed.) (2011) Alzheimer's Disease Pathogenesis-Core Concepts, Shifting Paradigms and Therapeutic Targets. InTech. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5772/951>. Acesso em: 22 ago 2025.

TAKEUCHI H. *et al.* Tumor necrosis factor-alpha induces neurotoxicity via glutamate release from hemichannels of activated microglia in an autocrine manner. *J Biol Chem*. 2006 Jul 28;281(30):21362-21368. doi: 10.1074/jbc.M600504200. Epub 2006 May 23. PMID: 16720574. Acesso em: 21 ago 2025.

TREVISAN, K. *et al.* The Indiscriminate Use of Pesticides could Increase the Prevalence of Alzheimer's Disease?: A Systematic Review. **International Neuropsychiatric Disease Journal**, v. 21, n. 4, p. 47-60, 2024. DOI: <https://doi.org/10.9734/indj/2024/v21i4441>. Acesso em: 22 ago 2025.

SAMSEL, A.; SENEFF, S. (2016). Glyphosate pathways to modern diseases V: Amino acid analogue of glycine in diverse proteins. *Journal of Biological Physics and Chemistry*. Volume 16. 9-46. 10.4024/03SA16A.jbpc.16.01. Acesso em: 22 ago 2025.

WINSTONE J.K. *et al.* Glyphosate infiltrates the brain and increases pro-inflammatory cytokine TNF $\alpha$ : implications for neurodegenerative disorders. *J Neuroinflammation*. 2022 Jul 28;19(1):193. doi: 10.1186/s12974-022-02544-5. Erratum in: *J Neuroinflammation*. 2024 Jan 17;21(1):20. doi: 10.1186/s12974-023-02990-9. PMID: 35897073; PMCID: PMC9331154. Acesso em: 21 ago 2025.

WOLK, D. A.; DICKERSON, B. C. Clinical features and diagnosis of Alzheimer disease. In: UpToDate. *Alphen aan den Rijn*: Wolters Kluwer, c2025. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-alzheimer-disease?search=alzheimer&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H3](https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-alzheimer-disease?search=alzheimer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H3) Acesso em: 21 ago 2025.