



## EXPOSIÇÃO DE HERBICIDAS NA SAÚDE HUMANA: UMA REVISÃO LITERÁRIA

Ana Paula Santana Souza<sup>1</sup>

Julia Cardelli Martinez Menegazzo<sup>2</sup>

Maria Clara Firmino Tamarozzi<sup>3</sup>

Maria Isabel de Oliveira Alves<sup>4</sup>

Sophia Stella Cardoso Villarino Prieto<sup>5</sup>

Eliane Marta Quinones<sup>6</sup>

Paulo Maccagnan<sup>7</sup>

Nayara Cavalcanti Ares<sup>8</sup>

Christiane Nicolau Coimbra<sup>9</sup>

Ricardo Diniz<sup>10</sup>

### Resumo

Os herbicidas são agentes biológicos ou substâncias químicas capazes de matar ou suprimir o crescimento de espécies específicas. Com o aumento da sua utilização nos últimos anos, diversos estudos relataram impactos relacionados a sua toxicidade na saúde humana. O objetivo dessa pesquisa foi realizar uma revisão bibliográfica com base em artigos científicos relacionados à exposição de herbicidas nos diferentes sistemas do corpo humano. As informações obtidas com os artigos revelaram uma ampla gama de impactos

---

<sup>1</sup> Acadêmico de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos (Unimes)

<sup>2</sup> Acadêmico de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos (Unimes)

<sup>3</sup> Acadêmico de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos (Unimes)

<sup>4</sup> Acadêmico de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos (Unimes)

<sup>5</sup> Acadêmico de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos (Unimes)

<sup>6</sup> Docente da Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES).

<sup>7</sup> Docente da Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES)

<sup>8</sup> Docente da Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES)

<sup>9</sup> Docente da Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES)

<sup>10</sup> Docente da Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES)



negativos, em diversos sistemas do corpo humano, causados pela toxicidade dos herbicidas, mas ainda sim sendo de grande importância a produção de novas evidências científicas sobre o tema. Dado os resultados vistos nos artigos, se faz pertinente a revisão sobre as normas de uso dos herbicidas, uma vez que sua utilização nos mercados agrícolas tende a crescer cada vez mais.

**Palavras-chave:** herbicidas; saúde humana; toxicidade.

## **EXPOSURE TO HERBICIDES ON HUMAN HEALTH: A LITERARY REVIEW**

### **Abstract**

Herbicides are biological agents or chemical substances capable of killing or suppressing the growth of specific species. With the increase in its use in recent years, several studies have reported impacts related to its toxicity on human health. The objective of this research was to carry out a literature review based on scientific articles related to the exposure of herbicides in the different systems of the human body. The information obtained from the articles revealed a wide range of negative impacts in various systems of the human body caused by the toxicity of herbicides, but it is still of great importance the output of new scientific evidence on the subject. Given the results seen in the articles, it is pertinent to evaluate the rules for the use of herbicides, since their use in agricultural markets tends to grow even more.

**Keywords:** herbicides; human health; toxicity.



HIGEIA@  
ISSN - 2525-5827

REVISTA CIENTÍFICA DAS FACULDADES  
DE MEDICINA, ENFERMAGEM, ODONTOLOGIA,  
VETERINÁRIA E EDUCAÇÃO FÍSICA.



## 1- INTRODUÇÃO

Herbicidas são definidos como agentes biológicos ou substâncias químicas capazes de matar ou suprimir o crescimento de espécies específicas. Entre os agentes biológicos estão os fungos e outros microrganismos. Apesar de seus diversos aspectos positivos na agricultura mundial, sabe-se que todos os herbicidas apresentam algum nível de toxicidade para o ser humano e ao ambiente.<sup>[1]</sup>

Dentre os herbicidas trazidos nesta revisão, o glifosato é o herbicida de maior espectro usado atualmente, e comparando com 2005, seu uso aumentou em 40%. Trata-se de um biocida sistêmico não seletivo com atividade de amplo espectro e é o herbicida mais utilizado no mundo. As formulações de herbicidas que contêm este ingrediente ativo representam aproximadamente 60% do mercado global de herbicidas não seletivos. O mecanismo de ação do glifosato está associado à sua capacidade de bloquear a via do ácido chiquímico, que está envolvida na síntese de aminoácidos aromáticos em plantas, fungos, e alguns microrganismos, ocasionando a morte do organismo alvo dentro de alguns dias.<sup>[2]</sup>

Estudos mostram que os herbicidas podem persistir no ambiente durante dias ou meses, e a sua utilização em larga escala pode constituir um grande problema ambiental e de saúde. O glifosato e outros herbicidas persistem nos alimentos, água e poeira; assim, a contaminação pode ocorrer por contato com solo contaminado, pó e por beber ou tomar banho em água contaminada, além da contaminação por alimentos.<sup>[2,3]</sup>

Os principais fatores influenciadores da toxicidade de uma substância são a repetição de exposição, o tempo da exposição e o modo de administração do produto. Com o aumento da resistência das plantas invasoras ao glifosato, os agricultores tendem a aumentar as taxas de aplicação do herbicida e pulverizar as culturas com maior frequência em curto período de tempo, aumentando assim o potencial tóxico. Portanto, com a ampla



exposição da população a tais herbicidas, a discussão acerca de sua toxicidade, juntamente com seus impactos na saúde humana, se faz essencial.<sup>[4]</sup>

Os estudos sobre os herbicidas na saúde humana relatam uma ampla gama de consequências causados por eles. A exposição à herbicidas inibidores de colinesterase foi associado com a redução do volume expiratório forçado (VEF1) e diminuição da capacidade vital forçada (CVF) e a exposição ao ácido diclorofenoxiacético induziu a inflamação pulmonar com aumento do risco de câncer de pulmão, por causa de suas ações à nível celular, como o estresse oxidativo.<sup>[5,6,7]</sup>

Em relação ao glifosato, foram descritos diversos efeitos neurotóxicos causados por ele, ao aumentar a permeabilidade da barreira hemato encefálica, que também foi relatado ser causada pelo seu metabólito, o ácido aminometilfosfônico (AMPA).<sup>[8,9]</sup>

Pode ser visto também quadro de neuroinflamação, além de diminuição dos níveis de noradrenalina favorecendo o aparecimento de doenças psiquiátricas como depressão e ansiedade.<sup>[10,11]</sup>

No sistema reprodutor, efeitos hormonais diretos foram vistos, como ação estrogênica e androgênica. A capacidade de fertilização também pode ser afetada uma vez que o glifosato gera disfunção mitocondrial, com aumento da permeabilidade da membrana mitocondrial, gerando prejuízos nos parâmetros espermáticos.<sup>[12,13,14]</sup>

Neste artigo foram abordadas ainda mais evidências científicas que demonstram os impactos dos herbicidas na saúde humana e suas consequências na população, evidenciando o cuidado que se deve ter com sua ampla utilização na sociedade atual.

## **2- OBJETIVOS E MÉTODOS**

O presente trabalho tem por objetivo trazer uma revisão literária atualizada sobre os impactos da exposição de herbicidas na saúde humana, sendo assim, útil para a comunidade médico-científica.



Foi realizada uma revisão da literatura médico-científica nas bases de dados do PubMed, MedLine, Scielo e LILACS, utilizando como palavras-chave: “herbicidas”, “saúde humana”, “toxicidade”.

### **3-DESENVOLVIMENTO**

Diante dos resultados obtidos nos artigos analisados, foi observado o efeito a exposição de herbicidas em alguns sistemas.

#### **3.1 Sistema Pulmonar e Hepático**

Existe uma grande variação de resultados quando se trata do sistema pulmonar sob exposição de herbicidas. A explicação mais provável é que, de maneira geral, diferentes agrotóxicos geram efeitos diferentes no organismo.

Foi evidenciado que a exposição ocupacional a pesticidas inibidores de colinesterase (I-ChE), principalmente o organofosfato, reduzem a razão VEF1/CVF (índice Tiffeneau-Pinelli), podendo estar relacionado ao desenvolvimento de distúrbio restritivo da ventilação. No entanto, os diferentes tipos de pesticidas I-ChE e os variados tempos de exposição, geraram ainda um alto grau de oscilação quanto aos dados apresentados. O paraquat ou 1,1'-dimetil-4,4'-bipiridina-dicloreto é um herbicida que possui elevada toxicidade pulmonar. No entanto, só há lesão tecidual caso a via de exposição seja por ingestão oral ou minimamente por absorção dérmica. Por esse motivo, isto é, por não apresentar tanto perigo à exposição por inalação, não foi evidenciado uma relação considerável com a razão VEF1/CVF. Ainda assim, é classificado como altamente perigoso caso manuseado erroneamente. <sup>[5]</sup>

Foi também relatado que, em agricultores expostos ao ácido diclorofenoxiacético, ocorrem alterações histológicas pulmonares que podem levar a um risco aumentado de



desenvolver câncer de pulmão. Nesse estudo em questão, a exposição alta ou baixa a esse herbicida causou inflamação pulmonar com congestão venosa e acúmulo de células mononucleares, além disso, gerou um aumento de neutrófilos e diminuição de linfócitos no sangue de ratos que sofreram exposição oral ao 2,4 D durante 90 dias.<sup>[6]</sup>

Os herbicidas são metabolizados no fígado e podem causar danos por diversos mecanismos como estresse oxidativo, alterações na adesão de células, risco aumentado de tumores por causa das ações celulares e ação hormonal. Apesar do conhecimento quase intrínseco de que os próprios herbicidas causam essas alterações, um estudo demonstrou que o ingrediente ativo Glifosato (GP) não teve efeito tóxico significativo nas células hepáticas, mas sim as moléculas presentes em sua formulação como solventes e surfactantes.<sup>[7]</sup>

### **3.2 Sistema Nervoso**

Os estudos analisados demonstram uma importante heterogeneidade quando se trata dos resultados obtidos, no entanto é indubitável a presença de efeitos neurotóxicos do glifosato, alterando assim sua estrutura e função. Foi revelado que o glifosato possui a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) e, a longo ou curto prazo, gerar diversos tipos de perturbações neurológicas e até mesmo intoxicação aguda. <sup>[2,8]</sup>

Outro efeito relatado foi o aumento da permeabilidade da BHE causada tanto pelo glifosato quanto pelo ácido aminometilfosfônico (AMPA), seu principal metabólico. Isso ocorre, pois a exposição a tais biocidas provavelmente afeta as proteínas responsáveis pela junção das células epiteliais que compõem essas estruturas de proteção do sistema nervoso. O estresse oxidativo também é uma reação bastante consistente nos estudos de modo geral. O biocida em questão estimula a expressão do RNAm WNT-5a, gerando uma série de reações que levam a liberação de  $Ca^{2+}$  para o citoplasma e gerando diversas alterações celulares, como por exemplo o aumento das concentrações de óxido nítrico, que



corroboram para estresse oxidativo. Essa situação pode provocar a via apoptótica intrínseca ou mitocondrial.<sup>[2,9]</sup>

A ativação da micróglia e de astrócitos é outro efeito da exposição ao GBH, gerando um quadro de neuroinflamação. Tal ativação libera grandes quantidades de citocinas inflamatórias, como TNF- $\alpha$  e IL-6, e também da proteína S100B por astrócitos especificamente, o que amplifica a resposta inflamatória na membrana das células da glia. Esse quadro faz com que a quantidade de óxido nítrico aumente, estimulando ainda mais o estresse oxidativo descrito anteriormente. Outro resultado essencial a ser mencionado, relativo à liberação dessas citocinas inflamatórias citadas, é a morte neuronal por apoptose.<sup>[2,10]</sup>

A autofagia celular e a oxidação de proteínas, membranas de organelas e até mesmo do DNA foram aspectos bastante descritos na exposição ao GBH. Isso é gerado devido ao grande aumento de concentrações intracelulares de espécies reativas de oxigênio (EROs), causando danificações em organelas e, conseqüentemente, fazendo com que as células induzam um processo de autofagia como mecanismo de proteção ao organismo. Esse processo feito de maneira descontrolada pode levar à apoptose. A via septo-hipocampal se mostrou bastante sensível ao pesticida, sendo então relacionado a graves perdas de memória que podem ser até mesmo irreversíveis, dependendo da concentração da exposição.<sup>[2,14]</sup>

O sistema neurotransmissor dopaminérgico também é afetado pelo GBH, afetando seus mecanismos de densidade e afinidade dos receptores dopaminérgicos D1. Também foi provado que o glifosato provocou neurotoxicidade em ratos Wistar de forma dose-dependente ao modular, não apenas o sistema mencionado, como também o adrenérgico e serotoninérgico.<sup>[2,4]</sup>

Há também a diminuição de noradrenalina em várias áreas cerebrais. Esses sistemas ao serem alterados modificam a expressão do humor e das emoções, podendo favorecer distúrbios como depressão e ansiedade.<sup>[11]</sup>



Por fim, é também bastante estabelecido em estudos e relatórios clínicos que a exposição a longo prazo do glifosato e suas formulações está relacionada a doenças degenerativas como Alzheimer e doenças parkinsonianas.<sup>[2]</sup>

### 3.3 Sistema Endócrino

Em estudos realizados foi visto que o glifosato pode agir como um desregulador endócrino químico. Foi relatado que ele pode alterar a produção de hormônios sexuais, pois diminui os níveis de testosterona e de espermátides, assim como altera a morfologia testicular e também dos espermatozoides. Já nas mulheres, o glifosato diminui a produção de estradiol ao desregular a via do estrogênio, além de diminuir a proliferação das células da granulosa. O conjunto desses fatores mencionados podem também contribuir para o aparecimento de linfomas.<sup>[3,8]</sup>

No estudo realizado em 2020 foram investigados treze GBHs (Herbicidas à Base de Glifosatos) e sua citotoxicidade e atividade hormonal em *Vibrio fischeri*. Foi relatado que os treze GBHs investigados apresentaram citotoxicidade em testes agudos e crônicos, e quanto a atividade hormonal, dez deles manifestaram atividade hormonal direta em diluições pelo menos uma ordem de grandeza menores que as diluições recomendadas para a agricultura e uso doméstico ou em concentrações encontradas em águas superficiais e subterrâneas. Foram investigados também os herbicidas Barclay Gallup Biograde 360®, Fozat 480® e Total® e além da citotoxicidade aguda e crônica apresentada por todos eles, Total® exibiu atividade estrogênica, enquanto no Fozat 480® foi observado atividade estrogênica e androgênica.<sup>[12]</sup>

### 3.4 Sistema Imunológico

O glifosato pode ser capaz de interromper interações entre as bactérias e o sistema imunológico no intestino, podendo levar a uma diminuição da tolerância à microbiota ou ao



desenvolvimento de novas infecções. Já a exposição ao GBH em humanos pode desempenhar um papel no desenvolvimento de síndromes inflamatórias tanto crônicas quanto agudas.<sup>[8]</sup>

No sistema imunológico de alguns peixes, o glifosato pode alterar a parte crítica do sistema imune inato. Estudos atuais apontam para um efeito inibitório do glifosato e GBHs na cascata do complemento do hospedeiro. Além disso, a expressão de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral (TNF), interferon (IFN)- $\gamma$ , interleucina (IL)-1 $\beta$ , e a atividade da via NF- $\kappa$ B, aumentaram ao serem expostas pelo glifosato, podendo acarretar em problemas no sistema imune do ser humano. Esse fato pode gerar consequências como a entrada de microrganismos, a exemplo do *H. pylori*, causador de cânceres no trato gastrointestinal em casos não-tratados.<sup>[2,3,8]</sup>

Como consequência, a imunossupressão relacionada à exposição ao glifosato pode estar intrinsecamente ligada à formação de neoplasias. Foi visto que um dos maiores fatores para que ocorra o aumento do risco para os Linfomas Não-Hodgkin são defeitos na imunossupressão, assim como alguns fatores congênitos, que serão abordados em outro tópico.<sup>[3]</sup>

### 3.5 Efeito Celular

Cada vez mais há o crescimento de evidências que sugerem que a exposição do organismo a formulações de herbicidas comerciais seja capaz de induzir ao estresse oxidativo e inibir a cadeia respiratória mitocondrial. Estudos trouxeram a relação do glifosato com a enzima succinato desidrogenase (SDH), uma vez que ambos apresentam hidrofiliidade e semelhanças estruturais, o que resultava no glifosato se ligando ao sítio de ligação do succinato na membrana que ativa o metabolismo e a produção de energia aeróbica, inibindo-o e assim reduzindo a eficiência da cadeia de transporte de elétrons.<sup>[14]</sup>



Há estudos que mostram que o uso da combinação glifosato+GBHs podem conferir citotoxicidade, genotoxicidade ou ambos, e esses resultados dependem do tipo de célula. Os GBHs tendem a alterar o metabolismo energético e os processos bioquímicos celulares, considerando sua ação no estresse oxidativo. GBHs parecem ser capazes de diminuir tanto a respiração mitocondrial quanto a oxidação de ácidos graxos.<sup>[8]</sup>

Foi visto que herbicidas à base de glifosato foram capazes de modificar a membrana mitocondrial, já que o glifosato gera um aumento da permeabilidade da membrana mitocondrial interna para prótons e  $Ca^{2+}$ , causando uma alta concentração intracelular de  $Ca^{2+}$ . Isso gera uma indução à mudanças estruturais na membrana mitocondrial interna, sendo prejudicial à célula uma vez que gera elevação dos níveis de GBHs (herbicidas à base de herbicidas e ativação de caspases. Tudo isso pode levar à desregulação da função celular e sua morte.<sup>[2,14]</sup>

No sistema reprodutor humano, foram vistas consequências prejudiciais do glifosato e do Roundup que afetam a funcionalidade mitocondrial, prejudicando os parâmetros espermáticos, que podem levar a defeitos na capacidade de fertilização. O tratamento com Roundup evidenciou que o mesmo leva a disfunção mitocondrial, relacionada a uma redução progressiva da motilidade espermática, além de mostrar que o glifosato afetou negativamente a eficiência da respiração mitocondrial em espermatozoides humanos.<sup>[13,14]</sup>

Além disso, a exposição ao glifosato pode causar alterações genéticas, pois ele pode induzir a quebra de uma ou duas partes do DNA, podendo levar à oxidação das bases de purina e pirimidina, assim como pode induzir micronúcleos, a troca de cromátides-irmãs e enfim, alterações cromossômicas. Todas essas mudanças nos genes podem ser predisposições à cânceres.<sup>[3]</sup>

### **3.6 Neoplasias**



O organismo humano encontra-se exposto a múltiplos fatores carcinogênicos, com efeitos aditivos ou multiplicativos. A carcinogênese pode iniciar-se de forma espontânea ou ser provocada pela ação de agentes carcinogênicos (químicos, físicos ou biológicos). Em ambos os casos, verifica-se a indução de alterações mutagênicas e não-mutagênicas ou epigenéticas nas células. Um dos estudos utilizados demonstrou que a exposição a herbicidas não só causou inflamação e modificações celulares, mas também alterou a expressão de diversos genes como *Itgb1*, *NF-κB1*, *p53*, *Cdk6* e *Apaf1*.<sup>[6]</sup>

A exposição ao GBH está altamente ligada a vários tipos de cânceres, sendo o Linfoma Não-Hodgkin o mais estudado em humanos. Foi mostrada uma relação entre a exposição ao glifosato e o mieloma múltiplo e o linfoma de grandes células B, mas a ligação entre a exposição ao GBH e o linfoma não-Hodgkin (LNH) é hoje em dia a mais discutida. Os estudos demonstraram aumento de 41% do risco de LNH após uma elevada exposição aos GBHs, e também mostraram um aumento de 41% para 84% desse risco quando comparado ao estudo coorte. A hipótese principal do estudo é que quanto mais exposto aos GBHs, ou seja, em altos níveis, durante muito tempo e/ou com latência o suficiente, aumentará o risco de Linfoma Não-Hodgkin em humanos, devido à natureza de desenvolvimento do câncer. Suspeita-se que a imunossupressão, também possivelmente causada pelos GBHs, juntamente de infecções virais e bacterianas, alterações endócrinas e genéticas são mecanismos fundamentais subjacentes ao desenvolvimento de linfoma.<sup>[3]</sup>

Um outro estudo mostrou que o glifosato e o AMPA podem inibir o crescimento de algumas linhagens de células cancerígenas, inibindo a fase S do ciclo celular e alterando a expressão de genes envolvidos ou a apoptose de células cancerosas.<sup>[8]</sup>

### **3.7 Sistema Digestório e Cardiovascular**



Quanto ao sistema cardiovascular, estudos relataram que 4 em cada 10 indivíduos contaminados com glifosato desenvolveram arritmias cardíacas. Ademais, a contagem de hemácias e dos níveis de hematócrito foram diminuídas.<sup>[8]</sup>

No sistema digestório, dentre os efeitos agudo e crônico em seres humanos, estudos mostram que podem ocorrer lesões corrosivas de mucosas como: oral, esofágica, gástrica e, menos frequente, duodenal. Além disso, disfagia, epigastria, náusea, vômitos, cólicas, diarreia são alguns sintomas possíveis da contaminação por agrotóxicos.<sup>[4]</sup>

Além disso, por ser utilizado também como inibidor do crescimento microbiano, sendo evidenciado em estudos que o glifosato pode inibir a enzima EPSPs na microbiota intestinal humano, modificando a composição dos microrganismos, ocasionando disfunção da microbiota.<sup>[14]</sup>

### **3.8 Impacto infantil**

Durante o período gestacional, as condições ambientais possuem grande influência no desenvolvimento dos embriões humanos. Pesquisas realizadas em laboratório revelaram que as células placentárias podem ser afetadas pelo glifosato, podendo atravessar a placenta com efeito direto no feto afetando a nutrição e oxigenação, e consequentemente, o desenvolvimento fetal. Foi relatado que, a contaminação da mãe pelo glifosato pode afetar o feto no útero diretamente, uma vez mostrado que o glifosato consegue atravessar a placenta, além de possuir efeitos tóxicos nas células da placenta. Em investigações, foi documentado que mesmo em baixas concentrações, os GBHs podem induzir as células embrionárias, umbilicais e placentárias à apoptose e necrose.<sup>[2,15]</sup>

Após pesquisas feitas em locais que receberam água, a jusante de áreas que obtiveram aumento da produção de soja após a introdução de glifosatos, resultados mostraram que houveram aumentos significativos da incidência e frequência da mortalidade



infantil, de partos prematuros e de bebês com baixo peso ao nascimento. A maior parte das mortes infantis foram vistas ou intra-uterinas, antes do parto, ou como consequência das condições do período perinatal, ocorrendo durante ou pouco após o parto.<sup>[2,8,15]</sup>

No estudo realizado, o aumento médio do uso de glifosato na amostra durante o período analisado teve relação com o aumento da taxa de mortalidade infantil de 0,88 por 1000 nascimentos, correspondendo a uma média anual de 0,45 óbitos por município, o que totaliza, por ano, 503 óbitos infantis. Aproximadamente 75% dos efeitos totais na mortalidade foram causados pelas condições do período perinatal, correspondendo a 56%, e condições respiratórias, correspondendo aos 19% restantes.<sup>[15]</sup>

A mortalidade relacionada às condições do período perinatal foram um reflexo direto das complicações associadas ao crescimento fetal, malformação e disfunção placentária. Também estão provavelmente ligadas aos mesmos fatores, principalmente à prematuridade, as complicações respiratórias, particularmente as doenças pulmonares crônicas e síndrome do desconforto respiratório. Já pela atividade de desregulação endócrina, a exposição direta ao feto pode afetar o equilíbrio do estrógeno pela atividade de desregulação endócrina do glifosato, desregulando o desenvolvimento de células testiculares e produção de testosterona. Foi visto também, que podem gerar problemas quanto à malformação, tendo como variação desde lábio leporino até síndrome de Down.<sup>[8,15]</sup>

#### **4- CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os artigos relataram que os herbicidas estão amplamente presentes na vida cotidiana e a ampliação do seu uso atualmente traz impactos não só para aqueles que podem ser expostos a eles por meio do contato direto no ambiente de trabalho, mas toda uma população que indiretamente tenha contato com solo e água contaminados. São recorrentemente detectadas pequenas concentrações de agrotóxicos no corpo da maioria



dos indivíduos das sociedades ocidentais, incluindo os que vivem em áreas urbanas e não possuem contato direto com as respectivas substâncias.

É cada vez mais observado e estudado que a intoxicação aguda é apenas uma parte da enorme gama de efeitos assintomáticos que os herbicidas, em baixas concentrações, mas a longo prazo, podem causar. A intoxicação direta torna-se muito menos evidente na população do que a toxicidade subclínica, que em um maior período de tempo demonstra-se igualmente danosa à saúde humana.

A longo prazo pôde-se observar os prejuízos causados pelos herbicidas na saúde humana em uma série de sistemas como abordado nesta revisão. Entretanto, é essencial que os estudos acerca dos herbicidas na saúde humana sejam cada vez mais ampliados, com maiores evidências científicas sobre o assunto.

## 5- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Biologia D, Aplicação À, Scherer E, Vargas L, Rizzardi M, Hall L, et al. COMO FUNCIONAM OS HERBICIDAS. 21ª edição; Passo Fundo: Berthier; 2005 [citado em 30 de maio de 2022]. Disponível em: <<https://www.embrapa.br/documents/1355291/12492345/Como+funcionam+os+herbicidas/954b0416-031d-4764-a703-14d9b28b178e?version=1.0>>
- 2- Costas-Ferreira C, Durán R, Faro LRF. Toxic Effects of Glyphosate on the Nervous System: A Systematic Review. International Journal of Molecular Sciences [periódicos na Internet] 2022; 23(9):4605 [citado em 30 de maio de 2022];. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/23/9/4605>>
- 3- Zhang L, Rana I, Shaffer RM, Taioli E, Sheppard L. Exposure to Glyphosate-Based Herbicides and Risk for Non-Hodgkin Lymphoma: A Meta-Analysis and Supporting Evidence. Mutation Research/Reviews in Mutation Research [Internet]. 2019 Feb;781:186-206 [citado em 30 de maio de 2022]. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1383574218300887>>



4- Brito MA, Yada MM. IMPACTOS DO HERBICIDA GLIFOSATO NA SAÚDE HUMANA. SIMTEC - Simpósio de Tecnologia da Fatec [Internet] Taquaritinga 2019 Dec 22; 5(1):349–60. [citado em 30 de maio de 2022]; Disponível em: <<https://simtec.fatectq.edu.br/index.php/simtec/article/view/390/265>>

5- Ratanachina J, De Matteis S, Cullinan P, Burney P. Pesticide exposure and lung function: a systematic review and meta-analysis. Occupational Medicine. 2019 Dec 21; 70(1):14-23 [citado em 30 de maio de 2022]. Disponível em: <<https://academic.oup.com/occmed/article/70/1/14/5682639>>

6- Kaur G, Kumar BVS, Singh B, Sethi RS. Exposures to 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid with or without endotoxin upregulate small cell lung cancer pathway. Journal of Occupational Medicine and Toxicology [periódicos na Internet]. 2021 Abr 17; 16(1):14. [citado em 30 de maio de 2022]. Disponível em: <<https://occup-med.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12995-021-00304-4>>

7- Hao Y, Zhang Y, Ni H, Gao J, Yang Y, Xu W, et al. Evaluation of the cytotoxic effects of glyphosate herbicides in human liver, lung, and nerve. Journal of Environmental Science and Health, Part B. 2019 Jun 24; 54(9):737–44. [citado em 30 de maio de 2022]. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31232652/>>

8- Peillex C, Pelletier M. The impact and toxicity of glyphosate and glyphosate-based herbicides on health and immunity. Journal of Immunotoxicology. 2020 Jan 1; 17(1):163–174. [citado em 30 de maio de 2022]. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32897110/>>

9- Martinez A, Al-Ahmad AJ. Effects of glyphosate and aminomethylphosphonic acid on an isogenic model of the human blood-brain barrier. Toxicology Letters. 2019 Apr; 304:39–49 [citado em 30 de maio de 2022]. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378427418319040>>

10- Fricker M, Tolkovsky AM, Borutaite V, Coleman M, Brown GC. Neuronal Cell Death. Physiological Reviews [Internet]. 2018 Apr 1 ;98(2):813–880 [citado em 30 de maio de 2022]. Disponível em: <<https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00011.2017>>



11- Ait Bali Y, Ba-Mhamed S, Bennis M. Behavioral and Immunohistochemical Study of the Effects of Subchronic and Chronic Exposure to Glyphosate in Mice. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* [periódicos na Internet]. 2017 Aug 8; 11:146 [citado em 30 de maio de 2022]. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28848410/>>

12- Tóth G, Háhn J, Radó J, Szalai DA, Kriszt B, & Szoboszlay S. Cytotoxicity and hormonal activity of glyphosate-based herbicides. *Environmental Pollution* [periódicos na Internet]. 2020 Oct 1; 265(B):115027. [citado em 30 de maio de 2022]. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0269749120321114>>

13- Anifandis G, Amiridis G, Dafopoulos K, Daponte A, Dovolou E, Gavriil E, et al. The In Vitro Impact of the Herbicide Roundup on Human Sperm Motility and Sperm Mitochondria. *Toxics* [periódicos na Internet]. 2017 Dec 21; 6(1):2. [citado em 30 de maio de 2022]; Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5874775/#:~:text=Our%20results%20indicate%20that%20the,observed%20reduction%20in%20mitochondrial%20staining>>

14- Strilbytska OM, Tsiumpala SA, Kozachyshyn II, Strutynska T, Burdyliuk N, Lushchak V, Lushchak O. The effects of low-toxic herbicide Roundup and glyphosate on mitochondria [Internet]. *EXCLI J.* 2022 Jan.10; 21:183-196; [citado em 30 de maio de 2022];. Disponível em: <<https://www.excli.de/index.php/excli/article/view/4478>>

15- Dias M, Rocha R, Soares RR. Glyphosate Use in Agriculture and Birth Outcomes of Surrounding Populations. *IZA Discussion Paper* [periódicos na internet]. 2019 May 21; 12164 [citado em 30 de maio de 2022]. Disponível em: <[https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3390151](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3390151)>