

**INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE
CIÊNCIAS DA VIDA E DA NATUREZA
(ILACVN)**

BIOTECNOLOGIA

**REVISÃO INTEGRATIVA: TOXICIDADE REPRODUTIVA INDUZIDA PELO
GLIFOSATO - IMPACTOS CELULARES, HORMONAIIS E TRANSGERACIONAIS
EM MODELOS BIOLÓGICOS *IN VITRO* E *IN VIVO***

MARIA EDUARDA MACHADO CATALAN

Foz do Iguaçu
2025

**INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE
CIÊNCIAS DA VIDA E DA NATUREZA
(ILACVN)**

BIOTECNOLOGIA

**REVISÃO INTEGRATIVA: TOXICIDADE REPRODUTIVA INDUZIDA PELO
GLIFOSATO - IMPACTOS CELULARES, HORMONAIS E TRANSGERACIONAIS
EM MODELOS BIOLÓGICOS *IN VITRO* E *IN VIVO***

MARIA EDUARDA MACHADO CATALAN

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Biotecnologia.

Orientador: Prof. Dr. Jorge Luis Maria Ruiz

Foz do Iguaçu

2025

Dedico este trabalho a minha família,
que sob muito sol, me fez chegar aqui
pela sombra e com água fresca.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço à Deus, pela sabedoria e força durante toda a minha jornada acadêmica. A menina que saiu de casa com 17 anos em busca de um sonho, hoje se torna realizada.

Agradeço à minha família, que sempre acreditou em mim. A minha mãe, Silmara, pelo amor incondicional, o apoio eterno e por ser meu maior exemplo de força e dedicação. Aos meus irmãos, avós, primos e tios, os quais compartilharam a dor da distância para que eu pudesse ser a primeira formada da minha família. Aos meus familiares paternos, minha total gratidão pelo exemplo de dedicação e perseverança. A todos vocês, minha eterna gratidão.

Ao meu orientador, Jorge, o qual agradeço pela paciência e pelos ensinamentos, pela confiança depositada em mim e pela orientação em todas as ideias mais malucas que já apresentei. Sua contribuição foi essencial para o meu crescimento acadêmico e profissional.

Aos professores Michel, Cristian, Rafaella, Carla, Samuel, Vitor, Nathália e Weber, agradeço pelas aulas, conversas de corredor, orientação, ensinamentos e pelo conhecimento compartilhado ao longo dos anos.

Aos meus colegas de curso, turma da Galera, que estiveram ao meu lado nos desafios da faculdade e nas conquistas ao longo da graduação. À Aline, meu Teco, obrigada pelas incansáveis horas de organização de trabalhos, pela parceria durante 3 gestões de LiNAbiotec, Synfronteras e Colegiado. Ao meu amigo Sebastian, por todas as horas que passou a mais já comigo no ponto de ônibus depois do estágio e por me deixar ansiosa por coisas simples. À minha amiga Ilenia, por todos os drinks e treinos compartilhados ao longo dos anos. E por último, mas não menos importante, a minha amiga e colega de casa Laura, o qual me viu em todos os momentos que passei pelos quatro anos e me fez lembrar que eu só tinha 21 anos.

Ao amor da minha vida, Vinícius, o qual suportou à distância para que eu possa seguir meu sonho e esteve ao meu lado em cada etapa da construção deste trabalho. Obrigada por todo o apoio, paciência e por acreditar em mim em dias que eu mesma duvidei da minha própria capacidade.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste TCC - seja com palavras de apoio, ensinamentos ou gestos de carinho - deixo aqui meu sincero agradecimento.

“Para que todos vejam, saibam, considerem e
juntamente entendam que a mão do Senhor fez
isso.”

Isaías 41:20

RESUMO

O glifosato é o herbicida mais utilizado no mundo e tem sido amplamente investigado pela sua capacidade de interferência em processos biológicos essenciais, onde pode atuar como desregulador endócrino. O presente trabalho consiste em uma revisão integrativa da literatura com o objetivo de reunir, analisar e sintetizar evidência científica que possa explicar os efeitos do glifosato e suas formulações comerciais, bem como seus adjuvantes acerca do sistema reprodutivo de fêmeas, com foco nas alterações morfofisiológicas, toxicidade, estresse oxidativo, espécies reativas de oxigênio e possíveis efeitos transgeracionais. A pesquisa foi realizada em base de dados como PubMed, Scielo, Scopus e Google Scholar (como complementar), seguindo um protocolo de aceitação ou negação para seleção dos estudos. Os resultados evidenciam que os efeitos reprodutivos podem variar de moderados a graves, com forte relação dose-exposição, incluindo tempo de exposição e o tipo de formulação utilizada (princípio ativo isolado e comercial). Observou-se ainda o impacto em outros mecanismos essenciais das células, como comunicação intercelular e intracelular e comprometimento da receptividade uterina (por alterações epiteliais), que juntos, podem reduzir significativamente o potencial e qualidade reprodutiva das espécies. Conclui-se que o glifosato apresenta um risco relevante para a saúde feminina em diferentes espécies e que investigações adicionais são essenciais para a determinação da escala de impactos do herbicida na saúde e em sistemas agropecuários.

Palavras-chave: glifosato; reprodução; estresse oxidativo; toxicologia reprodutiva; transgeracional.

RESUMEN

El glifosato es el herbicida más utilizado en el mundo y ha sido ampliamente investigado por su capacidad de interferir en procesos biológicos esenciales, actuando como desregulador endocrino. El presente trabajo consiste en una revisión integradora de la literatura con el objetivo de reunir, analizar y sintetizar toda y cualquier evidencia científica que pueda explicar los efectos del glifosato y sus formulaciones comerciales, así como sus adyuvantes, sobre el sistema reproductivo de las hembras, con enfoque en las alteraciones morfofisiológicas, la toxicidad, el estrés oxidativo, las especies reactivas de oxígeno y los posibles efectos transgeneracionales. La investigación se llevó a cabo en bases de datos como PubMed, Scielo, Scopus y Google Scholar (como complemento), siguiendo un protocolo de aceptación o rechazo para la selección de los estudios. Los resultados evidencian que los efectos reproductivos pueden variar de moderados a graves, con una fuerte relación dosis-exposición, incluyendo el tiempo de exposición y el tipo de formulación utilizada (principio activo aislado y comercial). También se observó el impacto en otros mecanismos esenciales de las células, como la comunicación intercelular e intracelular y el compromiso de la receptividad uterina (por alteraciones epiteliales), que juntos pueden reducir significativamente el potencial y la calidad reproductiva de las especies. Se concluye que el glifosato presenta un riesgo relevante para la salud femenina en diferentes especies y que es esencial realizar investigaciones adicionales para determinar la magnitud de los impactos del herbicida en la salud y en los sistemas agrícolas.

Palabras clave: glifosato; reproducción; estrés oxidativo; toxicología reproductiva; transgeneracional.

ABSTRACT

Glyphosate is the most widely used herbicide in the world and has been extensively investigated for its ability to interfere with essential biological processes, acting as an endocrine disruptor. This study consists of an integrative review of the literature with the aim of gathering, analyzing, and synthesizing all scientific evidence that may explain the effects of glyphosate and its commercial formulations, as well as its adjuvants, on the reproductive system of females, with a focus on morphophysiological changes, toxicity, oxidative stress, reactive oxygen species, and possible transgenerational effects. The research was conducted using databases such as PubMed, Scielo, Scopus, and Google Scholar (as a complement), following an acceptance or rejection protocol for study selection. The results show that reproductive effects can range from moderate to severe, with a strong dose-exposure relationship, including exposure time and the type of formulation used (isolated active ingredient and commercial). The impact on other essential cell mechanisms was also observed, such as intercellular and intracellular communication and compromised uterine receptivity (due to epithelial changes), which together can significantly reduce the reproductive potential and quality of species. It is concluded that glyphosate poses a significant risk to female health in different species and that further research is essential to determine the scale of the herbicide's impact on health and agricultural systems.

Key words: glyphosate; reproduction; oxidative stress; reproductive toxicology; transgenerational.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Captura de tela dos resultados encontrados	17
Figura 2 – Relação entre ácido fraco Gly e o sal derivativo das formulações comerciais	22
Figura 3 – Relação de dissociação em função do pH	23
Figura 4 – Rotas de decomposição microbiológica do glifosato	25
Figura 5 – Níveis hormonais em diferentes etapas do ciclo menstrual	28
Figura 6 – Mecanismos de ativação de estresse oxidativo em células	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Ação do Estrogênio.	24
Tabela 2 – Tabela com os artigos selecionados	31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALCOA	Atribuível, Legível, Contemporâneo, Original e Apurado.
AMPA	Ácido Aminometilfosfônico.
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária.
ATP	Adenosina Trifosfato.
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde.
DNA	Ácido Desoxirribonucleico.
EDSP	Programa de Triagem de Desreguladores Endócrinos.
EPSPs	Enol-piruvil-shiquimato-fosfato-sintase.
FSH	Folículo-Estimulante.
GBHs	Herbicidas à base de glifosato.
GnRH	Hormônio Liberador de Gonadotrofinas.
LH	Hormônio Luteinizante.
OMS	Organização Mundial de Saúde.
PND45	Dia Pré-Natal 45.
ROS	Espécies reativas de oxigênio.
SO	Estresse Oxidativo.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. METODOLOGIA DA REVISÃO	16
2.1 PERGUNTA NORTEADORA.....	16
2.2 ESTRATÉGIAS DE BUSCA	16
2.2.1 PROTOCOLO DE SELEÇÃO	17
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	18
3.1 GLIFOSATO: VISÃO GERAL	18
3.1.1. PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS	19
3.1.2. TOXICIDADE AGUDA	21
3.1.3. TOXICIDADE CRÔNICA.....	21
3.1.3. EFEITOS AMBIENTAIS	22
3.2 SISTEMA REPRODUTIVO: PRINCÍPIOS GERAIS.....	24
3.2.1 Fisiologia reprodutiva básica	24
3.2.2 Tóxicos ambientais e Reprodução feminina	27
4 RESULTADOS	30
5 DISCUSSÃO	32
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	35
7. REFERÊNCIAS	36

1. INTRODUÇÃO

A reprodução é a forma com que os seres vivos agem para perpetuar uma espécie. Animais superiores possuem órgãos específicos para a reprodução e alterações no sistema reprodutivo, estruturais ou funcionais, podem comprometer a fertilidade, taxa de prenhez e impactar negativamente uma espécie ou um manejo zootécnico. Nesse sentido, a atenção em relação aos efeitos de contaminantes ambientais, entre eles herbicidas, tem sido amplamente questionado e testado acerca de seus efeitos nocivos a diferentes espécies, principalmente naquelas de interesse econômico. (ANDRADE, 2010)

Entre os compostos considerados contaminantes ambientais, o glifosato vem ganhando força por ser o herbicida mais aplicado mundialmente, presente em diferentes tipos de lavouras por ser um herbicida de grande espectro e possuir centenas de formulações comerciais. Apesar de sua eficácia para a agronomia e de concepção inicial de baixa toxicidade para animais (uma vez que animais não possuem a via de inibição do mesmo em plantas), evidências têm deixado explícito que o glifosato, e principalmente seus adjuvantes, podem atuar como desreguladores endócrinos, além da indução de diversos processos celulares que podem causar efeitos negativos na reprodução, como estresse oxidativo, alterações epigenéticas, danos mitocondriais e potenciais efeitos transgeracionais. (AMARANTE, 2010)

A complexidade dos mais diversos efeitos associados ao herbicida motivou questionamentos importantes, como: Quais são os reais impactos do herbicida sobre o sistema reprodutivo? Quais alterações morfofisiológicas são mais frequentemente observadas? Existe potencial carcinogênico, mutagênico ou transgeracional? Em que medida os antioxidantes podem atuar como fatores protetores? Considerando todos os pontos levantados por essas questões, torna-se essencial sintetizar o conhecimento já produzido e caracterizado, identificando as tendências, as divergências e os aspectos que faltam ser explorados pela literatura científica. (ANDRADE, 2010)

Diante disso, o presente trabalho tem como objetivo investigar, por meio de uma revisão integrativa da literatura, os efeitos do glifosato e de suas formulações comerciais sobre o sistema reprodutivo de fêmeas bovinas e outros modelos mamíferos, com foco em alterações morfofisiológicas, estresse oxidativo, disrupção endócrina e impacto na fertilidade (BAI, 2016). A escolha por uma revisão integrativa se justifica pela possibilidade de reunir estudos experimentais, in vitro, in vivo, revisões, ensaios toxicológicos e

documentos técnicos, permitindo uma análise abrangente e aprofundada da temática. Ao final, espera-se contribuir para o entendimento dos riscos reprodutivos associados ao herbicida, bem como reforçar a necessidade de políticas de manejo mais seguras e de novas investigações em modelos de comparação para a espécie humana e de espécies com grande valor no mercado do agronegócio. (ARL, 2016)

2. METODOLOGIA DA REVISÃO

O presente trabalho consiste em uma revisão integrativa da literatura, que abrange sintetizar e analisar resultados de estudos publicados sobre a influência do glifosato acerca do sistema reprodutivo de mamíferos, alterações morfológicas, efeitos oxidantes, deletérios e carcinogênicos.

Segundo Whittemore e Knafl (2005), a revisão integrativa possibilita uma inclusão de diferentes tipos de estudos, desde pesquisas experimentais, ensaios in vitro, revisões, artigos teóricos, livros e documentos acadêmicos, sendo essencial para uma análise ampla e profunda sobre o tema a ser investigado. A justificativa pela característica de revisão é baseada na capacidade de integração de dados de múltiplas fontes e metodologias, o que faz com que seja compreendido o real estado de conhecimento acerca da influência do herbicida, as alterações morfofisiológicas e outras.

Desta forma, a revisão integrativa permite não só apenas reunir as evidências científicas relevantes, mas também identificar as convergências e principalmente, as lacunas existentes na literatura.

2.1 PERGUNTA NORTEADORA

Entende-se de forma leiga que o uso de herbicidas faz mal para a saúde. O que instiga o pensamento de: qual é o verdadeiro efeito do glifosato para a reprodução? Essa pergunta norteia a revisão para que possamos de fato compreender qual é o estado atual do conhecimento sobre esses efeitos e se existe de fato alguma comprovação para os malefícios ao sistema reprodutor.

2.2 ESTRATÉGIAS DE BUSCA

Para responder as perguntas norteadoras acima, é necessário que a base de dados tenha os requisitos baseados no princípio do ALCOA ++, metodologia analítica que contém os cinco princípios para a integridade de dados, sendo eles: atribuível, legível, contemporâneo, original e apurado, utilizado por muitas agências internacionais, como Administração de Alimentos e Drogas (FDA) e Agência de Medicina Europeia (EMA). Para atender os requisitos do princípio, as bases de dados utilizadas foram PubMed, Scopus, Scielo e Google Scholar (como busca complementar).

A estratégia de busca foi utilizar os descritores Medical Subject Headings e Ciências da Saúde (DeCS/MeSH) combinados com os operadores booleanos, ou seja, utilizando DeCS como descritores em Ciências da Saúde, uma versão adaptada e traduzida pela BVS/Fiocruz e os descritores DeCS, em tradução Medical Subject Headings, criado pela National Library of Medicine (EUA), garantem que a busca realizada seja padronizada, mais precisa e reprodutível. Ainda o operador booleano faz com que consigamos combinar palavras-chave durante a busca, com os termos “and”, “or” e “not” foi empregado para que os sinônimos e os termos relacionados fossem incluídos durante a busca. Os primeiros termos a serem buscados foram “glifosato” and “reprodução”, para que assim conseguissem separar o grande grupo do composto e a área que interessa para a pesquisa. Com essa primeira seleção, foram encontrados 561 artigos envolvendo reprodução e glifosato, destes, foi realizado o protocolo de seleção descrito abaixo.

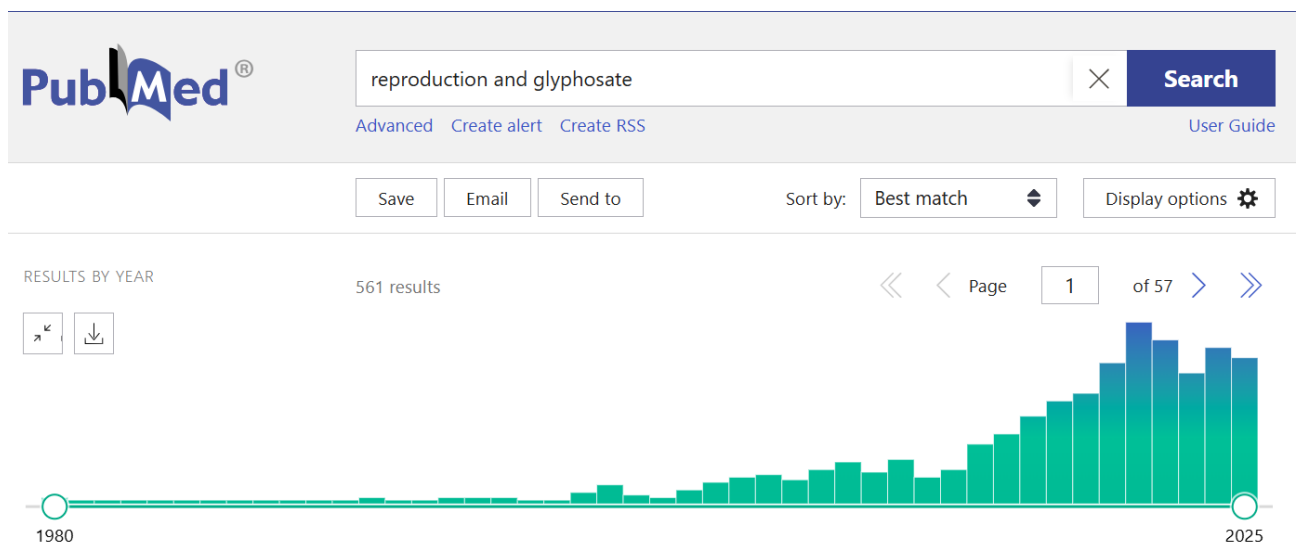


Figura 1. Captura de tela dos resultados encontrados. (AUTOR, 2025)

2.2.1 PROTOCOLO DE SELEÇÃO

Para que os dados atendessem os princípios do ALCOA ++, houve a necessidade da criação de um protocolo de seleção para que somente os estudos relevantes fossem incluídos.

A primeira etapa consistiu na busca na base de dados previamente selecionadas e explicadas na seção acima, utilizando os descritores já previamente padronizados combinados com os operadores booleanos. A partir disso, todos os resultados foram registrados para triagem.

A segunda etapa foi a triagem dos títulos, onde foram removidos os títulos que não estavam relacionados com o tema, principalmente artigos e estudos clínicos que não envolvessem o sistema reprodutivo e endócrino.

A terceira etapa foi realizar a leitura dos resumos, verificando se de fato, utilizavam a composto que alvo da revisão, o glifosato, e se existiam frases relacionadas ao tipo de análise que estava sendo realizada, como por exemplo “estresse oxidativo”, “alterações morfofisiológicas”, “sistema reprodutivo” e outros.

A quarta etapa foi realizar a leitura na íntegra dos artigos pré-selecionados depois da leitura do resumo, ou seja, aqui avaliamos a integridade dos dados e quais foram os métodos, modelos experimentais, parâmetros morfofisiológicos, qualidade da metodologia geral e outros parâmetros que auxiliassem de forma íntegra a busca pelas respostas norteadoras citadas anteriormente. Cabe ressaltar que os artigos incompletos, metodologicamente fracos ou que não abordavam diretamente o objetivo da revisão ou fugissem da pergunta norteadora foram excluídos.

A quinta etapa foi a extração de dados, onde os artigos foram organizados em tabela (Tabela 2) contendo as categorias: autores, ano de publicação, modelo experimental, principais alterações morfológicas observadas e conclusões do estudo. Por último, a sexta etapa foi a síntese dos resultados encontrados para serem analisados de forma comparativa para identificação de convergências, divergências e lacunas acerca da temática.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 GLIFOSATO: VISÃO GERAL

De forma contextual, o Glifosato [N-(fosfonometil) glicina] (CAS 1071-83-6) é um herbicida de maior participação no mercado agrícola do mundo, com mais de 150 marcas comerciais e utilizado em mais de 119 países e com uso em centenas de culturas, as quais todas apresentam o mesmo mecanismo de ação, a inibição da enzima enol-piruvil-shiquimato-fosfato-sintase (EPSPs) da via chiquimato, responsável pela produção de compostos aromáticos em plantas e microrganismos, via descrita em profundidade por Benbrook (2016). No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), apresenta que a formulação do glifosato é acrescida de outros sais, como sal de potássio, isopropilamina, dimetilamina e amônio e sua comercialização tem restrições específicas: quando o produto tiver uma alta concentração de Glifosato, sua utilização doméstica é restrita, e sendo assim, o uso do mesmo no país é legalizado. O herbicida apresenta a capacidade de translocação na planta, baixa toxicidade a animais e a quem manipula o produto. Quando aplicado, parte do produto é absorvido diretamente e outra é absorvida pelo solo (onde é degradado por organismos heterotróficos). Registros mundiais apontam que a grande parte de contaminação do solo, águas superficiais e subterrâneas são afetadas por herbicidas. Ainda se é estudado acerca de como diminuir os riscos à biota e a contaminação de água, ar, solo e alimentos. (MORAES, 2000)

Embora o Glifosato é considerado ligeiramente tóxico e ainda não tenham sido descritos efeitos de bioconcentração, estudos apontam que os organismos são mais afetados pelos efeitos indiretos do que pelos efeitos diretos pela aplicação do herbicida, descrito por Bai et.al (2016). De forma contrária, evidências têm mostrado que a longa meia-vida dos herbicidas à base de glifosato (GBHs) são prejudiciais na saúde humana, animal e de ecossistemas. O uso do Glifosato de forma indevida ocasionou o surgimento de plantas daninhas resistentes ao herbicida, aumentando a concentração da classe para controlá-las. (HEAP, 2018)

Os efeitos relacionados à exposição do herbicida em questão são variados e incluem, principalmente, desregulação hormonal, alterações no índice proliferativo/mitótico, desregulação de proteínas e genes envolvidos em vias endócrinas, estresse oxidativo e alterações epigenéticas. Além disso, outros achados sugerem que o glifosato pode estar envolvido em induzir efeitos transgeracionais, que podem ser herdados e transmitidos para futuras gerações. (BONNY, 2016)

Apesar das evidências e achados relacionando o Glifosato como potencial desregulador endócrino e influenciador de outras malformações, programas do governo dos Estados Unidos como o Programa de Triagem de Desreguladores Endócrinos (EDSP) e

órgãos Europeus como a Autoridade Europeia para Segurança dos Alimentos, concluíram que ainda não há evidência suficiente para alegar que o Glifosato de fato atua como desregulador endócrino ou desencadeia vias bioquímicas (como a geração de espécies reativas de oxigênio), o que gerou ainda mais discordância sobre o assunto, fomentando a necessidade de maior atenção para compreender de fato, o papel do Glifosato como desregulador endócrino. (MORAES, 2000)

3.1.1. PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

O glifosato tem sua forma molecular $C_3H_8NO_5P$ (fig.1) (m.m. = 169,1 g/mol) e na forma de sal isopropilamônio, acrescenta-se o grupo $(CH_3)_2CHNH_3^+$.

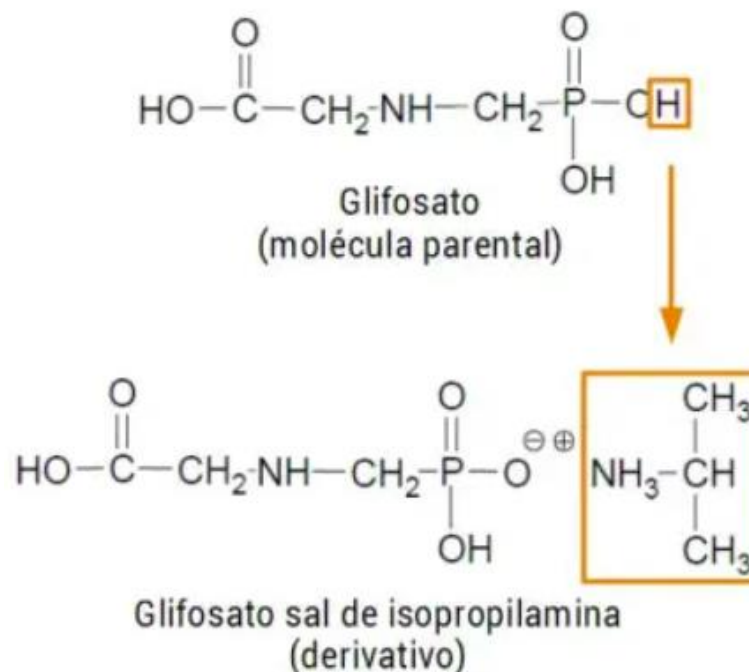


Figura 2. Relação entre o ácido fraco Gly e o sal derivativo das formulações comerciais. (SILVA, 2019)

Em condições de temperatura e pressão normal, tanto o glifosato quanto seus sais são muito solúveis em água (12g/L a 25°C) e quase insolúvel em solventes orgânicos mais comuns, como acetona e etanol. O glifosato se funde a 200°C, possui densidade aproximada de 0,5 g/cm³ e possui estabilidade em luminosidade. Os valores de pK encontrados em literatura apresentam pK1 = 0,8; pK2 = 2,16; pK3 = 5,46; e pK4 = 10,14. As constantes podem ser associadas ao grau de dissociação do herbicida em função do pH, como pode ser observado na figura 3. (AMARANTE et al., 2002)

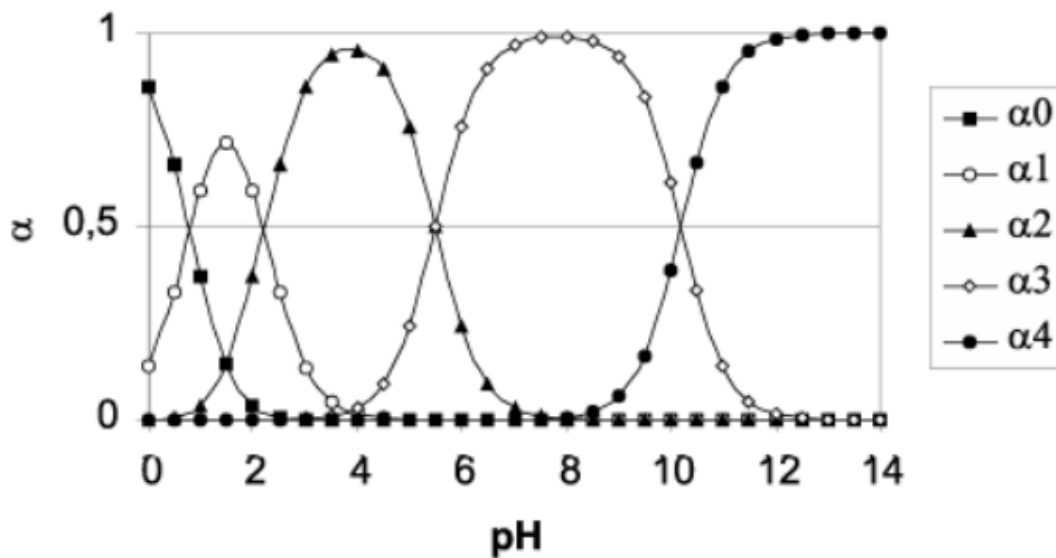


Figura 3. Relação de dissociação em função do pH. (AMARANTE et al., 2002)

3.1.2. TOXICIDADE AGUDA

Em termos gerais, a OMS (Organização Mundial de Saúde) considera a toxicidade aguda do pesticida baixa. O uso oral do glifosato puro em ratos é de 4,230 mg/kg, enquanto que o comercial do fabricante (Monsanto) cita uma DL50 de 5,600 mg/kg. Entende-se ainda que essa baixa toxicidade pode estar relacionada ao caminho metabólico nas plantas, o mecanismo do ácido quimérico, mas que não existe em animais. Nesses organismos, o uso pode inibir algumas funções enzimáticas nos animais; Apesar de considerar que o princípio ativo possui uma toxicidade baixa, alguns dos excipientes apresentam maior toxicidade que o próprio princípio ativo. As formulações do mercado contêm surfactantes, na qual tem como objetivo impedir a formação de gotas e um maior alcance na pulverização. Alguns destes, já comprovados serem tóxicos para peixes. Assim, os compostos excipientes são mais tóxicos que o glifosato, com sintomas de irritação nos olhos, sistema respiratório e pele. (AMARANTE et al., 2002)

3.1.3. TOXICIDADE CRÔNICA

De forma geral, embora a toxicidade aguda seja considerada baixa, alguns autores sugerem que o herbicida pode causar defeitos crônicos de nascimento de animais, principalmente quando administrados em altas doses e por um período prolongado de tempo. A dose diária gira em torno de 0,05 mg.kg-1.d-1. Estudos realizados com ratos

demonstraram perda de peso, descarga nasal e como sintoma principal, a morte de matrizes grávidas. Entre os efeitos crônicos em seres humanos, temos já previamente descritos dermatite e síndrome tóxica subsequente à ingestão de doses elevadas, que podem levar até a lesão de mucosa gástrica, além de hipertermia, anúria, oligúria, hipotensão, conjuntivite, edema orbital, choque cardiogênico, aumento de leucócitos, acidose metabólica e hipercalemia. Como citado em relação a toxicidade de peixes, evidenciamos que a toxicidade do glifosato é acentuada de acordo com o aumento de temperatura e em função do pH. Em relação a aspectos toxicológicos, o glifosato é um irritante dérmico e ocular. Geralmente, o composto é absorvido via oral ou dérmica, sendo excretado principalmente pela urina. A excreção biliar é limitada e a eliminação através do ar expirado é muito baixa. (AMARANTE et al., 2002)

Além disso, saindo do reino animal e partindo para o reino das plantas, o glifosato é um herbicida de amplo espectro, o uso intenso indevido do herbicida pode causar danos às plantas que não são alvo da aplicação, podendo aumentar o número de espécies afetadas. Estudos comprovam que o uso repetido pode causar maior resistência de ervas daninhas, através do mecanismo de seleção natural, que beneficia biótipos resistentes, levando ao aumento da quantidade dessas pragas. Para finalizar a análise de toxicidade do glifosato em diversas espécies, justamente por ele ser de amplo espectro, sua utilização pode conduzir à destruição de habitats e fontes de alimentos de pássaros e anfíbios, como demonstrado no exemplo de uma espécie de sapos da região de Houston, na qual possuem risco de extinção devido à destruição do seu habitat pela utilização do glifosato. (AMARANTE et al., 2002)

3.1.3. EFEITOS AMBIENTAIS

O mecanismo propriamente dito de absorção do glifosato pelo solo não é inteiramente compreendido. Acredita-se que existam ligações similares às do fosfato inorgânico, hipótese que ainda não foi testada em campo. O composto livre no solo pode ser degradado à dióxido de carbono por microrganismos, enquanto o glifosato adsorvido é degradado mais lentamente ou ainda, não degradado, podendo perdurar por anos. De maneira geral, ainda tem sido associado a não degradação com a inibição anaeróbica de nitrogênio no solo). O glifosato é um composto polar, sendo extraído de amostras aquosas junto a cátions metálicos e ânions inorgânicos, o que dificulta sua extração em amostras de água, que todavia, é difícil de ser lixiviado, dado sua rápida adsorção no solo. (SINGH et al.,2020)

A primeira rota bioquímica de adsorção baseia-se na transformação do glifosato em sarcosina devido a ação da bactéria *Agrobacterium radiobacter* ou da *Enterobacter aerogenes*, pela enzima C-P liase, onde a sarcosina entra no metabolismo dos microrganismos e se degrada. A segunda rota consiste na transformação do glifosato em AMPA (ácido aminometilfosfônico), conforme pode ser evidenciado na figura abaixo (fig. 4). (ROMANO et al., 2009)

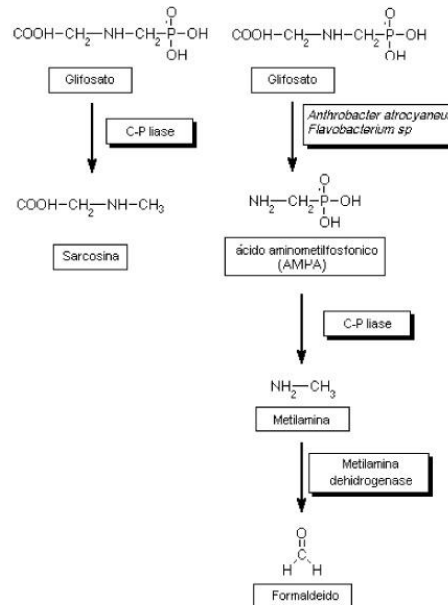


Figura 4. Rotas de decomposição microbológica do glifosato. (ROMANO et al., 2009)

Ainda, o uso inadequado por produtores rurais do herbicida, as ervas daninhas estão criando uma adaptação ao mecanismo de ação do glifosato, essa resistência pode ser em diferentes locais, como alteração do local de ação, metabolização da droga e compartimentalização do produto. Outrossim, ainda há certa preocupação com as resistências cruzadas e múltiplas, ou seja, a cruzada compreende somente uma rota metabólica de fuga para o herbicida quanto que a múltipla consegue a fuga por dois ou mais caminhos, se tornando resistentes a diferentes grupos químicos com diferentes mecanismos de ação. (ARL, 2021)

Sabe-se que o glifosato atua inibindo a enzima enol-piruvil-shiquimato-fosfato-sintase, a EPSPs, logo se apresenta juntamente a classe de herbicidas que agem por inibição de rota de síntese de aminoácidos aromáticos essenciais para a planta, como o caso da fenilalanina, tirosina e triptofano, os quais são precursores da lignina, alcalóides, flavonóides e ácidos benzóicos, essenciais para a sobrevivência da planta. De forma visual,

conseguimos identificar sua ação pelo “amarelamento” dos meristemas, necrose ou até morte em dias ou semanas após a aplicação. (MORAES,200)

3.2 SISTEMA REPRODUTIVO: PRINCÍPIOS GERAIS

3.2.1 Fisiologia reprodutiva básica

O sistema reprodutivo feminino é formado por órgãos internos e externos que auxiliam na menstruação e procriação da espécie. Em nível celular, o tecido que constitui o trato reprodutivo possui diferentes epitélios dependendo da região ao qual se encontra, cada um com a sua parcela de responsabilidade em cada etapa da reprodução. Porém, de nada adianta uma perfeita cobertura dos tecidos se não houver uma excelente regulação hormonal. Sendo assim, os principais hormônios ligados à regulação do sistema reprodutivo feminino são o estrogênio e a progesterona. (AZEVEDO, 2021)

O estrogênio pode ter diferentes fontes, sendo elas do próprio ovário (17-B-Estradiol), do tecido adiposo (estrona via aromatização) e na placenta (estriol). As principais funções do estrogênio estão relacionadas à porção o qual ele irá agir, que pode ser evidenciado pela tabela abaixo. (AZEVEDO, 2021)

Tabela 1. Ação do Estrogênio

Órgão/ Ação	Função
Útero	Com o intuito de preparar o colo uterino para possível gravidez, age engrossando o estímulo endometrial pela proliferação de células endometriais na fase folicular do ciclo menstrual.
Mama	Realiza o desenvolvimento do tecido mamário na puberdade, e depois desenvolve os ductos mamários, para posterior secreção de leite materno durante a lactação pós-parto.
Vagina	Realiza a proliferação de células da mucosa vaginal.

Osso	Desenvolve ossos longos e auxilia na fusão da placa de crescimento epifisária, além de inativar a atividade dos osteoclastos e prevenir a osteoporose.
Contracepção	O estrogênio pode suprimir a liberação do GnRH hipotálamo, inibindo a liberação do hormônio luteinizante (LH) e do folículo-estimulante (FSH), inibindo a ovulação.

A progesterona, todavia, possui suas fontes pela placenta, córtex adrenal e corpo lúteo. Suas funções estão relacionadas desde preparação uterina para implantação do óvulo fertilizado até aumento da temperatura corporal, logo, não possui uma ação específica em tecidos, como o estrogênio. Porém, sua principal ação no processo reprodutivo é a manutenção da gestação e a prevenção da hiperplasia endometrial. (BAI et al., 2022)

A ovulação ocorre pela ação cíclica do estrogênio e da progesterona por feedback negativo do hipotálamo e da hipófise anterior. O estradiol que é liberado pelo ovário vai exercer um feedback positivo pela frequência dos pulsos de GnRH que estimula o pico de LH, que causa a ruptura do corpo lúteo e a liberação do folículo dominante pela tuba uterina, onde pode ocorrer a fertilização. A figura abaixo (fig.5) apresenta as fases e o nível do hormônio que é estimulado durante cada fase. (SAVIOLI,2022)

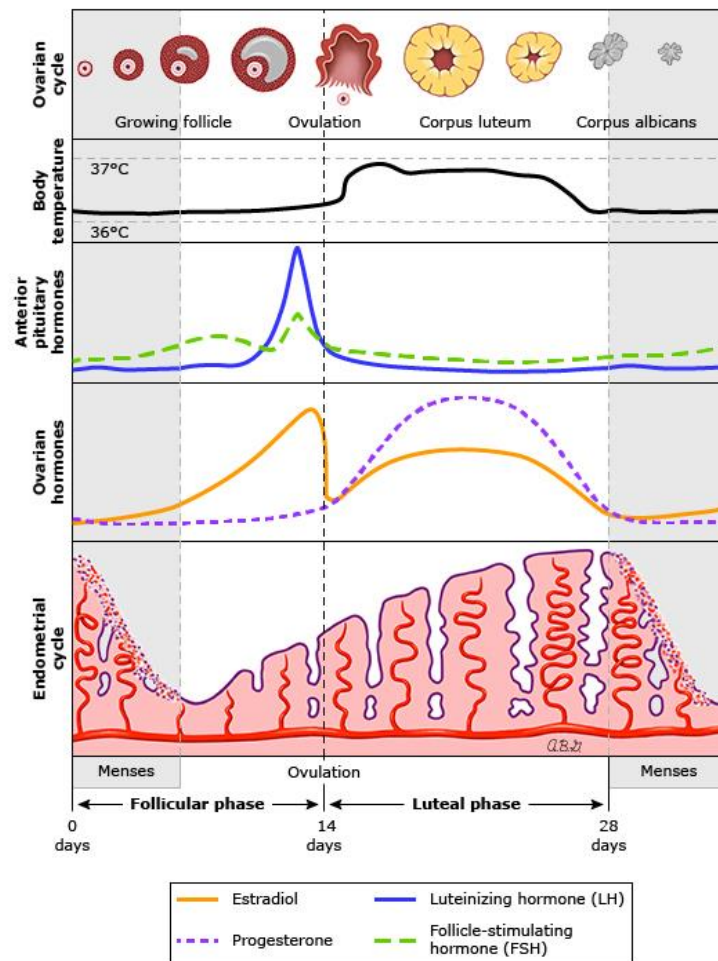


Figura 5. Níveis Hormonais em diferentes etapas do ciclo menstrual. (SILVA, 2021)

Dessa maneira, conseguimos explicar o mecanismo pelo qual o ciclo menstrual passa para garantir, todo mês, a chance de realizar uma gestação. A fase folicular se inicia com o sangramento menstrual e termina após o pico de LH. A fase lútea inicia-se com o pico de LH e finaliza com o início da menstruação, formando um ciclo de aproximadamente 28 dias para a espécie humana. A fase folicular é marcada pelo baixo nível de estradiol, que causa a ausência do feedback inibitório, aumentando os níveis de GnRH, levando a elevação de FSH, estimulando a maturação dos folículos. Ademais, conseguimos compreender que o sistema reprodutivo é guiado e influenciado diretamente pelo sistema endócrino, ou seja, qualquer desregulação que altere os níveis desses principais hormônios pode ser prejudicial à saúde reprodutiva. (AZEVEDO, 2021)

Um comparativo interessante pode ser realizado entre os primatas superiores (ou seja, macacos e símios) e humanos com o restante das espécies de mamíferos. Enquanto o de primatas superiores e humanos é considerado ciclo menstrual e possui as

características já mencionadas, o restante dos mamíferos, em sua maioria, possuem o ciclo estral. O ciclo estral é marcado por um período de receptividade sexual, o estro, e pela reabsorção do endométrio, sem a menstruação. As diferenças ainda incluem comportamento reprodutivo, periodicidade, modo de ovulação e sinais hormonais que podem variar entre espécies. (SILVA, 2021)

A fisiologia do trato reprodutivo da maioria dos mamíferos (exceto primatas superiores e humanos) inicia-se com a puberdade, em que seus órgãos reprodutivos estão prontos para receber um futuro embrião e ocorre a primeira ovulação. Após a puberdade, o ciclo estral das fêmeas está sujeito a quatro fases: pré-cio, cio, pós-cio e anestro. O pré-cio caracteriza-se por manifestações psíquicas, como inquietação e sinais físicos, como vulva inchada e brilhante, liberação de muco e diminuição da produção de leite. O cio é definido quando a fêmea aceita a monta de outro animal sobre ela, ainda, é nesse período em que ocorre as maiores concentrações do ciclo estral desses animais, como liberação de muco, redução da produção de leite, urina constante e outros. O pós-cio pode ser identificado pelo momento em que a fêmea se recusa a aceitar a monta e suas manifestações psíquicas já não são recorrentes. O anestro ocorre pelo predomínio de progesterona no estrógeno, impedindo o desenvolvimento folicular e os sinais de cio. Caso ocorra esta fase e não haja gestação, o ovário, pela influência hormonal, inicia um novo ciclo estral. (AZEVEDO, 2021)

3.2.2 Tóxicos ambientais e Reprodução feminina

Compreendendo melhor as características, morfologia, fase e regulação do sistema reprodutor feminino, podemos agora passar para a relação e fragilidade desse sistema em relação a contaminantes ambientais. É válido ressaltar que a exposição aos contaminantes pode ser ou não prejudicial à saúde reprodutiva, o que deve ser avaliado e levado em consideração é o tempo e a intensidade de exposição ao tóxico. Os produtos químicos ambientais podem seguir dois caminhos para alteração do sistema: interrupção hormonal (direto) e toxicantes imunes (indireto). O caminho direto preconiza o que já foi dito anteriormente acerca da relação do sistema endócrino e reprodutivo, nesse viés, o disruptor endócrino pode alterar processos celulares rotineiros, como reparo de DNA, mitose e meiose, morte celular programada ou função mitocondrial (relacionado ao estresse oxidativo). Os efeitos indiretos requerem uma conversão metabólica antes de ser capaz de exercer seu efeito nocivo, por exemplo, alguns fitoestrógenos não são considerados

tóxicos, até que sejam ativados no TGI ou fígado, resultando ainda em interferência de hormônios endógenos. Os disruptores endócrinos são exógenos que podem imitar hormônios ou bloquear a ação hormonal, nestes, incluídos os pesticidas. (AGARWAL, 2005)

A classe de agrotóxicos pode ter diferentes efeitos no sistema reprodutor feminino, alguns testes in vivo em ratos, revelam redução de fertilidade, indução de ciclo estral anormal, inibição da função lútea, bloqueio de implantação de embrião e diminuição do tamanho da ninhada como os principais sintomas após exposição em agrotóxicos. Estudos voltados para análise toxicológica do glifosato in vivo relatam que animais expostos a doses orais de 50.000 ppm apresentam alteração no comprimento do ciclo estral. Ainda, segundo Richard et al (2005), o glifosato em baixas concentrações não causam efeitos de desregulação endócrina. Porém, a partir do momento em que o glifosato penetra em células placentárias, com a facilitação dos excipientes/adjuvantes da fórmula comercial, ele reduz a atividade enzimática da aromatase, principal responsável da síntese de estrógenos. Em cultivo in vitro de células embrionárias humanas, a desregulação da aromatase foi ainda mais intensa, principalmente na presença da fórmula comercial. Além disso, os efeitos citotóxicos foram mais bem observados em um período de exposição mais longo, demonstrando o efeito tempo e dose dependente do processo. (AGARWAL, 2005)

Outrossim, o glifosato ainda está relacionado ao malefício no sistema reprodutivo feminino por conta do aumento do estresse oxidativo, interrupção endócrina dos hormônios reprodutivos, alterações histológicas no tecido ovariano e uterino, e ainda, realizando a diminuição da função ovariana in vitro e in vivo. Focando em estresse oxidativo, uma vez que o glifosato é classificado como um potencial indutor de estresse oxidativo, temos que o equilíbrio do corpo em relação a quantidade de espécies reativas de oxigênio (ROS) e antioxidantes pode ser interrompido de acordo com uma superabundância de ROS, ocasionando o estresse oxidativo (SO). (BARBOSA,2010)

As espécies reativas de oxigênio podem afetar diversos processos fisiológicos reprodutivos, sendo eles desde a maturação do oócito até a fecundação e implantação do embrião. A ovulação induzida à base oxidativa pode causar danos ao DNA do epitélio ovariano que pode ser prevenido por antioxidantes, não muito bem esclarecidos na literatura. Abaixo, pode ser verificado como pode ocorrer o estresse oxidativo e mecanismos celulares que são induzidos pelo SO. (fig. 6) (MANSERVISI, 2021)

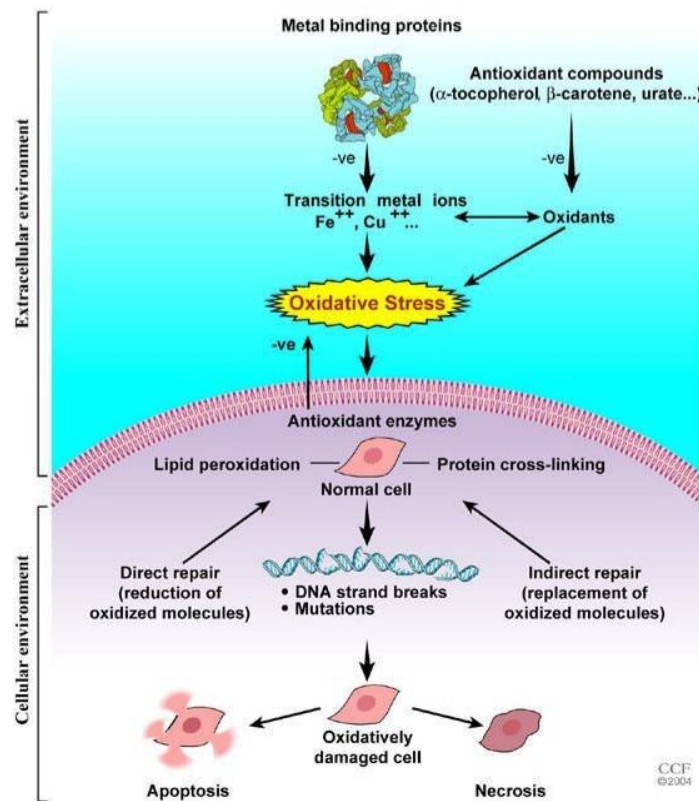


Figura 6. Mecanismos de ativação de estresse oxidativo em células. (AGARWAL, 2005)

Um estudo tratando da exposição de herbicidas à base de glifosato foi realizado visando testar a hipótese de se de fato seria prejudicial à saúde ovariana e uterina, além de possíveis alterações na diferenciação ovariana e uterina. Em primeiro momento, a idade pré-natal dia 45 (PND45) foi selecionada para uma possível identificação de efeitos organizacionais sobre os ovários/útero por uma exposição prévia dos GBH em duas vias diferentes: subcutânea e oral. Como resultado, obtiveram que a exposição neonatal a GBH prejudica a decidualização uterina e na vida adulta, pode resultar em perdas embrionárias. Em outro caso relacionado a toxicidade ovariana do GBH, relataram que a expressão da fórmula comercial aumentou a peroxidação lipídica e diminuiu a atividade de catalase em todas as doses administradas, sugerindo, um estresse oxidativo nas células aplicadas, reforçadas e facilitadas pelos excipientes das formulações. Seguindo a mesma linha de análise, outro estudo voltado para análise de efeitos no desenvolvimento e no sistema endócrino sugerem que os desequilíbrios hormonais foram mais expressivos em animais tratados com a fórmula comercial após uma exposição prolongada, reforçando novamente a ideia de tempo e dose dependência, evidenciando ainda, a associação a efeitos

androgênicos, incluindo atraso no primeiro estro e aumento de testosterona no sexo feminino. (MANSERVISI, 2019)

4 RESULTADOS

Como resultado, obteve-se o seguinte quadro com os artigos selecionados de maior impacto de pesquisa, seguindo os critérios descritos na metodologia.

Tabela 2. Tabela com os artigos selecionados.

Autor	Tipo de estudo	Modelo Experimental	Análise/Conclusão do estudo
Milesi et al., 2016	Estudo Experimental	Ratos Wistar — fêmeas gestantes	Exposição de fêmeas ao glifosato durante a gestação e lactação, com acompanhamento da prole.
Kafshgiri et al., 2021	Revisão Sistemática	Roedores, mamíferos, ovinos.	Avaliação do útero, ovário, ovócitos, hormônios e ROS.
Perego et al., 2017	Estudo Experimental <i>in vitro</i>	Células da granulosa e da teca de ovários bovinos	Alteração da esteroidogênese, redução da proliferação celular, desregulação endócrina.
Ingaramo et al., 2016	Estudo Experimental <i>in vivo</i>	Ratos fêmeas neonatais	alterações uterinas persistentes na vida adulta, desregulação de estrogênio e alterações epiteliais
Guerrero et al., 2017	Experimental <i>in vivo</i>	Fase neonatal	Alterações no desenvolvimento do útero, hiperplasia endometrial, desorganização do epitélio e alterações estromais. Desregulação endócrina precoce.

Ren et al., 2018	Experimental <i>in vivo</i>	Camundongas prenhes	Redução da função ovariana, disfunção esteroideogênica, alterações foliculares e modificação de sexo da prole.
Lorenz et al., 2019	Experimental <i>in vivo</i>	Ratas fêmeas adultas	Disrupção epigenética no gene do receptor de estrogênio alfa e alterações na metilação de DNA associadas à regulação hormonal.
Kubsad et al., 2019	Experimental <i>in vivo</i> - geracional	Ratos (linhagens F0, F1, F2 e F3)	Apenas F0 foi exposta, com resultados: patologias reprodutivas e metabólicas nas gerações F1, F2 e F3. epimutações em espermatozoides, doenças ovarianas, distúrbios gestacionais e outros.
Simasotchi et al., 2021	Experimental <i>in vitro</i>	Células trofoblásticas humanas	A fórmula comercial (com surfactantes) prejudica a integridade da placenta.
Liu et al., 2023	Experimental <i>in vivo</i>	Camundongas prenhes	A exposição induziu o estresse do retículo endoplasmático, redução da proliferação trofoblástica, alterações metabólicas e restrição de crescimento fetal.
Bai et al., 2022	Experimental <i>in vivo</i>	Camundongas prenhes	Falha na angiogênese placentária, disfunção mitocondrial e prejuízo à saúde da prole.
Chang et al., 2023	Epidemiológico	Amostras urinárias humanas	Biomarcadores urinários de estresse

			oxidativo em relação ao nível de exposição ao glifosato.
Wang et al.,2022	Revisão mecanística	Evidências <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> e humanas	Vias de indução de estresse oxidativo, metabolismo AMPA e implicações à órgãos sensíveis.
Kronberg et al.,2021	Capítulo de livro	Discussão de estudos experimentais e clínicos	Formulações comerciais aumentam a ROS e alteram defesas antioxidantes endógenas e promovem danos oxidativos em sistemas sensíveis.

5 DISCUSSÃO

Entre todos os artigos analisados, incluindo estudos de caso, revisão sistemática, revisão bibliográfica e outros apontam de moderado a grave os efeitos do glifosato, suas fórmulas comerciais ou herbicidas à base de glifosato em relação a saúde reprodutiva, interferindo na qualidade do óvulo, integridade celular do ovário e do útero, bem como a desregulação endócrina dos principais hormônios regulatórios do sistema reprodutivo. A literatura converge ao indiciar a relação de dose-dependente, com a variação de tempo de exposição, modelo experimental e o tipo celular avaliado.

Assim, podemos explorar ainda mais acerca da diferenciação do glifosato isolado para a sua fórmula comercial, uma vez que todos os estudos apontam que, ao prolongar a exposição do modelo experimental à fórmula comercial, os danos são ainda maiores. O aumento de ROS, os danos celulares e as alterações meióticas também convergem para uma redução de qualidade oocitária, bem como a diminuição da chance positiva de implantação eficaz de um embrião no útero, uma vez que a fisiologia e morfologia das células epiteliais do útero são modificadas por efeito dos herbicidas. Além disso, é entendível que o processo de inflamação e apoptose também é prejudicado, uma vez que lesões mitocondriais causadas pelo SO podem prejudicar os mecanismos vitais da célula. A disrupção endócrina é quem coordena todos os efeitos, principalmente na interferência na síntese de esteroides, ocasionando a alteração de estradiol, progesterona e nos

receptores hormonais (para vias que agem como bloqueadoras de receptores). (BAI et al., 2022)

Além dos mecanismos já apresentados, é interessante destacar que o efeito do glifosato não se limita somente aos efeitos imediatos sobre as células reprodutivas. Um ponto que vem sendo destacado pela literatura é a capacidade do herbicida em provocar alterações epigenéticas, como a modulação de microRNAs e da metilação anômala de DNA que estão envolvidos na regulação da maturação folicular e da qualidade oocitária. Essas modificações podem desencadear diferenças na expressão gênica que é essencial para os primeiros indícios de desenvolvimento embrionário, ressaltando ainda mais a ideia de a exposição ao herbicida ultrapassar os danos agudos e podendo gerar danos transgeracionais. (LORENZ et al., 2019)

Outro fator válido de discussão é a comunicação intracelular dentro de um folículo ovariano. As células da granulosa e da teca são fundamentais para a esteroidogênese, nutrição e suporte o oócito ao longo do seu trajeto e maturação, o que pode ser prejudicado pela redução da atividade mitocondrial causada pelo estresse oxidativo, bem como a perda de ATP e da integridade das junções comunicantes. A perda de comunicação faz com que as células de suporte e o oócito não consigam se comunicar como o esperado, interferindo em processos da maturação nuclear, citoplasmática e dificultando ainda mais uma fecundação de sucesso. (PEREGO et al., 2017)

A literatura, ainda, também apresenta a diferença de modelos experimentais que podem ter diferentes respostas, como o caso apresentado de estudos in vivo e in vitro. Enquanto alguns modelos in vitro demonstram danos mais rápido e acentuados mesmo em concentrações baixas tanto do glifosato isolado, bem como o de formulação comercial, em estudos in vivo mecanismos do corpo como o metabolismo hepático e barreiras fisiológicas anatômicas servem para que até mesmo antes que haja um dano perceptível, o próprio mecanismo do corpo tenha uma forma de atenuar os danos que poderiam ter sido causados por meios das ROS e SO. Essa variabilidade reforça ainda mais a cautela em escalonar o experimento para que de fato ele seja representativo das condições reais de campo. (KAFSHGIRI et. al., 2021)

Além disso, o que mais causa espanto e curiosidade para estudos é a relação do composto puro para os surfactantes ou adjuvantes que potencializam mais de 50% a ação do ingrediente ativo (glifosato). Em muitos casos, esses componentes adicionais se promovem por ter uma alta permeabilidade celular, causando uma amplificação para o estresse oxidativo, aumentando a inflamação, o que pode explicar por que as formulações

comerciais apresentam efeitos adversos ainda mais severos do que o glifosato puro. ((KAFSHGIRI et. al, 2021)

Do ponto de vista funcional, os impactos na taxa de ovulação, formação de corpos lúteo, produção hormonal e ambiente uterino relacionam a redução do estradiol e da progesterona comprometendo não somente a maturação do folículo, mas também em relação a construção do ambiente uterino no qual o embrião irá se implantar, uma vez que temos indicativos de grandes modificações nos epitélios uterinos e ovarianos, o que pode prejudicar a eficiência da espécie reprodutiva em análise. Fator esse que em casos de relação ao meio do agronegócio, podemos entender que quanto melhor for o animal de corte, melhor será seu preço no mercado, sendo assim, todos os fatores citados acima são especialmente relevantes para sistemas de produção onde a fertilidade é crucial para a produtividade e o retorno econômico. (REN et al., 2018)

Outro ponto crucial que deve ser levado em consideração são os efeitos transgeracionais induzidos pelo glifosato, uma vez que extrapolam a atividade imediata no organismo e transpassam para as gerações subsequentes. Os estudos com modelos de mamíferos, principalmente roedores, demonstram que a exposição parental pode resultar em alterações no DNA e microRNAs que são transmitidas aos descendentes, mesmo na ausência do descendente em ter contato direto com o tóxico. As alterações, contudo, comprometem a regulação de genes associados à fertilidade, desenvolvimento embrionário e homeostase reprodutiva, colocando as futuras gerações em declínio de qualidade gamética. (KUBSAD et al., 2019)

Ainda, no final do ano de 2025, a editora responsável pela primeira publicação que baseava o uso e liberação do herbicida em muitos países, incluindo o Brasil, foi retratado por problemas relacionados à confiabilidade dos resultados e conclusões do artigo publicado. Tal problemática pode ser fatídica para leis que regem a utilização do produto, bem como a sua classificação perante a Organização Mundial de saúde, que agora, trata o glifosato como provavelmente cancerígeno para humanos, o que faz com que o artigo publicado nos anos 2000 que afirmava que o glifosato era seguro para humanos, ser questionado. A Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (EPA), tem prazo curto para iniciar novas investigações acerca da seguridade do glifosato, podendo, portanto, ser reconsiderado seu uso e sua forma de aplicação. (TABUCHI, 2026)

Por fim, podemos pontuar que a maioria das pesquisas indicam a exposição crônica, mesmo que em doses pequenas, podem ser cumulativas ao longo do tempo. É o caso que pode ser relacionado aos trabalhadores rurais, sua exposição não é tópica, são anos de

contato com herbicidas, diretamente na alimentação pela colheita dos alimentos plantados ou por via dérmica, na aplicação desses compostos na lavoura. Apesar de todos os avanços, a literatura ainda carece de informações que comprovem a verdadeira relação de exposição prolongada ao glifosato, sua fórmula comercial e seus derivados no sistema reprodutivo, e principalmente, como os efeitos transgeracionais podem ser amenizados.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho teve como objetivo principal reunir as evidências científicas acerca dos efeitos do glifosato e de suas formulações acerca do sistema reprodutivo de fêmeas, independentemente do modelo experimental, considerando os principais mecanismos de ação do herbicida e defesa do corpo. A literatura revisada mostra de forma consistente que o herbicida apresenta maior potencial de desencadear alterações morfofuncionais quando em sua formulação comercial por conta de seus adjuvantes, porém, em uma exposição prolongada, o princípio ativo também começa a apresentar prejuízos à qualidade da fertilidade. A relação dose-dependência também foi colocada a prova e de fato, comprovando que a toxicidade é fortemente dependente dessa relação.

Ainda, há muito o que ser explorado acerca dos impactos transgeracionais que o glifosato pode trazer para as espécies o qual ele tem contato, seja direto ou indireto. Apesar da robustez dos dados presentes na literatura experimental, observa-se a carência em estudos em espécies de negócio, como a bovinocultura e avicultura, cruciais para o desenvolvimento econômico de diferentes regiões do país, uma vez que eles são os que têm maior contato com lavouras que fazem uso do glifosato como princípio ativo de seus herbicidas.

Em síntese, a revisão vem com o propósito de reforçar a necessidade de uma abordagem mais cautelosa em relação ao manejo de herbicidas à base de glifosato, bem como a importância do mapeamento e do monitoramento ambiental, além de avaliações

contínuas de fertilidade em rebanhos próximos às áreas de cultivo e o desenvolvimento de estratégias preventivas que preservem a eficiência reprodutiva. Compreender de forma clara e concisa os efeitos do herbicida sobre a reprodução é essencial para assegurar a sustentabilidade dos processos de agropecuária, a saúde humana e a segurança geracional.

7. REFERÊNCIAS

1. AGARWAL, Ashok; GUPTA, Sajal; SHARMA, Rakesh K. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reproductive Biology and Endocrinology*, v. 3, n. 28, p. 1–21, 2005. Disponível em: <http://www.rbej.com/content/3/1/28>. Acesso em: dia mês ano.
2. AMARANTE JUNIOR, O. P. DE . et al.. Glifosato: propriedades, toxicidade, usos e legislação. *Química Nova*, v. 25, n. 4, p. 589–593, jul. 2002.
3. ANDRADE, E.R et al. Consequências da produção de espécies reativas de oxigênio na reprodução e principais mecanismos antioxidantes. *Revista Brasileira de Reprodução Animal*, Belo Horizonte: CBRA, ano 2010, p. 79-85, 1 jun. 2010.
4. ANDRADE, A., PINTO, SC., and OLIVEIRA, RS., orgs. *Animais de Laboratório: criação e experimentação* [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2002. 388 p. ISBN: 85-7541-015-6. Available from SciELO Books .
5. ANDRADE, E. et al. Consequências da produção das espécies reativas de oxigênio na reprodução e principais mecanismos antioxidantes Consequences of production of reactive oxygen species in reproduction and main antioxidant mechanisms. *Rev. Bras. Reprod. Anim*, n. 2, p. 79–85, [s.d.].

6. ARL, R. Toxicidade reprodutiva do glifosato e herbicidas à base de glifosato: uma abordagem bibliográfica. 2021. 56 f. Trabalho de Conclusão — Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 14 maio 2021. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/223842>. Acesso em: 02 dez. 2025.
7. Bai SH, Ogbourne SM. Glyphosate: Environmental Contamination, Toxicity and Potential Risks to Human Health Via Food Contamination. *Environ Sci Pollut Res Int* (2016) 23:18988–9001. 10.1007/s11356-016-7425-3
8. Bai G, Jiang X, Qin J, Zou Y, Zhang W, Teng T, Shi B, Sun H. Perinatal exposure to glyphosate-based herbicides impairs progeny health and placental angiogenesis by disturbing mitochondrial function. *Environ Int.* (2022) 170:107579. doi: 10.1016/j.envint.2022.107579.
9. BARBOSA, Kriaque Barra Ferreira et al. Estresse Oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *Revista de Nutrição, Campinas: Revista de Nutrição*, ano 2010, p. 629-643, 1 jul. 2010.
10. BENACHOUR, N.; SÉRALINI, G.-E. Glyphosate formulations induce apoptosis and necrosis in human umbilical, embryonic, and placental cells. *Chemical Research in Toxicology*, v. 22, p. 97–105, 2009. doi:10.1021/tx800218n.
11. Ben Maamar M, Beck D, Nilsson EE, Kubsad D, Skinner MK. Epigenome-Wide Association Study for Glyphosate Induced Transgenerational Sperm DNA Methylation and Histone Retention Epigenetic Biomarkers for Disease. *Epigenetics* (2020) 1–18. 10.1080/15592294.2020.1853319
12. Bonny S. Genetically Modified Herbicide-Tolerant Crops, Weeds, and Herbicides: Overview and Impact. *Environ Manage* (2016) 57:31–48. 10.1007/s00267-015-0589-7
13. BUGATTI, C. et al. Microplásticos e Nanoplásticos e sua relevância na saúde humana: uma revisão de literatura. *Research, Society and Development*, v. 12, n. 1, p. e6712139302–e6712139302, 1 jan. 2023.
14. CHANG, V. C.; ANDREOTTI, G.; OSPINA, M.; PARKS, C. G.; LIU, D.; SHEARER, J. J.; ROTHMAN, N.; SILVERMAN, D. T.; SANDLER, D. P.; CALAFAT, A. M.; BEANE FREEMAN, L. E.; HOFMANN, J. N. Glyphosate exposure and urinary oxidative stress biomarkers in the Agricultural Health

- Study. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 115, p. 394–404, 2023. doi:10.1093/jnci/djac242.
15. COSTA, Andreia Barbosa da. *Desreguladores Endócrinos na Alimentação*. Orientador: Isabel Rita Barbosa. 2014. 37 f. TCC (Especialização) - Curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2014.
 16. Dallegrove, E.; Mantese, F. D.; Oliveira, R. T.; Andrade, A. J. M.; Dalsenter, P. R.; Langelloh, A. Pre- and postnatal toxicity of the commercial glyphosate formulation in Wistar rats. *Archives of Toxicology*, v. 81, n. 9, p. 665–673, 2007. doi:10.1007/s00204-006-0170-5.
 17. Demonte LD, Michlig N, Gaggiotti M, Adam CG, Beldoménico HR, Repetti MR. Determination of Glyphosate, AMPA and Glufosinate in Dairy Farm Water From Argentina Using a Simplified UHPLC-MS/MS Method. *Sci Total Environ* (2018) 645:34–43. 10.1016/j.scitotenv.2018.06.340
 18. Entenda o que é o glifosato, o agrotóxico mais vendido do mundo | CEE Fiocruz. Disponível em: <<https://cee.fiocruz.br/?q=node/987>>.
 19. “Estudo da Citotoxicidade do Glifosato sobre Linhagens Celulares Tireoidianas” 2. RESUMO. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://www.fcm.unicamp.br/comau/sites/default/files/2022-08/ESTUDO%20DA%20CITOTOXICIDADE%20DO%20GLIFOSATO.pdf>>. Acesso em: 30 abr. 2024.
 20. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. *Guideline on Data Integrity*. Amsterdam, 2018.
 21. FRAJBLAT, Marcel; AMARAL, Vera L. Lângaro; RIVERA, Ekaterina AB. *Ciência em animais de laboratório*. *Ciência. Culto.*, São Paulo, v. 2, pág. 44-46, 2008. Disponível em <http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0009-67252008000200019&lng=en&nrm=iso>. acesso em 18 de março de 2024.
 22. Fu JY, Jing Y, Xiao YP, Wang XH, Guo YW, Zhu YJ. Astaxanthin inhibiting oxidative stress damage of placental trophoblast cells in vitro. *Syst Biol Reprod Med.* (2021) 67:79-88. doi: 10.1080/19396368.2020.1824031.
 23. Gastiazoro MP, Durando M, Milesi MM, Lorenz V, Vollmer G, Varayoud J, Zierau O. Glyphosate induces epithelial mesenchymal transition-related

- changes in human endometrial Ishikawa cells via estrogen receptor pathway. *Mol Cell Endocrinol.* (2020) 510:110841. doi: 10.1016/j.mce.2020.110841.
24. Guerrero Schimpf M, Milesi MM, Ingaramo P, Luque E, Varayoud J. Neonatal Exposure to a Glyphosate-Based Herbicide Alters the Development of the Rat Uterus. *Toxicology* (2017) 376:2–14. 10.1016/j.tox.2016.06.004
 25. Heap I, Duke SO. Overview of Glyphosate-Resistant Weeds Worldwide. *Pest Manag Sci* (2018) 74:1040–9. 10.1002/ps.4760
 26. Ingaramo PI, Varayoud J, Milesi MM, Guerrero Schimpf M, Muñoz de Toro M, Luque EH. Effects of Neonatal Exposure to a Glyphosate-Based Herbicide on Female Rat Reproduction. *Reproduction* (2016) 152:403–15. 10.1530/REP-16-0171
 27. International Agency for Research on Cancer. Some organophosphate insecticides and herbicides - Glyphosate. In: *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 112*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; (2015) 321-412
 28. Kafshgiri, S. K, Farkhondeh T, Miri-Moghaddam E. Glyphosate effects on the female reproductive systems: a systematic review. *Rev Environ Health.* 2021 Jul 15;37(4):487-500. doi: 10.1515/reveh-2021-0029. PMID: 34265884.
 29. Kharfi Aris A, Leblanc S, Ouellet A, Moutquin JM. Dual action of H₂O₂ on placental hCG secretion: implications for oxidative stress in preeclampsia. *Clin Biochem.* (2007) 40:94-7. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2006.10.008.
 30. Knaggs AR. The Biosynthesis of Shikimate Metabolites. *Nat Prod Rep* (2001) 18:334–55. 10.1039/b001717p
 31. Kongtip P, Nankongnab N, Phupancharoensuk R, Palarach C, Sujirarat D, Sangprasert S, et al.. Glyphosate and Paraquat in Maternal and Fetal Serums in Thai Women. *J Agromedicine* (2017) 22:282–9. 10.1080/1059924X.2017.1319315
 32. KONGTIP, P.; NANKONGNAB, N.; PHUPANCHAROENSUK, R.; PALARACH, C.; SUJIRARAT, D.; SANGPRASERT, S.; et al. Glyphosate and paraquat in maternal and fetal serums in Thai women. *Journal of Agromedicine*, v. 22, p. 282–289, 2017. doi:10.1080/1059924X.2017.1319315.
 33. KRONBERG, M. F.; ROSSEN, A.; MUNARRIZ, E. R. Glyphosate-based herbicides and oxidative stress. In: Patel V. B., Preedy V. R. (eds.). *Toxicology*. Academic Press, 2021. p. 79–90. doi:10.1016/B978-0-12-819092-0.00009-1.

34. Kronberg MF, Rossen A, Munarriz ER, Chapter 9 - Glyphosate-based herbicides and oxidative stress, Editor(s): Patel VB, Preedy VR, Toxicology, Academic Press, (2021) 79-90, ISBN 9780128190920 <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819092-0.00009-1>.
35. KRUEGER, X.; HEUWIESER, W. Effect of flunixin meglumine and carprofen on pregnancy rates in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, v. 93, p. 5140–5146, 2010. doi: 10.3168/jds.2010- 3072
36. Kubsad D, Nilsson EE, King SE, Sadler-Riggelman I, Beck D, Skinner MK. Assessment of Glyphosate Induced Epigenetic Transgenerational Inheritance of Pathologies and Sperm Epimutations: Generational Toxicology. *Sci Rep* (2019) 9:6372. 10.1038/s41598-019-42860-0
37. LINS, Luciana Araujo et al. ESTRESSE OXIDATIVO NA GESTAÇÃO: QUAL A PERCEPÇÃO NA ESPÉCIE EQUINA? - REVISÃO. *Science and Animal Health*, Pelotas: Universidade Federal de Pelotas, ed. 2, ano 2017, 1 jun. 2017.
38. LIU, M.; LU, S.; YANG, C.; ZHANG, D.; ZHU, J.; YIN, J.; ZHAO, H.; YANG, B.; KUANG, H. Maternal exposure to a glyphosate-based herbicide impairs placental development through endoplasmic reticulum stress in mice. *Food and Chemical Toxicology*, v. 173, 2023. doi:10.1016/j.fct.2023.113640.
39. LÓPEZ-ENRÍQUEZ, J.-E. et al. Participación de la Placenta en los Orígenes de la Salud y la Enfermedad durante el Desarrollo. *JÓVENES EN LA CIENCIA*, v. 16, 9 set. 2022.
40. Lorenz V, Milesi MM, Guerrero Schimpf M, Luque EH, Varayoud J. Epigenetic Disruption of Estrogen Receptor Alpha Is Induced by a Glyphosate-Based Herbicide in the Preimplantation Uterus of Rats. *Mol Cell Endocrinol* (2019) 480:133–41. 10.1016/j.mce.2018.10.022
41. Lorenz V, Pacini G, Luque EH, Varayoud J, Milesi MM. Perinatal Exposure to Glyphosate or a Glyphosate-Based Formulation Disrupts Hormonal and Uterine Milieu During the Receptive State in Rats. *Food Chem Toxicol* (2020) 143:111560. 10.1016/j.fct.2020.111560
42. Lupi L, Bedmar F, Puricelli M, Marino D, Aparicio VC, Wunderlin D, et al.. Glyphosate Runoff and Its Occurrence in Rainwater and Subsurface Soil in the Nearby Area of Agricultural Fields in Argentina. *Chemosphere* (2019) 225:906–14. 10.1016/j.chemosphere.2019.03.090

43. MANSERVISI, Fabiana; LESSEUR, Corina; PANZACCHI, Simona; MANDRIOLI, Daniele; FALCIONI, Laura; BUA, Luciano; et al. The Ramazzini Institute 13-week pilot study glyphosate-based herbicides administered at human-equivalent dose to Sprague Dawley rats: effects on development and endocrine system. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, v. 18, n. 1, p. 15, 2019. doi: 10.1186/s12940-019-0453-y.
44. Mendez MJ, Aimar SB, Aparicio VC, Ramirez Haberkon NB, Buschiazzi DE, De Gerónimo E, et al.. Glyphosate and Aminomethylphosphonic Acid (AMPA) Contents in the Respirable Dust Emitted by an Agricultural Soil of the Central Semiarid Region of Argentina. *Aeolian Res* (2017) 29:23–9. 10.1016/j.aeolia.2017.09.004
45. Montiel-León JM, Muñoz G, Vo Duy S, Do DT, Vaudreuil MA, Goeury K, et al.. Widespread Occurrence and Spatial Distribution of Glyphosate, Atrazine, and Neonicotinoids Pesticides in the St. Lawrence and tributary rivers. *Environ Pollut* (2019) 250:29–39. 10.1016/j.envpol.2019.03.125
46. MORAES, P. V.; ROSSI, P. Comportamento ambiental do glifosato. *Scientia Agraria Paranaensis*, [S. l.], v. 9, n. 3, 2000. DOI: 10.18188/sap.v9i3.5258. Disponível em: <https://e-revista.unioeste.br/index.php/scientiaagraria/article/view/5258>. Acesso em: 19 mar. 2024.
47. MORLEY, J. E. Glândulas endócrinas. Disponível em: <<https://www.msdmanuals.com/pt-br/casa/dist%C3%BArbios-hormonais-e-metab%C3%B3licos/biologia-do-sistema-end%C3%B3crino/gl%C3%A2ndulas-end%C3%B3crinas#:~:text=O%20sistema%20end%C3%B3crino%20%C3%A9%20composto>>.
48. Mose T, Kjaerstad MB, Mathiesen L, Nielsen JB, Edelfors S, Knudsen LE. Placental Passage of Benzoic Acid, Caffeine, and Glyphosate in an Ex Vivo Human Perfusion System. *J Toxicol Environ Health A* (2008) 71:984–91. 10.1080/01932690801934513
49. Mukherjee I, Dhar R, Singh S, Sharma JB, Nag TC, Mridha AR, Jaiswal P, Biswas S, Karmakar S. Oxidative stress-induced impairment of trophoblast function causes preeclampsia through the unfolded protein response pathway. *Sci Rep*. (2021) 11:18415. doi: 10.1038/s41598-021-97799-y.

50. Myatt L, Cui X. Oxidative stress in the placenta. *Histochem Cell Biol.* (2004) 122:369-82. doi: 10.1007/s00418-004-0677-x.
51. NEIRO MUNÍN, L. Problemas de los microplásticos en los seres vivos. Disponível em: <<https://minerva.usc.es/xmlui/handle/10347/29764>>. Acesso em: 18 mar. 2024.
52. Parvez S, Gerona RR, Proctor C, Friesen M, Ashby JL, Reiter JL, et al.. Glyphosate Exposure in Pregnancy and Shortened Gestational Length: A Prospective Indiana Birth Cohort Study. *Environ Health* (2018) 17:23. 10.1186/s12940-018-0367-0
53. Perego MC, Schutz LF, Caloni F, Cortinovis C, Albonico M, Spicer LJ. Evidence for Direct Effects of Glyphosate on Ovarian Function: Glyphosate Influences Steroidogenesis and Proliferation of Bovine Granulosa But Not Theca Cells In Vitro. *J Appl Toxicol* (2017) 37:692–8. 10.1002/jat.3417
54. Pham TH, Derian L, Kervarrec C, Kernanec P-Y, Jégou B, Smagulova F, et al.. Perinatal Exposure to Glyphosate and a Glyphosate-Based Herbicide Affect Spermatogenesis in Mice. *Toxicol Sci* (2019) 169:260–71. 10.1093/toxsci/kfz039
55. POMPEU, G. B.; AZEVEDO, R. A. DE. Análise da resposta antioxidativa de células in vitro de fumo (*Nicotiana tabacum* cv BY-2) submetidas ao metal pesado níquel. repositório.usp.br, 2006.
56. POULSEN, M. S.; RYTTING, E.; MOSE, T.; KNUDSEN, L. E. Modeling placental transport: correlation of in vitro BeWo cell permeability and ex vivo human placental perfusion. *Toxicology in Vitro*, v. 23, p. 1380–1386, 2009. doi:10.1016/j.tiv.2009.07.028.
57. Poulsen MS, Rytting E, Mose T, Knudsen LE. Modeling Placental Transport: Correlation of In Vitro BeWo Cell Permeability and Ex Vivo Human Placental Perfusion. *Toxicol In Vitro* (2009) 23:1380–6. 10.1016/j.tiv.2009.07.028
58. Ravier S, Désert M, Gille G, Armengaud A, Wortham H, Quivet E. Monitoring of Glyphosate, Glufosinate-Ammonium, and (Aminomethyl)Phosphonic Acid in Ambient Air of Provence-Alpes-Côte-D'Azur Region, France. *Atmos Environ* (2019) 204:102–9. 10.1016/j.atmosenv.2019.02.023
59. REIMERS, T. J.; SALERNO, V. J.; LAMB, S. V. Validation and Application of Solid-phase Chemiluminescent Immunoassays for Diagnosis of Endocrine

- Diseases in Animals Comparative Haematology International v.6, p. 170-175, 1996.
60. Rendon-von Osten J, Dzul-Caamal R. Glyphosate Residues in Groundwater, Drinking Water and Urine of Subsistence Farmers From Intensive Agriculture Localities: A Survey in Hopelchén, Campeche, Mexico. *Int J Environ Res Public Health* (2017) 14:595. 10.3390/ijerph14060595
61. Ren X, Li R, Liu J, Huang K, Wu S, Li Y, et al.. Effects of Glyphosate on the Ovarian Function of Pregnant Mice, the Secretion of Hormones and the Sex Ratio of Their Fetuses. *Environ Pollut* (2018) 243:833–41. 10.1016/j.envpol.2018.09.049
62. Ruano CSM, Miralles F, Méhats C, Vaiman D. The Impact of Oxidative Stress of Environmental Origin on the Onset of Placental Diseases. *Antioxidants (Basel)*. (2022) 11:106. doi: 10.3390/antiox11010106
63. Rubio F, Guo E, Kamp L. Survey of Glyphosate Residues in Honey, Corn and Soy Products. *J Environ Anal Toxicol* (2014) 4:249. 10.4172/2161-0525.1000249
64. ROMANO, R. M.; ROMANO, M. A.; OLIVEIRA, C. A. Glifosato como desregulador endócrino químico / Glyphosate as an endocrine chemical disruptor. *Ambiência (UNICENTRO)*, v. 5, n. 2, 2009. Disponível em: <https://revistas.unicentro.br/index.php/ambiencia/article/view/348/pdf>. Acesso em: 02 dez. 2025.
65. SAVIOLI, Anna Carolina. Participação dos neutrófilos durante a fase de pré-implantação embrionária no desenvolvimento da placenta em camundongos. Orientador: Sandra Helena Poliselli Farsky. 2022. 46 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Programa de Pós-Graduação em Farmácia (Fisiopatologia e Toxicologia), Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.
66. SIMASOTCHI, C. et al. A glyphosate-based formulation but not glyphosate alone alters human placental integrity. *Toxics*, v. 9, n. 9, 1 set. 2021.
67. TABUCHI, Hiroko. A Study Is Retracted, Renewing Concerns About the Weedkiller Roundup. *The New York Times*, 2 Jan. 2026. Disponível em: <https://www.nytimes.com/2026/01/02/climate/glyphosate-roundup-retracted-study.html>. Acesso em: 03 Jan.2026.