

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM VIGILÂNCIA SANITÁRIA
INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Jessica Salvador Areias de Araújo

**Avaliação da toxicidade do herbicida glifosato para o desenvolvimento e
reprodução: uma revisão sistemática**

Rio de Janeiro

2015

Jessica Salvador Areias de Araújo

**Avaliação da toxicidade do herbicida glifosato para o desenvolvimento e
reprodução: uma revisão sistemática**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
graduação em Vigilância Sanitária do Instituto
Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da
Fundação Oswaldo Cruz como requisito para
obtenção do título de Mestre em Vigilância Sanitária

Orientadores: Isabella Fernandes Delgado
Francisco José Roma Paumgarten

Rio de Janeiro

2015

Catálogo na fonte
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
Biblioteca

Araújo, Jessica Salvador Areias de

Avaliação da toxicidade do herbicida glifosato para o desenvolvimento e reprodução: uma revisão sistemática / Jessica Salvador Areias de Araújo. Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ, 2015.

85 f., il.

Dissertação (Mestrado em Vigilância Sanitária)– Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, 2015.

Orientadores: Isabella Fernandes Delgado, Francisco José Roma Paumgarten

1. Toxicidade. 2. Toxicidade reprodutiva. 3. Glifosato I.Título.

Jessica Salvador Areias de Araújo

Avaliação da toxicidade do herbicida glifosato para o desenvolvimento e reprodução: uma revisão sistemática

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Vigilância Sanitária do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Vigilância Sanitária

Aprovado em 28 / 04 /2015

BANCA EXAMINADORA:

Helena Pereira da Silva Zamith (Doutor)
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Luiz Antonio Bastos Camacho (Doutor)
Escola Nacional de Saúde Pública

Elizabeth Valverde Macedo (Doutor)
Universidade Federal Fluminense - UFF

Isabella Fernandes Delgado (Doutor) – Orientador
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Francisco José Roma Paumgarten (Doutor)– Orientador
Escola Nacional de Saúde Pública

*Primeiramente a Deus pela vida,
aos meus pais pelo exemplo e dedicação
e Armando Lucas pelo apoio.*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço aos meus orientadores Isabella Fernandes Delgado e Francisco José Roma Paumgartten pela orientação, incentivo e confiança ao longo da realização do trabalho.

Ao Dr. Luiz Antonio Bastos Camacho pela ajuda através da disponibilização de modelo para análise sistemática.

A Dra. Helena Pereira da Silva Zamith e Antonio José Leal Costa pelas orientações e críticas no início do projeto e depois da defesa.

A Dra Elizabeth Valverde Macedo pelo incentivo e amizade durante o desenvolvimento do projeto.

Ao Bibliotecário Alexandre Medeiros Correia de Sousa pelas orientações acerca do uso das bases de dados para minha pesquisa.

Ao Cesar Gomes de Queiroz por permitir que pudesse concretizar mais esta etapa profissional.

A todos que de alguma maneira me incentivaram e contribuíram para a realização deste estudo, os meus sinceros agradecimentos.

RESUMO

A utilização de substâncias para combater pragas e doenças que afetam a agricultura remonta a antiguidade. A rápida difusão do emprego de praguicidas na primeira metade do século XX aumentou as preocupações em relação os efeitos negativos dessas substâncias sobre a saúde da população e o meio ambiente. Utilizados em grande escala por diversos setores produtivos, e mais intensamente pelo setor agropecuário, os praguicidas podem por em risco a saúde de trabalhadores do campo e, em menor escala, da população geral. O glifosato, N-(fosfometil) glicina, é um herbicida não seletivo registrado para uso em muitas culturas alimentares e não alimentares. Em virtude da ampla utilização do glifosato na agricultura, uso este que aumentou consideravelmente com a introdução da soja modificada geneticamente, cresceu a preocupação com os possíveis efeitos adversos do glifosato sobre a saúde. Um dos aspectos que tem merecido considerável atenção de toxicologistas e do público leigo é uma possível associação do glifosato com uma elevação da ocorrência de defeitos congênitos na população, ou seja, a toxicidade do herbicida para o desenvolvimento humano. Em decorrência da acirrada polêmica em relação à segurança do glifosato, a evidência disponibilizada pelas empresas (estudos experimentais e de exposição humana) está sendo cuidadosamente revisada pelas autoridades regulatórias da União Européia - *European Food Safety Authority*. Como uma contribuição nesse sentido, realizamos uma análise sistemática dos estudos sobre os efeitos tóxicos do glifosato para a reprodução e desenvolvimento, encontrados nas bases de dados eletrônicas *National Center for Biotechnology Information* (NCBI-PUBMED), *Toxicology Literature Online/ Toxicology Data Network* (TOXLINE/TOXNET), Biblioteca Regional de Medicina/ Biblioteca Virtual em Saúde (Bireme/BVS), acessadas em 2014. Neste trabalho procuramos caracterizar o que existe sobre o ingrediente ativo (glifosato) e sobre o produto formulado. A revisão da literatura foi sistemática e abrangente e incluiu estudos *in vitro/ex vivo* experimentais em animais, e epidemiológicos observacionais. O resultado dessa revisão mostrou que não há indícios fortes e consistentes de que a exposição ambiental ou ocupacional ao glifosato represente riscos à saúde reprodutiva. Importante destacar, entretanto que por razões óbvias de acessibilidade, a revisão só focalizou os estudos publicados e indexados nas bases de dados pesquisadas. Particularmente em relação aos estudos experimentais, é

plausível supor que existam estudos desenvolvidos pelas empresas para fins regulatórios cujos resultados não foram publicados e são considerados "confidenciais". A revisão sistemática realizada, por mais que tenha sido objetiva e específica não está isenta de possíveis vieses relacionados a limitações de amostragem (não ter acesso a periódicos não indexados, encontrar estudos que não foram publicados em função do resultado obtido ou encontrar múltiplas publicações do mesmo estudo) e das deficiências de relato dos estudos publicados. As conclusões, portanto, dizem respeito somente aos resultados publicados pelos autores e acessíveis nas referidas bases de dados, ou seja, somente a informações que não exigem sigilo.

Palavras-chave: Toxicidade. Toxicidade reprodutiva. Glifosato

ABSTRACT

The use of substances to control pests and plant diseases and protect crops dates back to ancient times. The rapid expansion of pesticide use in agriculture during the first half of the twentieth century led to deep concerns about their possible detrimental effects on the population health and the environment. Pesticides are widely used by various productive sectors, and more intensely in the agriculture, and may endanger farmers' health and to a lesser degree the health of the general population. Glyphosate, N- (phosphonomethyl) glycine, is a non-selective herbicide registered for use in a diversity of food and non-food crops. Since glyphosate is one the most used agricultural herbicides, and this use has considerably grown with the advent soy genetically modified to become resistant to glyphosate , public concern on its possible adverse effects on human reproductive health and the occurrence of birth defects have grown even more. Owing to the controversy regarding the safety of glyphosate toxicological studies conducted by the industry (experimental and human exposure studies) is being critically re-evaluated by regulatory authorities of *European Union - European Food Safety Authority*. To add to this re-evaluation of glyphosate safety, we undertook a systematic analysis of studies on the toxic effects of glyphosate to reproduction and development found in electronic databases *National Center for Biotechnology Information (NCBI-PUBMED)*, *Toxicology Literature Online/ Toxicology Data Network (TOXLINE/TOXNET)*, *Regional Medical Library/ Virtual Health Library (Bireme/BVS)*, accessed in 2014. In this work we evaluated toxicological data about the active ingredient (glyphosate) and the formulated product as well. This literature review was systematic and comprehensive and included in *vitro/ex vivo* studies, experimental studies using animals, and epidemiological observational studies. The result of this review showed that there is no strong and consistent evidence suggesting that environmental or occupational exposures to glyphosate may eventually endanger reproductive health. It should be pointed out, however, owing to questions of accessibility, this critical review addressed only studies that were published and indexed in the searched databases. As long as experimental studies are concerned, it is plausible to think that there exist studies conducted by the industry for regulatory purposes the results of which have not been published and are considered as "confidential". Although being objective and specific this review is not entirely free of risk of bias due to selection (i.e., studies

published in non-indexed journals, publication bias due to the study's findings, and multiple publications of the same study). Therefore, conclusions of this review refer only to the results that were published by their authors and indexed in the searched databases, i.e., studies that were not classified as confidential.

Key-words: Toxicity. Reproductive toxicity. Glyphosate

LISTA DE ILUTRAÇÕES

Figura 1	Estrutura química do glifosato.....	17
Quadro 1	Exemplos de sinais e sintomas típicos que podem aparecer em quadros de intoxicação por praguicidas segundo tipo de exposição	23
Quadro 2	Alguns efeitos que podem aparecer em virtude da exposição prolongada a múltiplos praguicidas.....	24
Quadro 3	Principais diferenças entre a revisão sistemática e a revisão narrativa da literatura	32
Tabela 1	Número de artigos identificados na busca que relatam estudos sobre efeitos adversos do herbicida glifosato sobre a reprodução e desenvolvimento. As bases de dados Pubmed, Toxline/Toxnet e Bireme/BVS foram acessadas em 2014, usando diferentes combinações de termos de busca.....	48
Figura 2	Fluxograma de exclusões de artigos.....	50
Figura 3	Histórico de publicações científicas sobre efeitos tóxicos reprodutivos e para o desenvolvimento do herbicida glifosato	51
Apêndice A	Tabela de estudos extraídos para análise textual completa	73
Apêndice B	Tabela com resumo dos estudos <i>in vitro</i> e <i>ex vivo</i> com mamíferos incluídos na revisão sistemática.....	76
Apêndice C	Tabela com resumo dos estudos com roedores incluídos na revisão sistemática	78
Apêndice D	Tabela com resumo dos estudos epidemiológicos incluídos na revisão sistemática	81

LISTA DE SIGLAS

ADD/ADHD	do inglês, <i>attention deficit hyperactivity disorder</i>
AMPA	ácido aminometilfosfônico
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATP	do inglês, <i>adenosine triphosphate</i>
Bireme	Biblioteca Regional de Medicina
BLTK1	do inglês, <i>mouse Leydig cells, clone K1</i>
BPA	Boas Práticas Agrícolas
BrdU	Bromodeoxiuridina
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CD	do inglês, <i>charcoal dextran</i>
c-myc	cell-myc
mCNS	células neuroprogenitoras de camundongos
COPESQ	Comissão de Pesquisas em Vigilância Sanitária
DES	dietilestilbestrol
DMSO	dimetilsulfóxido
DNA	do inglês, <i>deoxyribonucleic acid</i>
DTN	defeitos do tubo neural
EFSA	European Food Safety Authority
EPA	Environmental Protection Agency
EPSPS	enolpiruvil-chiquimato-3-fosfato sintase
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations
FII	ficha individual de investigação
FIN	ficha individual de notificação
FM	fetal-materna
FSH	hormônio folículo estimulante
G6PD	glicose-6-P-desidrogenase

GD	do inglês, <i>gestation day</i>
GM	Gabinete do Ministro
GPx	glutathione peroxidase
IBAMA	Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis
IC 95%	intervalo de confiança no nível 95%
ICD	isocitrato desidrogenase
IDA	Ingestão Diária Aceitável
IDEC	Instituto Brasileiro de Defesa do Consumidor
JEG3	linhagem de células placentárias humanas derivadas de coriocarcinoma
JMPR	Joint FAO / WHO Meeting on Pesticides Residues
Lacen	Laboratório Central de Saúde Pública
LD ₅₀	dose letal mediana
LH	hormônio luteinizante
LMR	Limite Máximo de Resíduos
μM	micromolar
MAPA	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
MCF-7	linhagem de células humanas cancerosas de mama
MD	malato desidrogenase
MDA	malonaldeído
NADPH	do inglês, <i>nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase</i>
NOAEL	do inglês, <i>no observed adverse effect level</i>
NTP	National Toxicology Program
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
OR	do inglês, <i>odds ratio</i>
p53	proteína citoplasmática de massa molecular 53 kD
PARA	Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos nos Alimentos

PND	do inglês, <i>postnatal day</i>
fRMA	do inglês, <i>adjusted cause of fecundability</i>
RNA _m	do inglês, <i>messenger ribonucleic acid</i>
ReNCX	células neuroprogenitoras humanas
rhCG	gonodotropina coriônica humana recombinante
SGA	do inglês, <i>small-for-gestational-age</i>
SINAN	Sistema de Informações de Agravos de Notificação
SN	Sistema Nervoso
SNVS	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
SOD	superóxido dismutase
TBARS	substâncias reativas derivadas do ácido tiobarbitúrico
TOXLINE	Toxicology Literature Online
TOXNET	Toxicology Data Network
TMP	do inglês, <i>1,1,3,3, tetra methoxy propane</i>
TTP	do inglês, <i>time-to-pregnancy</i>
US	United States
USA	United States of America
VISA	Vigilância Sanitária
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 O EMPREGO DE PRAGUICIDAS.....	16
1.1.1 O emprego do herbicida glifosato.....	17
1.2 IMPACTOS DOS PRAGUICIDAS NA SAÚDE HUMANA.....	18
1.2.1 Resíduos em Alimentos.....	18
1.2.1.1 <i>Resíduo do Herbicida Glifosato</i>	21
1.2.2 Vigilância em saúde e o controle da exposição e intoxicação por praguicidas.....	22
1.3 IMPACTOS DOS PRAGUICIDAS SOBRE O MEIO AMBIENTE.....	26
1.4 REGULAÇÃO E CONTROLE DE RISCOS	27
1.4.1 Registro de praguicidas e atendimento à legislação	27
1.4.2 Pesquisa em vigilância sanitária	29
1.4.2.1 <i>Revisão Sistemática como ferramenta de avaliação da toxicidade reprodutiva do Herbicida Glifosato</i>	30
2 OBJETIVOS.....	34
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	34
3 METODOLOGIA	34
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	48
4.1 BUSCA DE EVIDÊNCIAS DE TOXICIDADE DO HERBICIDA GLIFOSATO PARA A REPRODUÇÃO E DESENVOLVIMENTO	48
4.2 COLETA DE DADOS	52
4.3 ANÁLISE E APRESENTAÇÃO DE DADOS.....	52
4.3.1. Estudos <i>in vitro</i> e <i>ex vivo</i> com mamíferos	52
4.3.1.1. <i>Glifosato e desenvolvimento celular</i>	52
4.3.1.2 <i>Glifosato e desregulação endócrina</i>	53
4.3.1.3 <i>Glifosato, citotoxicidade e transferência placentária</i>	54
4.3.2. Estudos com ratos e camundongos	55
4.3.2.1. <i>Glifosato e efeitos sobre atividades enzimáticas</i>	55
4.3.2.2 <i>Glifosato, efeitos sobre ciclo estral e comportamento sexual</i>	56
4.3.2.3 <i>Glifosato e efeitos tóxicos pré e pós-natal</i>	57
4.3.3 Estudos epidemiológicos.....	58
4.3.3.1 <i>Glifosato associado a Defeitos ao Nascimento</i>	58

4.3.3.2 <i>Glifosato associado à abortos, partos prematuros e tempo para engravidar (“time-to-pregnancy- TTP”)</i>	60
4.4 INTERPRETAÇÃO DE DADOS E CONCLUSÕES DA REVISÃO	61
5 CONCLUSÃO	63
REFERÊNCIAS.....	64
APÊNDICE A - TABELA DE ESTUDOS EXTRAÍDOS PARA ANÁLISE TEXTUAL COMPLETA	73
APÊNDICE B - TABELA COM RESUMO DOS ESTUDOS <i>IN VITRO</i> E <i>EX VIVO</i> COM MAMÍFEROS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	76
APÊNDICE C - TABELA COM RESUMO DOS ESTUDOS COM ROEDORES INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA	78
APÊNDICE D - TABELA COM RESUMO DOS ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA	81

1. INTRODUÇÃO

1.1 O EMPREGO DE PRAGUICIDAS

A utilização de substâncias para combater pragas e doenças presentes na agricultura remonta a civilizações antigas. O enxofre, arsênico e calcário, por exemplo, foram usados no passado contra pragas que destruíam plantações e alimentos armazenados (SILVA et al, 2005). Entretanto, foi a partir da Revolução Industrial que houve intenso desenvolvimento da indústria química e o incremento da pesquisa e produção de produtos praguicidas. A produção de praguicidas em escala industrial teve início a partir de 1930, e intensificou-se na década seguinte e nas que se seguiram (Meirelles, 1996 apud SILVA et al, 2005).

No Brasil o uso de praguicidas se acentuou a partir da década de 1960, quando esses produtos passaram a fazer parte da rotina dos trabalhadores rurais, promovendo o aumento do número de intoxicações e até mesmo os levando a morte (MOREIRA; JACOB; PERES, 2002).

A partir de 1975, com o Plano Nacional de Desenvolvimento (PND), o agricultor era obrigado a comprar determinada quantidade de praguicida para conseguir algum tipo de financiamento. Esta política de crédito integrou o movimento conhecido como Revolução Verde, cujo objetivo era aumentar a produtividade agrícola a partir do incremento da utilização de agroquímicos, da expansão das fronteiras agrícolas e do aumento da mecanização da produção (SILVA et al, 2005).

A rápida difusão do emprego de praguicidas na primeira metade do século XX foi sustentada por um grande otimismo na eficiência agrônômica proporcionada pelo controle de insetos com compostos químicos, muitos dos quais à base de arsênico e de cloro, com destaque para o diclorodifeniltricloroetano - DDT (DUNLAP, 1981 apud PELAEZ et al, 2012).

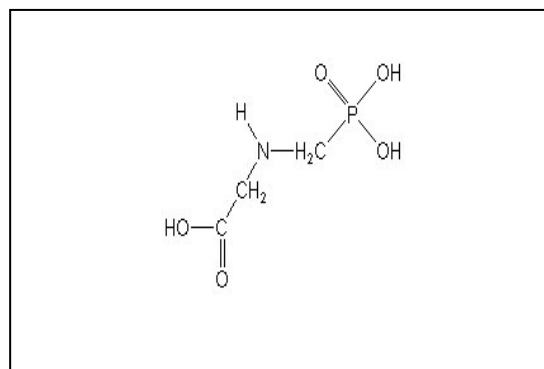
Em contrapartida aos avanços da agricultura com o advento dos praguicidas modernos, surgiram preocupações em relação aos riscos à saúde da população e ao meio ambiente. Nesse sentido, diversos estudos têm sugerido que os agroquímicos teriam o potencial de causar uma ampla gama de efeitos nocivos à saúde humana (PERES; ROZEMBERG; DE LUCCA, 2005; ARAÚJO et al, 2007;

SIQUEIRA; KRUSE, 2008; KÓS et al, 2013) e ao meio ambiente (STEFFEN et al, 2011; LEITE; SERRA, 2013).

1.1.1 O emprego do herbicida glifosato

O glifosato, N-(fosfonometil) glicina (Figura 1), é um herbicida não seletivo registrado para uso em e uma variedade de culturas alimentares e não alimentares, assim como em áreas não plantadas, onde se deseja o controle da vegetação total (EPA, 1994). Este herbicida é muito utilizado em pós-emergência de plantas infestantes nas culturas de algodão, ameixa, arroz, banana, cacau, café, cana-de-açúcar, citros, coco, feijão, fumo, maçã, mamão, milho, nectarina, pastagem, pêra, pêssego, seringueira, soja, trigo e uva (Anvisa, 2013a).

Figura 1 – Estrutura química do glifosato



fonte: (Anvisa, 2013a)

O registro inicial da substância ativa, emitido pela agência ambiental americana (*Environmental Protection Agency – EPA*), ocorreu em junho de 1986 (EPA, 1994). O Brasil recebeu sua primeira amostra para testes em 1972 e, em 1978, o produto, ainda importado, chegava ao país para ser comercializado. Somente em 1984 o produto começou a ser produzido no Brasil (MONSANTO, 2013).

A ação bioquímica do glifosato foi documentada na literatura logo após a sua introdução no mercado. Ele inibe a atividade da enolpiruvil-chiquimato-3-fosfato sintase (EPSPS), uma enzima da rota do ácido chiquímico, que ocorre seletivamente em plantas e microrganismos. Com este modo de ação, o glifosato interfere na síntese dos aminoácidos aromáticos fenilalanina, tirosina e triptofano, produtos finais

da rota do ácido chiquímico (RAHE, 2007). O glifosato, ao interferir com a síntese desses aminoácidos essenciais, mata as plantas.

Entre o segundo semestre de 2010 e primeiro semestre de 2011, o herbicida glifosato teve 50% de participação no total de herbicidas registrados e vendidos no Brasil. Merece destaque o fato de que, em 2008, o Brasil assumiu o posto de maior mercado mundial de praguicidas com grande contribuição de herbicidas entre os quais o glifosato. (Anvisa, 2013a).

1.2 IMPACTOS DOS PRAGUICIDAS NA SAÚDE HUMANA

Os impactos dos praguicidas sobre a saúde humana dependem da forma pelas quais as pessoas são expostas, seja a população geral, exposta por ingestão dos resíduos destes produtos presentes nos alimentos de origem vegetal, ou por exposição ambiental, dos expostos ocupacionalmente, por contato com a pele, inalação ou eventualmente ingestão. Pode-se dizer que a população geral está exposta a ordens de grandeza menores do que aqueles que estão expostos os trabalhadores. Há ainda, os casos de exposição acidental e intencional (tentativas de suicídio), que via de regra, envolve doses altíssimas, muito mais elevadas que as exposições ocupacionais e da população geral.

1.2.1 Resíduos em Alimentos

A natureza é sempre a principal fonte de alimento para o homem. Nos primórdios da humanidade, comia-se frutas silvestres, nozes, raízes e carne dos animais caçados. Consumia-se apenas alimentos coletados diretamente da natureza, sem que houvesse danos significativos ao meio ambiente. Quando o homem passou a plantar, há mais de doze mil anos, passou a produzir alimentos para suprir suas necessidades básicas o que permitiu que ele se fixasse num determinado território. Assim foram surgiram as cidades, a disponibilidade de alimentos e o aumento do consumo destes (IDEC, 2013).

O século XX caracterizou-se, entre outros aspectos, por um intenso e contínuo processo de mudanças tecnológicas e organizacionais, que atingiram de

forma contundente, o mundo da produção, acarretando grandes transformações nas formas, nos processos e nas relações de trabalho (SILVA, 2005).

A necessidade de alimentar uma população que crescia exponencialmente implicou então em mudanças no processo de produção agrícola, buscando maior produtividade e atendimento à demanda de alimentos pela população.

Segundo Myers (2011), na *Enciclopedia de Salud y Seguridad en el trabajo*, a agricultura que antes tinha sido o sustento dos agricultores e suas famílias ao longo dos séculos, torna-se uma atividade centrada na produção, passando por uma série de "revoluções" de forma a aumentar a produção agrícola. A primeira revolução foi a mecanização, ou seja, a substituição do trabalho humano por máquinas nos campos. A segunda, foi a revolução química, depois da II Guerra Mundial, que permitiu controlar as pragas, mas com consequências negativas para o meio ambiente. A terceira foi a revolução 'ecológica', que contribuiu para que América do Norte e Ásia aumentassem sua produtividade agrícola através da melhoria genética, levando a novas variedades de culturas.

Gases venenosos, como arma tóxica, foram usados em larga escala apenas uma vez, durante a Primeira Guerra Mundial, com efeitos devastadores para ambos os lados, levando à sua total proibição. Na Segunda Guerra Mundial, gases não foram utilizados no campo de batalha, mas muitas pesquisas relacionadas a esses compostos foram desenvolvidas para outros fins. A Bayer, entre outras empresas, desenvolveu uma série de ésteres do ácido fosfórico. Depois da guerra, algumas dessas empresas vislumbraram a possibilidade de usar alguns desses compostos como inseticidas agrícolas. Novas fórmulas foram desenvolvidas e comercializadas como inseticidas para uso na agricultura e controle de vetores (LUTZENBERGER, 2001).

Desta maneira, diferentes grupos de agentes praguicidas foram sendo desenvolvidos tais como inseticidas, herbicidas, fungicidas, acaricidas, nematicidas, dentre outros.

Consideram-se agrotóxicos e afins: a) os produtos e agentes de processos físicos, químicos ou biológicos, destinados ao uso nos setores de produção, no armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas, nas pastagens, na proteção de florestas nativas, de culturas florestais e de outros ecossistemas e de ambientes urbanos, hídricos e industriais, cuja finalidade seja alterar a composição da flora ou da fauna, a fim de preservá-las da ação danosa de seres vivos considerados nocivos; b) substâncias e produtos empregados como desfolhantes, dessecantes, estimuladores e inibidores de crescimento. (BRASIL, 1989)

Como nem todos os praguicidas são degradados rapidamente há a necessidade de monitoramento dos resíduos presentes em alimentos.

Resíduos são substâncias toxicologicamente significativas resultantes do uso de pesticidas, que ocorrem em vegetais e/ou produtos de origem vegetal, em concentrações significativas. Os resíduos compreendem o princípio ativo da substância teste e seus metabólitos, quando for o caso. (Associação de Analistas de Resíduos de Pesticidas, 2002)

Para avaliação toxicológica de praguicidas são exigidas informações quanto a composição qualitativa e quantitativa do produto, propriedades físico-químicas, provas toxicológicas e ensaios destinados à pesquisa de resíduos.

Os ensaios de pesquisa de resíduos se baseiam em testes de campo e análises dos ingredientes ativos remanescentes na cultura alimentar. Estes ensaios têm o objetivo de permitir uma estimativa do nível de resíduos no alimento, de produtos de origem animal ou vegetal, cujas matérias primas e seus derivados sejam destinados ao consumo humano *in natura* ou após transformação mediante processo tecnológico, para os quais se faça necessário fixar o Limite Máximo de Resíduos (LMR) de agrotóxicos e seus derivados (Anvisa, 2013a).

Os ensaios de campo para avaliar os níveis de resíduo devem ser conduzidos de acordo com as prováveis condições de uso da substância-teste, como: clima, época do ano, solo, sistema de cultivo, variedades etc. Além disso, segundo anexos IV e V da Portaria 03, 16/01/92, os ensaios de avaliação dos resíduos devem ser realizados, com base na maior dose recomendada do produto, para determinada cultura, no maior número de aplicações recomendado e de acordo com o respectivo intervalo de segurança ou período de carência (BRASIL, 1992).

Além da avaliação toxicológica, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa coordena o Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos nos Alimentos – PARA em conjunto com os níveis estaduais e municipais das Vigilâncias Sanitárias (VISAs) e com os Laboratórios Centrais de Saúde Pública – Lacen (Anvisa, 2013a).

As VISAs realizam os procedimentos de coleta dos alimentos disponíveis no mercado varejista e de envio aos laboratórios para análise com o objetivo de verificar se os alimentos comercializados apresentam apenas praguicidas autorizados para a cultura e em níveis dentro dos LMR's estabelecidos pela Anvisa (Anvisa, 2013a).

Até 2012, o PARA já havia acumulado um total de 20.000 amostras analisadas distribuídas em 22 alimentos de origem vegetal (Anvisa, 2013a). Muitas análises ainda não foram realizadas, levando a conclusão de que o programa apresenta algumas dificuldades operacionais como, por exemplo, a dificuldade em ter que contemplar a ampla variedade de alimentos *in natura* presente no mercado brasileiro, a limitação de recursos para análise dos diferentes ativos presentes em cada matriz alimentícia, retardando a geração de dados sobre a qualidade destes produtos (ANVISA, 2013b).

O PARA tem por finalidade analisar continuamente os alimentos de origem vegetal quanto aos limites de agrotóxicos, servindo como um indicador da qualidade destes produtos. Como consequência, os resultados encontrados por estas análises implicam em proposições de medidas de atenuação de riscos tais como, medidas educativas preventivas e corretivas que garantam a utilização de praguicidas segundo as Boas Práticas Agrícolas (BPA), avaliações de risco à saúde dos produtos que já se encontram no mercado (pós-comercialização/ pós-uso) devido à exposição aos resíduos nos alimentos e reavaliações de agrotóxicos para a tomada de decisão sobre a restrição e o banimento de praguicidas perigosos para a saúde da população (Anvisa, 2013a).

1.2.1.1 *Resíduo do Herbicida Glifosato*

Com base nos estudos de resíduo conduzidos com o ingrediente ativo glifosato e seu metabólito AMPA (ácido aminometilfosfônico), a Anvisa determinou o LMR de 10,0 mg/kg de glifosato na cultura da soja e de 1,0 mg/kg na cultura de milho, por exemplo (Anvisa, 2013a).

Com relação ao AMPA, o JMPR- *Joint FAO / WHO Meeting on Pesticides Residues*, que consiste de um grupo de especialistas da FAO (*Food and Agriculture Organization of the United Nations*) e da WHO (*World Health Organization*), organizações reconhecidas internacionalmente, mas que não representam nenhum país em particular, avaliou o perfil toxicológico do glifosato e do AMPA em 1997 e concluiu que ambos possuem perfil toxicológico similar. Além disso, a conclusão em relação ao AMPA foi de que este composto não merece maior preocupação toxicológica que o princípio ativo glifosato. Esta conclusão foi mantida em recente

avaliação conjunta do JMPR realizada em setembro de 2004. Portanto, o JMPR mantém o LMR somente para o glifosato (FAO/WHO, 2004).

Em virtude da ampla utilização do glifosato como herbicida agrícola, associado a culturas de soja geneticamente modificada para adquirir resistência ao herbicida, cresceu muito a preocupação com as questões de monitoramento deste, suas interações com componentes da água e do solo, bem como sua detecção e quantificação em amostras naturais.

1.2.2 Vigilância em saúde e o controle da exposição e intoxicação por praguicidas

Utilizados em grande escala por diversos setores produtivos, e mais intensamente pelo setor agropecuário, os praguicidas podem ser vistos como fatores de risco à saúde de trabalhadores do campo e, em menor escala, da população em geral. Dentre os trabalhadores expostos destacam-se, além dos trabalhadores rurais, os da saúde pública, de empresas desinsetizadoras, de transporte, comércio e indústria de síntese. Ressalte-se ainda, que a população em geral também está exposta, seja através de resíduos em alimentos, de contaminação ambiental ou acidental (BRASIL, 2006).

Os praguicidas têm o potencial de causar diversos efeitos nocivos à saúde humana que dependendo da exposição podem ser intoxicações agudas, subagudas, crônicas, que eventualmente podem resultar até mesmo em morte.

A intoxicação aguda manifesta-se por um conjunto de sinais e sintomas, que se apresentam de forma súbita, alguns minutos ou algumas horas após a exposição excessiva de um indivíduo ou de um grupo de pessoas a um toxicante, entre eles os praguicidas. Tal exposição geralmente é única, pontual e ocorre num período de até 24 horas, acarretando efeitos imediatos sobre a saúde. Neste contexto, em virtude da latência ser em geral curta o estabelecimento da associação causa/efeito é mais fácil (BRASIL, 2006).

A intoxicação subaguda pode ocorrer por exposição moderada ou pequena a produtos altamente tóxicos ou medianamente tóxicos e a progressão dos sintomas é em geral mais lenta. Alguns sintomas são subjetivos, vagos e pouco específicos, tais como dor de cabeça, fraqueza, mal-estar, dor de estômago e sonolência, entre outros (OPAS, 1997).

Na intoxicação crônica, os efeitos nocivos surgem tardiamente, após meses ou anos de exposição, no decorrer de repetidas exposições ao produto tóxico ou da combinação de agentes tóxicos. Podem ocorrer quadros clínicos irreversíveis como paralisias e neoplasias. Os diagnósticos de causalidade são por vezes difíceis de serem estabelecidos e há uma maior dificuldade na associação causa/efeito quando há exposição a múltiplos produtos, situação muito comum na agricultura. (OPAS, 1997; BRASIL, 2006).

No Quadro 1, é apresentado um resumo dos principais sinais e sintomas de intoxicação por praguicidas segundo tipo de exposição (OPAS, 1997).

Quadro 1: Exemplos de sinais e sintomas típicos que podem aparecer em quadros de intoxicação por praguicidas segundo tipo de exposição

Sinais e Sintomas	Exposição	
	Aguda (Única ou por curto período)	Crônica (Continuada ou por longo período)
Imediatos	Cefaléia, tontura, náusea, vômito fasciculação muscular, parestesias, desorientação, dificuldade respiratória, coma e morte	Hemorragias Hipersensibilidade Teratogênese Morte fetal
Tardios	Paresia e paralisia (reversíveis) ação neurotóxica retardada (irreversível), pancitopenia, distúrbios neuropsicológicos	Lesão cerebral irreversível, tumores malignos, atrofia testicular, esterilidade masculina, alterações neurocomportamentais Neurites periféricas Dermatites de contato Formação de catarata Atrofia do nervo óptico Lesões hepáticas, etc

Fonte: Adaptado de OPAS, 1997.

Outro fator a ser considerado refere-se aos efeitos causados após a exposição à múltiplos praguicidas, uma realidade do trabalhador rural brasileiro. O

Quadro 2 ilustra os efeitos que podem aparecer em consequência da exposição prolongada a diversos praguicidas (OPAS, 1997).

Quadro 2: Alguns efeitos que podem aparecer em virtude da exposição prolongada a múltiplos praguicidas

Sistema/órgão	Efeito
Sistema nervoso	Síndrome asteno-vegetativa, polineurite, radiculite, encefalopatia, distonia vascular, esclerose cerebral, neurite retrobulbar, angiopatia da retina
Sistema respiratório	Traqueíte crônica, pneumofibrose, enfisema pulmonar, asma brônquica
Sistema cardiovascular	Miocardite tóxica crônica, insuficiência coronária crônica, hipertensão, hipotensão arterial
Fígado	Hepatite crônica, colecistite, insuficiência hepática
Rins	Albuminúria, nictúria, alteração do <i>clearance</i> da uréia, nitrogênio e creatinina
Trato gastrointestinal	Gastrite crônica, duodenite, úlcera, colite crônica (hemorrágica, espástica, formações polipóides), hipersecreção e hiperacidez gástrica, prejuízo da motilidade
Sistema hematopoiético	Leucopenia, eosinopenia, monocitose, alterações da hemoglobina
Pele	Dermatites, eczemas
Olhos	Conjuntivite, blefarite

Fonte: OPAS, 1997.

Para monitorar e prevenir eventuais agravos à saúde causados por praguicidas foi criado um sistema de vigilância da saúde de populações expostas a agrotóxicos. Este sistema possui dois instrumentos específicos de coleta de dados: ficha individual de notificação (FIN) e ficha individual de investigação (FII) de

intoxicação por praguicida do SINAN - Sistema de Informações de Agravos de Notificação (OPAS, 1997).

Os objetivos específicos deste sistema são: detectar situações de alerta, surto ou epidemia; mapear áreas e grupos de risco; identificar os produtos mais freqüentemente relacionados às intoxicações; contribuir para o planejamento e organização dos serviços de saúde; contribuir para o estabelecimento de medidas de controle, no que se refere à produção, transporte, comercialização e utilização de agrotóxicos e, por fim, divulgar as informações obtidas (OPAS, 1997).

Apesar de o SINAN ter sido criado para que ocorresse o processamento de dados sobre agravos de notificação em todo o território nacional, o mesmo apresenta barreiras que impedem sua plena eficiência (LAGUARDIA et al, 2004). Segundo Laguardia e colaboradores (2004), é possível apontar alguns pontos críticos do sistema, tais como: 1) falhas nos instrumentos de coleta de dados, onde muitos campos dos formulários não apresentam informações; 2) duplicidade de registros; 3) ausência de padronização das tabelas do sistema informatizado, gerando situações como a de uma mesma unidade de saúde ser cadastrada com códigos distintos; 3) ausência de política de capacitação técnica dos profissionais de vigilância epidemiológica, impedindo a avaliação crítica da qualidade e os problemas presentes nas bases de dados do Sinan (LAGUARDIA et al, 2004).

A FIN é preenchida para cada paciente, quando há suspeita de problema de saúde de notificação compulsória (Portaria GM nº 2.325, de 8 de dezembro de 2003) ou de interesse nacional, estadual ou municipal, e encaminhada pelas unidades assistenciais aos serviços responsáveis pela informação e/ou vigilância epidemiológica (BRASIL, 2007).

Já a FII configura-se como roteiro de investigação, distinto para cada tipo de agravo, devendo ser utilizado, preferencialmente, pelos serviços municipais de vigilância ou unidades de saúde capacitadas para a realização da investigação epidemiológica (BRASIL, 2007).

1.3 IMPACTOS DOS PRAGUICIDAS SOBRE O MEIO AMBIENTE

O comportamento do praguicida no ambiente é bastante complexo. Quando utilizado, um praguicida, independentemente do modo de aplicação, tem grande probabilidade de atingir o solo e as águas, em virtude dos ventos e da água das chuvas, que promovem a deriva, a lavagem das folhas tratadas, a lixiviação e a erosão (OLIVEIRA, 2005). Além disso, independente da rota do praguicida no meio ambiente, o homem é um receptor direto ou indireto deste contaminante ambiental.

Para estimar o impacto dos possíveis danos ao homem, é importante avaliar o comportamento dos praguicidas no ambiente, ou seja, as possíveis rotas de deslocamento e transformações químicas e biológicas que o composto pode experimentar.

As substâncias sofrem a ação de processos físicos, ou químicos ou biológicos, os quais podem modificar as suas propriedades e influenciar no seu comportamento, inclusive com a formação de subprodutos com propriedades absolutamente distintas do produto inicial e cujos danos à saúde ou ao meio ambiente também são diferenciados (OLIVEIRA, 2005).

A produção agrícola, ao fazer uso dos praguicidas, ocasiona efeito biocida em diversos níveis do ecossistema. Dependendo das condições climáticas no momento da aplicação destes praguicidas nas culturas, apenas uma pequena porcentagem deles atingirá efetivamente o organismo alvo, passando o restante a ser xenobiótico com alto potencial de se mover para outros locais, ou seja, plantas, solo ou ambientes aquáticos, podendo se acumular em determinados ecossistemas (SABIK et al, 2000).

O solo é capaz de absorver grandes quantidades de contaminantes sem sofrer grandes transformações. Entretanto, com o passar do tempo, estas transformações são quase sempre irreversíveis e os danos causados ao ambiente terrestre são de difícil recuperação (CAMARGO, 2004).

Além dos mecanismos de difusão e fluxo de massa, o movimento de alguns agentes químicos no solo pode se dar também por meio de bioacumulação nos organismos vivos, ou pela biomagnificação, através da transferência e concentração dos compostos ao longo da cadeia alimentar (SISINNO; OLIVEIRA, 2000).

A disseminação dos praguicidas após a aplicação no meio ambiente e os processos de distribuição nos diversos compartimentos naturais, como solo, água e ar, podem resultar em efeitos nocivos ao ecossistema (poluição de rios, morte de peixes, extinção de várias espécies animais) e em última instância ao homem devido à sua relação direta com o meio ambiente, ou indiretamente através da cadeia alimentar como consumidor final.

1.4 REGULAÇÃO E CONTROLE DE RISCOS

No âmbito da vigilância sanitária, a regulação é uma função mediadora entre os interesses da saúde e os interesses econômicos; ou seja, a vigilância sanitária constitui uma instância social de mediação entre a produção de bens e serviços e a saúde da população. Compete-lhe avaliar riscos e executar um conjunto de ações para prevenir, minimizar e eliminar riscos à saúde, bem como estabelecer regulamentos técnico-sanitários e fazer cumprir estes e as normas jurídicas, que fixam as regras para os comportamentos relacionados com os objetos sob vigilância sanitária. Por isso, as ações da VISA são de competência exclusiva do Estado que deve atuar em prol da preservação dos interesses sanitários da coletividade, de modo a proteger a saúde da população e do ambiente (COSTA et al, 2009).

Os instrumentos utilizados para controle dos riscos abrangem a legislação (normas jurídicas e técnicas), a fiscalização, a inspeção, o monitoramento, o laboratório, a vigilância de queixas técnicas de eventos adversos e outros agravos, a pesquisa epidemiológica, de laboratório e outras modalidades, e as ações em torno da informação, comunicação e educação para a saúde (COSTA et al, 2009).

1.4.1 Registro de praguicidas e atendimento à legislação

O registro e aprovação para utilização comercial de praguicidas dependem do atendimento à legislação e normas vigentes.

Segundo Pelaez e colaboradores (2010), o marco regulatório, baseado no Regulamento de Defesa Sanitária Vegetal de 1934, é defasado e pouco rigoroso. Este regulamento sofreu alterações significativas em 1978, mas permaneceu em vigor até 1989, tendo facilitado o rápido registro de substâncias praguicidas, muitas delas já banidas pelas legislações de países desenvolvidos (PELAEZ et al, 2010).

Em 11 de julho de 1989 entrou em vigor a Lei 7802, com critérios mais rígidos para os registros de praguicidas (BRASIL, 1989). Esta lei substituiu o antigo regulamento de 1934 e dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências.

Segundo a Lei 7.802/89, artigo 3º, parágrafo 6º, no Brasil, é proibido o registro de agrotóxicos (BRASIL, 1989):

- a) para os quais o Brasil não disponha de métodos para desativação de seus componentes, de modo a impedir que os seus resíduos remanescentes provoquem riscos ao meio ambiente e à saúde pública;
- b) para os quais não haja antídoto ou tratamento eficaz no Brasil;
- c) que revelem características teratogênicas, carcinogênicas ou mutagênicas, de acordo com os resultados atualizados de experiências da comunidade científica;
- d) que provoquem distúrbios hormonais, danos ao aparelho reprodutor, de acordo com procedimentos e experiências atualizadas na comunidade científica;
- e) que se revelem mais perigosos para o homem do que os testes de laboratório, com animais, tenham podido demonstrar, segundo critérios técnicos e científicos atualizados;
- f) cujas características causem danos ao meio ambiente. (BRASIL, 1989)

Conforme Decreto 4074 de 04 de janeiro de 2002 (BRASIL, 2002), que regulamenta a Lei dos Agrotóxicos de 1989 (BRASIL, 1989):

Os agrotóxicos, seus componentes e afins só poderão ser produzidos, manipulados, importados, exportados, comercializados e utilizados no território nacional se previamente registrados no órgão federal competente, atendidas as diretrizes e exigências dos órgãos federais responsáveis pelos setores de agricultura, saúde e meio ambiente. (BRASIL, 2002)

Os órgãos federais mencionados no Decreto são o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), a Anvisa e o Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA).

Ao MAPA compete analisar os aspectos de eficiência agrônômica de um praguicida, enquanto ao IBAMA cabe a responsabilidade de avaliar a periculosidade ambiental.

A Anvisa é responsável pela avaliação da segurança destes produtos para fins de registro e pós-registro (Anvisa, 2013a). A agência analisa o dossiê de avaliação toxicológica do produto, exigindo informações quanto a:

- composição do produto (concentração total de ingredientes, identidade, toxicidade das impurezas ou subprodutos quando presentes no produto técnico, dentre outras);
- propriedades físico-químicas (grau de pureza, estado físico, aspecto, cor, odor, pH, volatilidade, pressão de vapor, corrosividade, etc);
- provas toxicológicas (toxicidade oral aguda, toxicidade dérmica aguda, irritação ocular e cutânea aguda, toxicidade no curto e longo prazo, potencial carcinogênico, efeitos sobre a reprodução e prole, em 3 gerações sucessivas, efeitos teratogênicos, efeitos mutagênicos, neurotoxicidade retardada, dentre outros)
- ensaios destinados à pesquisa de resíduos (já citados anteriormente).

Diante da atuação conjunta dos três ministérios (Agricultura, Saúde e Meio Ambiente) surgem conflitos na elaboração do parecer final do pleito de registro de praguicidas. De acordo com Pelaez e colaboradores (2012), esse conflito regulatório resulta das exigências de combinar padrões de desempenho agrônômico, cujos resultados estão diretamente ligados à eficiência econômica da tecnologia, com parâmetros toxicológicos considerados seguros à saúde humana e ao ambiente. Tais exigências são fruto de disputas relacionadas a incidentes cada vez mais freqüentes como a mortandade de animais selvagens, a intoxicação aguda de trabalhadores e o excesso de resíduos de agrotóxicos em produtos agrícolas de consumo humano (PELAEZ et al, 2012).

1.4.2 Pesquisa em vigilância sanitária

O objetivo da pesquisa em vigilância sanitária, tal como descrito por Fonseca (2013), é a geração de conhecimento para a formulação, implementação e avaliação de políticas públicas, além de temas relacionados:

- (i) à história, organização gestão e dimensão social da vigilância sanitária;
- (ii) à identificação e intervenção nos determinantes de risco sanitário, visando promoção, proteção e o acesso a saúde;
- (iii) ao desenvolvimento e aprimoramento de tecnologias e práticas em vigilância sanitária (FONSECA, 2013).

Segundo a Comissão de Pesquisas em Vigilância Sanitária (COPESQ), existiriam quatro eixos principais em que ocorre a pesquisa em vigilância sanitária (Anvisa, 2007). São eles:

- I- Políticas, organização e gestão do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS);
- II- Objetos de Intervenção (definido no artigo 6º da Lei nº 8080/90);
- III- Tecnologias ou Instrumentos de Intervenção;
- IV- Vigilância Sanitária e sociedade.

O primeiro eixo representa pesquisas em áreas relacionadas à regulação, normatização, políticas, arranjos institucionais e o funcionamento do SNVS. O segundo eixo abrange questões de controle de bens de consumo e prestação de serviços relacionados direta ou indiretamente à saúde. O terceiro eixo diz respeito às ferramentas que possibilitam intervenções por parte da vigilância sanitária. E por último, mas não menos importante, o quarto eixo inclui análise da relação da vigilância sanitária com a sociedade, as formas de interlocução, a participação social, a transparência, dentre outros fatores.

1.4.2.1 Revisão Sistemática como ferramenta de avaliação da toxicidade reprodutiva do herbicida glifosato

Em virtude da ampla utilização do glifosato como herbicida agrícola, que se intensificou consideravelmente com a introdução da soja modificada geneticamente para se tornar resistente a este herbicida (e a conseqüente elevação do valor da Ingestão Diária Aceitável - IDA - pelas autoridades regulatórias), cresceu muito a preocupação com os possíveis efeitos adversos sobre a saúde humana. Um dos principais focos dessa preocupação com a segurança do glifosato é a suspeita de que este herbicida possa estar associado ao aumento da ocorrência de defeitos congênitos na população (CAMPAÑA et al, 2010; ANTONIOU et al, 2012), ou seja, com efeitos tóxicos para o desenvolvimento humano. Nesse sentido, um número expressivo de estudos foi realizado por pesquisadores independentes, vinculados a instituições acadêmicas. Os resultados de alguns desses estudos independentes – particularmente os que envolveram testes *ex vivo* com vertebrados não mamíferos – sugerem que o glifosato induz efeitos adversos para o desenvolvimento e é

teratogênico (PAGANELLI et al, 2010; ANTONIOU et al, 2012). Reforçam as alegações de que o glifosato é tóxico para o desenvolvimento relatos de que o uso intensivo de glifosato poderia estar associado a um aumento de vários tipos de defeitos congênitos em populações humanas residentes em áreas de intenso cultivo de soja geneticamente modificada (VAZQUEZ et al, 2010).

Como resultado da polêmica em relação à segurança do glifosato, a evidência disponibilizada pelas empresas (estudos experimentais e de exposição humana) está sendo cuidadosamente revisada pelas autoridades regulatórias da União Europeia incluindo a EFSA - *European Food Safety Authority* (ANTONIOU et al, 2012). Análises críticas de estudos publicados e não publicados, também foram realizadas por pesquisadores que receberam financiamento das empresas que comercializam o glifosato (e.g., WILLIAMS et al, 2012).

Em casos como esse, em que há um grande volume de estudos na literatura, e resultados e conclusões são, até certo ponto, conflitantes, a revisão sistemática é uma das abordagens mais confiáveis para caracterizar as evidências científicas disponíveis, e por fim, fundamentar adequadamente a tomada de decisão pelas autoridades regulatórias. É importante, entretanto, que essas revisões sejam realizadas também por pesquisadores independentes, sem conflitos de interesses explícitos em relação à questão.

As primeiras técnicas formais da combinação dos resultados de diferentes estudos foram elaboradas e publicadas no *British Medical Journal*, pelo matemático britânico Karl Pearson, em 1904. Porém, somente em 1955 foi publicada a primeira revisão sistemática sobre uma situação clínica (BEECHER, 1955 apud CASTRO, 2013).

Na década de 1990, surgiu a fundação *Cochrane Collaboration* com o objetivo de preparar, manter e disseminar revisões sistemáticas na área da Saúde. Na Europa, instalaram-se sete centros *Cochrane* (França, Alemanha, Grã-Bretanha, Espanha, Itália, Holanda e Dinamarca), além de centros no Canadá, China, Austrália, Nova Zelândia, África do Sul e Brasil (CASTRO, 2013).

Comparando a revisão sistemática com uma revisão narrativa (ou tradicional) da literatura podemos distinguir que a última se caracteriza por abordar uma questão mais ampla, sendo a busca das fontes e seleção de artigos inespecífica, possivelmente com viés (COOK et al, 1997). As principais diferenças entre as

revisões sistemáticas e as narrativas são apresentadas de forma sintética no Quadro 3 (COOK et al, 1997).

Quadro 3 – Principais diferenças entre a revisão sistemática e a revisão narrativa da literatura.

Itens	Revisão Narrativa	Revisão Sistemática
Questão	Ampla	Específica
Fonte	Freqüentemente não-especificada, potencialmente com viés	Fontes abrangentes, estratégia de busca explícita
Seleção	Freqüentemente não-especificada, potencialmente com viés	Seleção baseada em critérios aplicados uniformemente
Avaliação	Variável	Avaliação criteriosa e reproduzível
Síntese	Qualitativa	Quantitativa *
Inferências	Às vezes baseadas em resultados de pesquisa clínica	Freqüentemente baseadas em resultados de pesquisa clínica

*Uma síntese quantitativa inclui um método estatístico meta-análise (COOK et al,1997).

A revisão sistemática é técnica científica objetiva, eficiente e reproduzível, que permite extrapolar achados de estudos independentes, avaliar a consistência de cada um deles e explicar as possíveis inconsistências e conflitos (MULROW, 1994). Neste sentido, torna-se uma alternativa para os problemas da revisão narrativa, conforme citados anteriormente.

Segundo Coutinho (2002), a revisão sistemática deve explicitar a estratégia de identificação de estudos, os critérios de inclusão e exclusão de estudos, e as variáveis a serem consideradas, caracterizando a metodologia a ser empregada e minimizando vieses de interpretação dos resultados.

A revisão sistemática é, portanto, um instrumento valioso para avaliação do risco e tomada de decisão pelo poder público em avaliações toxicológicas para registro ou reavaliações de praguicidas e, portanto, instrumento de intervenção da

vigilância sanitária, servindo como exemplo de linha de pesquisa do terceiro eixo de pesquisa em vigilância sanitária.

2. OBJETIVOS

Avaliar o risco para a reprodução e o desenvolvimento de exposições ao herbicida glifosato, a partir da revisão crítica de estudos epidemiológicos e experimentais, procurando caracterizar o que existe sobre o ingrediente ativo (glifosato) e sobre o produto formulado.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Buscar as evidências de riscos da exposição ao herbicida glifosato sobre a reprodução e desenvolvimento humano;
- b) Identificar e avaliar criticamente os estudos epidemiológicos
- c) Identificar e avaliar criticamente os estudos experimentais *in vivo*
- d) Identificar e avaliar criticamente os estudos experimentais *in vitro* e *ex vivo*;
- e) Sintetizar e interpretar de forma conclusiva a evidência disponível a partir do conjunto de estudos epidemiológicos e experimentais.

3. METODOLOGIA

A revisão sistemática foi conduzida de forma a alcançar os objetivos específicos através das etapas a seguir, nesta ordem:

- a) Para o alcance do objetivo específico 'a' (buscar evidências de riscos da exposição ao herbicida glifosato sobre a reprodução e desenvolvimento humano), foi realizada busca nas seguintes bases de dados eletrônicas PUBMED, TOXLINE/TOXNET, Bireme/BVS, a partir do protocolo abaixo:

Protocolo de Avaliação de Referências sobre Toxicidade Reprodutiva e para o desenvolvimento relacionadas ao herbicida glifosato:

- *Objetivo:* Buscar estudos a respeito da toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento relacionadas ao uso do herbicida glifosato

- *Justificativa:* Suspeita de que este praguicida esteja associado a um aumento da ocorrência de defeitos congênitos na população (ANTONIOU et al, 2012; CAMPAÑA et al, 2010), ou seja, de que o glifosato é tóxico para o desenvolvimento pré-natal.

- *Bases de dados:* PUBMED (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), TOXLINE/TOXNET (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?TOXLINE>) e Bireme/BVS (<http://www.bireme.br/php/index.php>)

- *Estratégias de busca:*

1. PUBMED, data da busca = 07 de fevereiro de 2014

1.1. Condições da busca na base Pubmed:

1.1.1. ("glyphosate"[Supplementary Concept] OR "glyphosate"[All Fields]) AND (developmental[All Fields] AND ("toxicity"[Subheading] OR "toxicity"[All Fields]))

1.1.2. ("glyphosate"[Supplementary Concept] OR "glyphosate"[All Fields]) AND ("abnormalities"[Subheading] OR "abnormalities"[All Fields] OR ("birth"[All Fields] AND "defects"[All Fields]) OR "birth defects"[All Fields] OR "congenital abnormalities"[MeSH Terms] OR ("congenital"[All Fields] AND "abnormalities"[All Fields]) OR "congenital abnormalities"[All Fields] OR ("birth"[All Fields] AND "defects"[All Fields]))

1.1.3. ("glyphosate"[Supplementary Concept] OR "glyphosate"[All Fields]) AND ("congenital abnormalities"[MeSH Terms] OR ("congenital"[All Fields] AND "abnormalities"[All Fields]) OR "congenital abnormalities"[All Fields] OR ("congenital"[All Fields] AND "anomalies"[All Fields]) OR "congenital anomalies"[All Fields])

1.1.4. ("glyphosate"[Supplementary Concept] OR "glyphosate"[All Fields]) AND embryotoxicity[All Fields]

1.1.5. ("glyphosate"[Supplementary Concept] OR "glyphosate"[All Fields]) AND ("epidemiology"[Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "epidemiology"[MeSH Terms])

1.1.6. ("glyphosate"[Supplementary Concept] OR "glyphosate"[All Fields]) AND ("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields])

1.1.7. ("glyphosate"[Supplementary Concept] OR "glyphosate"[All Fields]) AND ("teratogenesis"[MeSH Terms] OR "teratogenesis"[All Fields] OR "teratogenicity"[All Fields])

1.1.8. ("glyphosate"[Supplementary Concept] OR "glyphosate"[All Fields]) AND (("reproduction"[MeSH Terms] OR "reproduction"[All Fields] OR "reproductive"[All Fields]) AND outcomes[All Fields])

1.1.9. ("glyphosate"[Supplementary Concept] OR "glyphosate"[All Fields]) AND ("abortion, induced"[MeSH Terms] OR ("abortion"[All Fields] AND "induced"[All Fields]) OR "induced abortion"[All Fields] OR "abortions"[All Fields])

1.1.10. ("glyphosate"[Supplementary Concept] OR "glyphosate"[All Fields]) AND ("abnormalities"[Subheading] OR "abnormalities"[All Fields] OR "malformations"[All Fields] OR "congenital abnormalities"[MeSH Terms] OR ("congenital"[All Fields] AND "abnormalities"[All Fields]) OR "congenital abnormalities"[All Fields])

1.1.11. ("glyphosate"[Supplementary Concept] OR "glyphosate"[All Fields]) AND ("pregnancy outcome"[MeSH Terms] OR ("pregnancy"[All Fields] AND "outcome"[All Fields]) OR "pregnancy outcome"[All Fields] OR ("pregnancy"[All Fields] AND "outcomes"[All Fields]) OR "pregnancy outcomes"[All Fields])

1.1.12. ("glyphosate"[Supplementary Concept] OR "glyphosate"[All Fields] OR "roundup"[All Fields]) AND (developmental[All Fields] AND ("toxicity"[Subheading] OR "toxicity"[All Fields]))

1.1.13. ("glyphosate"[Supplementary Concept] OR "glyphosate"[All Fields] OR "roundup"[All Fields]) AND ("abnormalities"[Subheading] OR "abnormalities"[All Fields] OR ("birth"[All Fields] AND "defects"[All Fields]) OR "birth defects"[All Fields] OR "congenital abnormalities"[MeSH Terms] OR ("congenital"[All Fields] AND "abnormalities"[All Fields]) OR "congenital abnormalities"[All Fields] OR ("birth"[All Fields] AND "defects"[All Fields]))

1.1.14. ("glyphosate"[Supplementary Concept] OR "glyphosate"[All Fields] OR "roundup"[All Fields]) AND ("congenital abnormalities"[MeSH Terms] OR ("congenital"[All Fields] AND "abnormalities"[All Fields]) OR "congenital abnormalities"[All Fields] OR ("congenital"[All Fields] AND "anomalies"[All Fields]) OR "congenital anomalies"[All Fields])

1.1.15. ("glyphosate"[Supplementary Concept] OR "glyphosate"[All Fields] OR "roundup"[All Fields]) AND embryotoxicity[All Fields]

1.1.16. ("glyphosate"[Supplementary Concept] OR "glyphosate"[All Fields] OR "roundup"[All Fields]) AND ("epidemiology"[Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "epidemiology"[MeSH Terms])

1.1.17. ("glyphosate"[Supplementary Concept] OR "glyphosate"[All Fields] OR "roundup"[All Fields]) AND ("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields])

1.1.18. ("glyphosate"[Supplementary Concept] OR "glyphosate"[All Fields] OR "roundup"[All Fields]) AND ("teratogenesis"[MeSH Terms] OR "teratogenesis"[All Fields] OR "teratogenicity"[All Fields])

1.1.19. ("glyphosate"[Supplementary Concept] OR "glyphosate"[All Fields] OR "roundup"[All Fields]) AND (("reproduction"[MeSH Terms] OR "reproduction"[All Fields] OR "reproductive"[All Fields]) AND outcomes[All Fields])

1.1.20. ("glyphosate"[Supplementary Concept] OR "glyphosate"[All Fields] OR "roundup"[All Fields]) AND ("abortion, induced"[MeSH Terms] OR ("abortion"[All

Fields] AND "induced"[All Fields]) OR "induced abortion"[All Fields] OR "abortions"[All Fields])

1.1.21. ("glyphosate"[Supplementary Concept] OR "glyphosate"[All Fields] OR "roundup"[All Fields]) AND ("abnormalities"[Subheading] OR "abnormalities"[All Fields] OR "malformations"[All Fields] OR "congenital abnormalities"[MeSH Terms] OR ("congenital"[All Fields] AND "abnormalities"[All Fields]) OR "congenital abnormalities"[All Fields])

1.1.22. ("glyphosate"[Supplementary Concept] OR "glyphosate"[All Fields] OR "roundup"[All Fields]) AND ("pregnancy outcome"[MeSH Terms] OR ("pregnancy"[All Fields] AND "outcome"[All Fields]) OR "pregnancy outcome"[All Fields] OR ("pregnancy"[All Fields] AND "outcomes"[All Fields]) OR "pregnancy outcomes"[All Fields])

Total = 339

1.2. Excluindo duplicatas = 101

Identificados 101 registros

2. TOXLINE/TOXNET, data da busca = 04 de fevereiro de 2014

2.1. Condições da busca na base TOXLINE/TOXNET:

2.1.1. developmental toxicity AND (glyphosate OR glyphosphate OR "glyphosate ansi bsi iso " OR 1071-83-6 [rn])

All of the words developmental toxicity (All Fields).

Singular and plural forms were searched.

The chemical name glyphosate was identified.

The following terms were added from ChemIDplus:

glyphosphate

glyphosate ansi bsi iso

CAS Registry Number: 1071-83-6

2.1.2. *birth defects AND (glyphosate OR glyphosphate OR "glyphosate ansi bsi iso " OR 1071-83-6 [rn])*

All of the words birth defects (All Fields).

Singular and plural forms were searched.

The chemical name glyphosate was identified.

The following terms were added from ChemIDplus:

glyphosphate

glyphosate ansi bsi iso

CAS Registry Number: 1071-83-6

2.1.3. *Não foram encontrados resultados para a condição fornecida ao buscador (Combinação de “glyphosate” and “congenital anomalies”)*

2.1.4. *embryotoxicity AND (glyphosate OR glyphosphate OR "glyphosate ansi bsi iso " OR 1071-83-6 [rn])*

The word embryotoxicity (All Fields).

Singular and plural forms were searched.

The chemical name glyphosate was identified.

The following terms were added from ChemIDplus:

glyphosphate

glyphosate ansi bsi iso

CAS Registry Number: 1071-83-6

2.1.5. *epidemiology AND (glyphosate OR glyphosphate OR "glyphosate ansi bsi iso " OR 1071-83-6 [rn])*

The word epidemiology (All Fields).

Singular and plural forms were searched.

The chemical name glyphosate was identified.

The following terms were added from ChemIDplus:

glyphosphate

glyphosate ansi bsi iso

CAS Registry Number: 1071-83-6

2.1.6. pregnancy AND (glyphosate OR glyphosphate OR "glyphosate ansi bsi iso " OR 1071-83-6 [rn])

The word pregnancy (All Fields).

Singular and plural forms were searched.

The chemical name glyphosate was identified.

The following terms were added from ChemIDplus:

glyphosphate

glyphosate ansi bsi iso

CAS Registry Number: 1071-83-6

2.1.7. teratogenicity AND (glyphosate OR glyphosphate OR "glyphosate ansi bsi iso " OR 1071-83-6 [rn])

The word teratogenicity (All Fields).

Singular and plural forms were searched.

The chemical name glyphosate was identified.

The following terms were added from ChemIDplus:

glyphosphate

glyphosate ansi bsi iso

CAS Registry Number: 1071-83-6

2.1.8. reproductive outcomes AND (glyphosate OR glyphosphate OR "glyphosate ansi bsi iso " OR 1071-83-6 [rn])

All of the words reproductive outcomes (All Fields).

Singular and plural forms were searched.

The chemical name glyphosate was identified.

The following terms were added from ChemIDplus:

glyphosphate

glyphosate ansi bsi iso

CAS Registry Number: 1071-83-6

2.1.9. abortions AND (glyphosate OR glyphosphate OR "glyphosate ansi bsi iso " OR 1071-83-6 [rn])

The word abortions (All Fields).

Singular and plural forms were searched.

The chemical name glyphosate was identified.

The following terms were added from ChemIDplus:

glyphosphate

glyphosate ansi bsi iso

CAS Registry Number: 1071-83-6

2.1.10. malformations AND (glyphosate OR glyphosphate OR "glyphosate ansi bsi iso " OR 1071-83-6 [rn])

The word malformations (All Fields).

Singular and plural forms were searched.

The chemical name glyphosate was identified.

The following terms were added from ChemIDplus:

glyphosphate

glyphosate ansi bsi iso

CAS Registry Number: 1071-83-6

2.1.11. pregnancy outcomes AND (glyphosate OR glyphosphate OR "glyphosate ansi bsi iso " OR 1071-83-6 [rn])

All of the words pregnancy outcomes (All Fields).

Singular and plural forms were searched.

The chemical name glyphosate was identified.

The following terms were added from ChemIDplus:

glyphosphate

glyphosate ansi bsi iso

CAS Registry Number: 1071-83-6

2.1.12. developmental toxicity AND (roundup OR nitosorg OR 38641-94-0 [rn])

All of the words developmental toxicity (All Fields).

Singular and plural forms were searched.

The chemical name roundup was identified.

The following terms were added from ChemIDplus:

nitosorg

CAS Registry Number: 38641-94-0

2.1.13. birth defects AND (roundup OR nitosorg OR 38641-94-0 [rn])

All of the words birth defects (All Fields).

Singular and plural forms were searched.

The chemical name roundup was identified.

The following terms were added from ChemIDplus:

nitosorg

CAS Registry Number: 38641-94-0

2.1.14. Não foram encontrados resultados para a condição fornecida ao buscador (Combinação de “Roundup” and “congenital anomalies”)

2.1.15. embryotoxicity AND (roundup OR nitosorg OR 38641-94-0 [rn])

The word embryotoxicity (All Fields).

Singular and plural forms were searched.

The chemical name roundup was identified.

The following terms were added from ChemIDplus:

nitosorg

CAS Registry Number: 38641-94-0

2.1.16. epidemiology AND (roundup OR nitosorg OR 38641-94-0 [rn])

The word epidemiology (All Fields).

Singular and plural forms were searched.

The chemical name roundup was identified.

The following terms were added from ChemIDplus:

nitosorg

CAS Registry Number: 38641-94-0

2.1.17. pregnancy AND (roundup OR nitosorg OR 38641-94-0 [rn])

The word pregnancy (All Fields).

Singular and plural forms were searched.

The chemical name roundup was identified.

The following terms were added from ChemIDplus:

nitosorg

CAS Registry Number: 38641-94-0

2.1.18. teratogenicity AND (roundup OR nitosorg OR 38641-94-0 [rn])

The word teratogenicity (All Fields).

Singular and plural forms were searched.

The chemical name roundup was identified.

The following terms were added from ChemIDplus:

nitosorg

CAS Registry Number: 38641-94-0

2.1.19. reproductive outcomes AND (roundup OR nitosorg OR 38641-94-0 [rn])

All of the words reproductive outcomes (All Fields).

Singular and plural forms were searched.

The chemical name roundup was identified.

The following terms were added from ChemIDplus:

nitosorg

CAS Registry Number: 38641-94-0

2.1.20. abortions AND (roundup OR nitosorg OR 38641-94-0 [rn])

The word abortions (All Fields).

Singular and plural forms were searched.

The chemical name roundup was identified.

The following terms were added from ChemIDplus:

nitosorg

CAS Registry Number: 38641-94-0

2.1.21. malformations AND (roundup OR nitosorg OR 38641-94-0 [rn])

The word malformations (All Fields).

Singular and plural forms were searched.

The chemical name roundup was identified.

The following terms were added from ChemIDplus:

nitosorg

CAS Registry Number: 38641-94-0

2.1.22. pregnancy outcomes AND (roundup OR nitosorg OR 38641-94-0 [rn])

All of the words pregnancy outcomes (All Fields).

Singular and plural forms were searched.

The chemical name roundup was identified.

The following terms were added from ChemIDplus:

nitosorg

CAS Registry Number: 38641-94-0

Total = 212

2.2. Excluindo duplicadas = 135

2.3. Excluindo duplicadas com PUBMED = 62

Identificados 62 registros adicionais

3. Bireme/BVS, data da busca = 23 de maio de 2014

3.1. Condições da busca na base Bireme/BVS:

3.1.1. *(tw:(glyphosate)) AND (tw:(developmental toxicity)) AND (instance:"regional")*

3.1.2. *tw:((tw:(glyphosate)) AND (tw:(birth defects))) AND (instance:"regional")*

3.1.3. *tw:((tw:(glyphosate)) AND (tw:(congenital anomalies))) AND (instance:"regional")*

3.1.4. *tw:((tw:(glyphosate)) AND (tw:(embryotoxicity))) AND (instance:"regional")*

- 3.1.5. *tw:((tw:(glyphosate)) AND (tw:(epidemiology))) AND (instance:"regional")*
- 3.1.6. *tw:((tw:(glyphosate)) AND (tw:(pregnancy))) AND (instance:"regional")*
- 3.1.7. *tw:((tw:(glyphosate)) AND (tw:(teratogenicity))) AND (instance:"regional")*
- 3.1.8. *tw:((tw:(glyphosate)) AND (tw:(reproductive outcomes))) AND (instance:"regional")*
- 3.1.9. *tw:((tw:(glyphosate)) AND (tw:(abortions))) AND (instance:"regional")*
- 3.1.10. *tw:((tw:(glyphosate)) AND (tw:(malformations))) AND (instance:"regional")*
- 3.1.11. *tw:((tw:(glyphosate)) AND (tw:(pregnancy outcomes))) AND (instance:"regional")*
- 3.1.12. *(tw:(roundup)) AND (tw:(developmental toxicity)) AND (instance:"regional")*
- 3.1.13. *Não foram encontrados resultados para a condição fornecida ao buscador. (Combinação de "Roundup" and "birth defects")*
- 3.1.14. *Não foram encontrados resultados para a condição fornecida ao buscador. (Combinação de "Roundup" and "congenital anomalies")*
- 3.1.15. *tw:((tw:(roundup)) AND (tw:(embryotoxicity))) AND (instance:"regional")*
- 3.1.16. *tw:((tw:(roundup)) AND (tw:(epidemiology))) AND (instance:"regional")*
- 3.1.17. *tw:((tw:(roundup)) AND (tw:(pregnancy))) AND (instance:"regional")*
- 3.1.18. *Não foram encontrados resultados para a condição fornecida ao buscador. (Combinação de "Roundup" and "teratogenicity")*

3.1.19. *tw:((tw:(roundup)) AND (tw:(reproductive outcomes))) AND (instance:"regional")*

3.1.20. *Não foram encontrados resultados para a condição fornecida ao buscador. (Combinação de “Roundup” and “abortions”)*

3.1.21. *Não foram encontrados resultados para a condição fornecida ao buscador. (Combinação de “Roundup” and “malformations”)*

3.1.22. *Não foram encontrados resultados para a condição fornecida ao buscador. (Combinação de “Roundup” and “pregnancy outcomes”)*

Total = 108

3.2. Excluindo duplicadas com PUBMED e TOXLINE = 2

Identificados 2 registros adicionais

- Critérios de inclusão/exclusão

Os estudos foram classificados como descrito a seguir:

A - Estudos *in vitro* ou *ex vivo* (relacionados a espécies que não são mamíferos);

B- Estudos *in vitro* ou *ex vivo* (mamíferos);

C- Estudos com roedores ou outros mamíferos;

D- Estudos com outros animais que não os mamíferos;

E- Estudos envolvendo a exposição humana;

F- Estudos com plantas;

G- Outros.

Foram incluídos somente os estudos classificados como “B”, “C” e “E”, *i.e.*, estudos *in vitro* ou *ex vivo* (mamíferos), estudos com roedores e outros mamíferos e estudos envolvendo exposição humana, respectivamente. As razões para exclusão de estudos foram conforme descrito a seguir:

- estudos com não mamíferos, devido à dificuldade de extrapolar os resultados para humanos;

- estudos agronômicos, pois visavam melhoramento de produtividade das culturas vegetais;
- estudos de revisões, cartas, capítulos de livros, editoriais removidos, para manter a imparcialidade da revisão apresentada;
- artigo em japonês, devido à impossibilidade de tradução;
- guias internacionais da WHO, NTP, FAO, pois possuem caráter meramente orientativo;
- artigos com desfechos não associados aos efeitos tóxicos para reprodução e desenvolvimento, tais como câncer, envenenamento, hemodiálise, doenças infecciosas;
- estudos publicados para os quais não foi possível obter o texto completo
- Estudos com roedores que não utilizaram o ingrediente ativo glifosato ou formulações que o contém.

- *Métodos de revisão:*

1) Número de revisores: 2 (Jessica S. A. de Araújo e Francisco José Roma Paumgarten) sendo incluídos na revisão sistemática os artigos classificados de forma consensual.

2) Avaliação da qualidade dos estudos:

A qualidade dos estudos não foi considerada como critério de inclusão ou exclusão, sendo todos os aspectos metodológicos dos estudos selecionados analisados para alcançar as conclusões desta revisão.

3) Obtenção dos dados e apresentação de resultados:

Sintetizados em tabelas, com todas as informações relevantes de cada referência incluída na análise sistemática.

b) Para alcançar os objetivos 'b', 'c' e 'd' (avaliar criticamente os estudos experimentais *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo* e os estudos epidemiológicos), foram incluídos somente os estudos referentes à classificação "B", "C" e "E", respectivamente, estudos *in vitro* ou *ex vivo* (mamíferos), estudos com roedores e outros mamíferos e estudos envolvendo exposição humana.

c) Para alcançar o objetivo 'e' (sintetizar de forma conclusiva a evidência disponível a partir do conjunto de estudos epidemiológicos e experimentais), estes foram

agrupados conforme tipo de abordagem relacionada a cada investigação e comparadas suas características e resultados através de tabelas;

e) Para alcançar o objetivo 'e' (interpretar os dados dos estudos), estes foram discutidos pelos dois revisores e as conclusões alcançadas refletem o consenso entre ambos.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 BUSCA DE EVIDÊNCIAS DE TOXICIDADE DO HERBICIDA GLIFOSATO PARA A REPRODUÇÃO E DESENVOLVIMENTO

Tabela 1: Número de artigos identificados na busca que relatam estudos sobre efeitos adversos do herbicida glifosato sobre a reprodução e desenvolvimento. As bases de dados Pubmed, Toxline/Toxnet e Bireme/BVS foram acessadas em 2014, usando diferentes combinações de termos de busca.

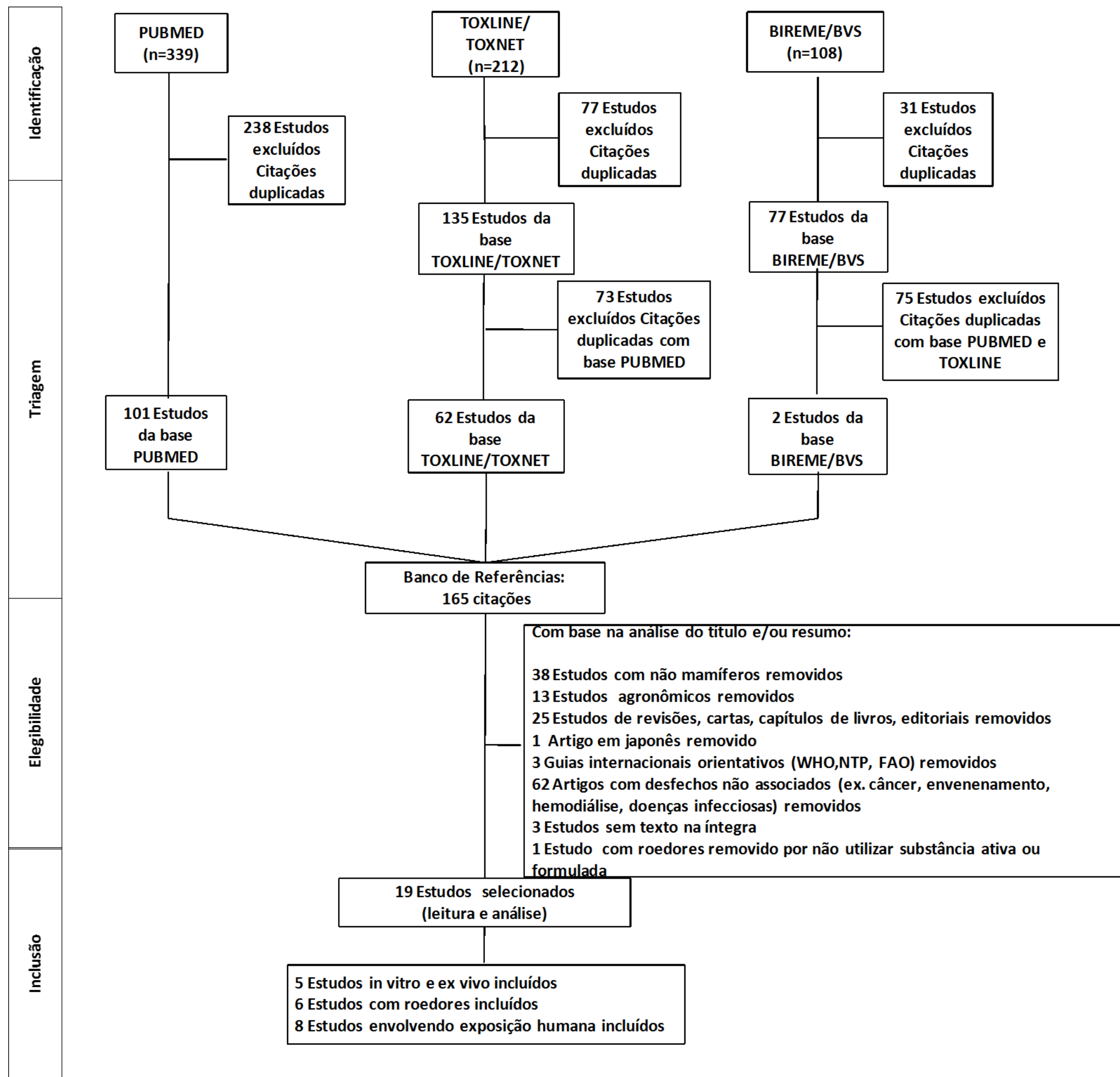
TERMOS DE BUSCA	Nº de referências encontradas		
	PUBMED	TOXLINE	Bireme/BVS
glyphosate+ developmental toxicity	21	38	19
glyphosate + birth defects	26	12	4
glyphosate + congenital anomalies	8	*	3
glyphosate + embryotoxicity	2	7	2
glyphosate + epidemiology	42	71	31
glyphosate + pregnancy	19	27	16
glyphosate + teratogenicity	1	5	1
glyphosate + reproductive outcomes	5	6	4
glyphosate + abortions	4	7	2
glyphosate + malformations	29	9	9
glyphosate + pregnancy outcomes	4	6	1
Roundup + developmental toxicity	21	1	7
Roundup + birth defects	26	1	-
Roundup + congenital anomalies	8	*	-
Roundup + embryotoxicity	2	2	1
Roundup + epidemiology	51	12	3
Roundup + pregnancy	26	2	4
Roundup + teratogenicity	2	1	-

Roundup + reproductive outcomes	5	1	1
Roundup + abortions	4	2	-
Roundup + malformations	29	1	-
Roundup + pregnancy outcomes	4	1	-
TOTAL	339	212	108

Nota: Os itens marcados com * só identificaram registros para um dos descritores (“*congenital anomalies*”) do termo composto de busca, sendo excluídos do total encontrado.

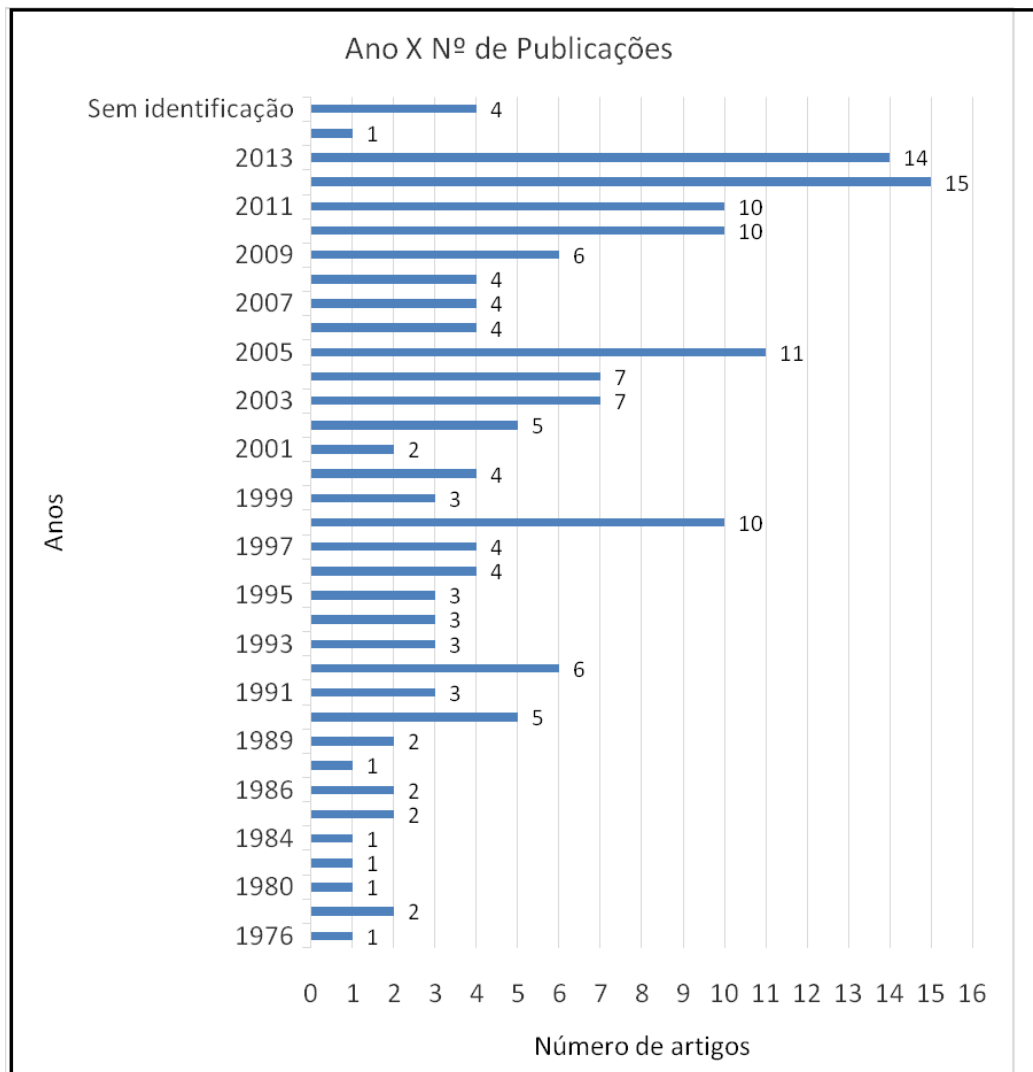
A Tabela 1 apresenta o número de artigos identificados na busca sem limitação de tempo e idioma.

A figura 2 apresenta o fluxograma de exclusões dos artigos mostrando as etapas de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão de estudos.



A busca sistemática nas bases de dados mostrou períodos de aumento na publicação de estudos localizados pelos descritores. O maior número de publicações ocorreu nos anos de 1998, 2005, 2012 e 2013, sendo, respectivamente, 10, 11, 15 e 14 (Figura 3). O número de publicações foi calculado somando-se os estudos/artigos localizados nas bases de dados PUBMED, TOXLINE/TOXNET e Bireme/BVS, excluídas as duplicações internas e entre bases. Esse aumento foi, em sua maioria, decorrente de trabalhos não associados aos efeitos tóxicos do glifosato para a reprodução e/ou desenvolvimento, tais como estudos com plantas, artigos técnicos, estudos toxicológicos para animais domésticos, dentre outros.

Figura 3 - Histórico de publicações científicas sobre efeitos tóxicos reprodutivos e para o desenvolvimento do herbicida glifosato



4.2 COLETA DE DADOS

As referências incluídas neste trabalho de revisão são resumidas conforme a tabela de estudos extraídos para análise textual completa (Apêndice A).

A listagem apresenta as seguintes informações:

- 1ª coluna: Numeração das referências;
- 2ª coluna: Título das referências conforme encontrados;
- 3ª coluna: Classificação das referências conforme indicado na metodologia;
- 4ª coluna: Ano de publicação e,
- 5ª coluna: Base(s) de dados onde foram encontradas as referências.

Os dados das referências incluídas no estudo estarão detalhados no tópico de “Referências Bibliográficas”.

4.3 ANÁLISE E APRESENTAÇÃO DE DADOS

4.3.1. Estudos *in vitro* e *ex vivo* com mamíferos

A Tabela presente no APÊNDICE B apresenta a síntese dos estudos *in vitro* e *ex vivo* com mamíferos selecionados para leitura integral e análise. Esses estudos são discutidos a seguir considerando o tipo de efeito pesquisado.

4.3.1.1. *Glifosato e desenvolvimento celular*

Um estudo conduzido por Culbreth et al. observou o desenvolvimento de células neuroprogenitoras humanas (ReNCX) e de camundongos (mCNS) com exposições à agentes químicos, avaliando proliferação e apoptose por medição da incorporação de indicador de proliferação ao DNA em replicação (Bromodeoxiuridina - BrdU) e indicadores de apoptose (caspase 3 ativada e p53). Os resultados demonstraram que as células ReNCX apresentam resposta maior em termos de proliferação celular do que em termos de fenômenos apoptóticos para uma dada concentração da substância. O glifosato, reportado na literatura como não indutor de apoptose, causou mudanças na ativação de p53 de forma bem diferenciada entre células ReNCX e mCNS, mostrando um aumento de > 100% da ativação de p53 em células mCNS, com a concentração de 30 µM de glifosato. Nas células ReNCX

nenhuma concentração de glifosato testada produziu efeito sobre a apoptose por ativação de p53 e caspase 3. Com os resultados encontrados sugere-se que os indicadores caspase 3 e p53 não são adequados para avaliação da indução de apoptose em células ReNCX, possivelmente por ocorrer diferença entre espécies. Outra explicação indicada no artigo é a de que células ReNCX podem ser transformadas por um oncogene (c-myc) não sendo a substância química testada (glifosato) capaz de ativar p53.

4.3.1.2 Glifosato e desregulação endócrina

Em 2000, Lin e Garry conduziram estudos de avaliação do desenvolvimento celular responsivo a estrogênio com células humanas cancerosas de mama (MCF-7), observando a indução da proliferação celular com exposição ao glifosato (N-(fosfometil) glicina, sal de monoisopropilamina, 40% p/v em água) e a sua formulação comercial Roundup® (0,99% glifosato). A máxima indução da proliferação celular sem fatores de crescimento esteroidais encontradas para tratamento com glifosato 2,28 M e Roundup® 10 M, respectivamente, de $126 \pm 5,1\%$ e $135 \pm 3,5\%$, ambos $p < 0,05$, e com estes fatores, porém sem a definição das concentrações máximas de indução para os tratamentos com glifosato e Roundup®, respectivamente, de $121 \pm 10,3\%$ ($p < 0,05$) e $130 \pm 7,98\%$ ($p < 0,05$), demonstram a ausência de diferenças na indução por fatores estrogênicos comparada a indução não-estrogênica, sugerindo que o herbicida possa induzir a proliferação celular por via não-estrogênica (máximas induções de proliferação dos controle positivo 17-beta- estradiol, dietilestilbestrol (DES) e zearalenona respectivamente, $184 \pm 13,1\%$, $238 \pm 29,5\%$ e $157 \pm 18,0\%$).

Forgacs et al (2012) avaliaram níveis de testosterona induzidos por gonodotropina coriônica humana recombinante (rhCG) em células Leydig (BLTK1) de camundongo. O herbicida glifosato não alterou nem induziu a atividade da rhCG na indução de testosterona pois a concentração de testosterona permaneceu muito similar, em torno de 100 pg/mL ($p < 0,05$), entre o grupo teste (glifosato 300µM +rhCG), e o grupo controle (rhCG puro).

4.3.1.3 Glifosato, citotoxicidade e transferência placentária

Richard e colaboradores (2005) desenvolveram experimentos *in vitro* para verificar toxicidade de células placentárias humanas derivadas de coriocarcinoma (JEG3) e efeitos endócrinos associados à exposição de formulação contendo glifosato (Roundup®). Os parâmetros avaliados foram: viabilidade celular, atividade da enzima aromatase em cultura celular, em microssomos e atividade enzimática da aromatase e da redutase purificadas. A formulação comercial (Roundup®) 0,7 % reduz viabilidade celular de JEG3 em torno de duas vezes mais do que a substância química (glifosato). Este efeito é tempo-dependente e foi obtido com concentrações de Roundup®, abaixo de 2%, inferiores às soluções utilizadas em lavouras (cerca de 10 vezes mais baixas). A atividade da aromatase aumenta 40% com 1 hora de incubação com formulação comercial à 0,04% possivelmente devido a um aumento na fluidez da membrana devido aos adjuvantes da formulação, ocasionando uma maior biodisponibilidade do substrato androgênico. Após entrar nas células, Roundup® reduz a atividade da aromatase. A inibição da aromatase (redução da atividade em 50%) com formulação comercial ocorreu mais acentuadamente em células do que em microssomas a partir de tratamento com Roundup® a 0,04 e 0,8%, respectivamente, possivelmente por diferenças no tempo de incubação (18 horas versus 15 min para células e para microssomas, respectivamente).

Um estudo sobre transferência placentária do herbicida glifosato 200 µM em um modelo *ex vivo* de placenta humana foi desenvolvido por Mose et al. (2008). Foram avaliadas variáveis de capacidade de ligação ao sistema de perfusão, razão da concentração fetal-materna (FM), balanço de massa, razão de permeabilidade. Os resultados obtidos mostram um acúmulo de glifosato marcado de $0,5 \pm 0,2\%$, uma razão FM de $0,34 \pm 0,14$ após 150min de perfusão (n=6) e um coeficiente de permeabilidade de 0,11/h, demonstrando uma transferência placentária restrita e ínfimo acúmulo da substância nos tecidos, confirmando resultados de absorção parcial pelo trato gastrointestinal e penetração dérmica.

4.3.2. Estudos com ratos e camundongos

A tabela presente no APÊNDICE C apresenta a síntese dos estudos com ratos e camundongos incluídos na revisão sistemática que são discutidos abaixo por tipo de efeito pesquisado.

4.3.2.1. Glifosato e efeitos sobre atividades enzimáticas

Um estudo realizado por Daruich et al. (2001) avaliou a atividade das enzimas isocitrato desidrogenase (ICD), glicose-6-P-desidrogenase (G6PD) e malato desidrogenase (MD) em células de fígado, coração e cérebro de ratas fêmeas grávidas Wistar e seus fetos. Estas enzimas atuam na geração de NADPH e a alteração dessa produção ocasiona anormalidades funcionais. Os resultados encontrados demonstram que o glifosato (Herbycygon®) nas concentrações 0,5% e 1,0 % p/v, administrado por entubação gástrica afeta as atividades das enzimas que catalisam a produção de NADPH de forma muito órgão-específica e com variações no efeito dependendo da concentração utilizada. Novos estudos são necessários para esclarecer como o herbida produz estes efeitos.

Um estudo de Beuret et al. (2005) avaliou o sistema antioxidante de defesa materno e fetal após a administração por entubação gástrica de suspensão contendo glifosato (Herbycygon®) 1,0%. Os autores avaliaram em células do fígado de ratas (Wistar) grávidas e seus fetos, a peroxidação lipídica a partir de níveis de malonaldeído – MDA, detectado como TBARS (substâncias reativas derivadas do ácido tiobarbitúrico), e a atividade de enzimas hepáticas, tais como glutathione peroxidase (GPx), catalase e superóxido dismutase (SOD). Os resultados demonstraram que a lipoperoxidação nos fígados das mães e fetos tratados com glifosato é mais intensa, sendo maior nos fetos do que nas mães. Estes resultados podem ser explicados pela baixa atividade de enzimas antioxidantes no feto. A atividade GPx nas células hepáticas dos fetos nos fetos expostos ao glifosato estava aumentada em relação ao grupo controle ($13,28 \pm 0,58$ versus $9,03 \pm 1,01$, $P < 0,0066$), embora não tenha havido alteração nas mães. Este resultado sugeriu aos autores que diferentes formas de GPx podem funcionar como importantes enzimas de proteção ao embrião a efeitos nocivos do glifosato.

4.3.2.2 *Glifosato, efeitos sobre ciclo estral e comportamento sexual*

Estudo desenvolvido por Buskühl et al. (2006) avaliou efeitos da administração oral subcrônica de suspensão aquosa contendo formulação comercial do herbicida glifosato a ratos nas doses de 250 e 500 mg/kg/dia durante 30 dias. Os autores observaram as fêmeas quanto à duração das fases do ciclo estral e comportamento sexual (nº de lordoses e montas e coeficiente de lordoses) e os machos quanto ao comportamento sexual (presença ou não de monta nos 10 minutos subseqüentes; presença ou não de ejaculação nos 40 minutos subseqüentes; latência para a primeira monta; latência para a primeira intromissão; latência para a primeira ejaculação; número de montas até a ejaculação; número de intromissões até a ejaculação; latência para a primeira monta pós-ejaculação; número total de intromissões em 40 minutos; número total de ejaculações em 40 minutos e número total de montas em 40 minutos). Os resultados mostraram alterações do ciclo estral no grupo tratado com 500mg/kg/dia com o herbicida glifosato formulado ($p < 0,01$) e diminuição no número de lordoses para os grupos tratados com 250 e 500 mg/kg/dia ($p < 0,05$ somente para o segundo grupo). As alterações do ciclo estral poderiam ser explicadas pelo efeito indireto do estresse associado ao tratamento com glifosato. O tratamento com glifosato não alterou o comportamento sexual dos ratos machos.

Em 2012, Romano e colaboradores realizaram estudo com o objetivo de avaliar o desenvolvimento reprodutivo de ratos machos nascidos de mães tratadas por via oral (suspensão aquosa de formulação de glifosato na dose de 50 mg/kg/dia) do dia 18 de gravidez ao dia 5 pós-parto. A prole masculina foi avaliada a partir do dia 60 após o nascimento em relação a mudanças no comportamento, preferência sexual, concentrações séricas de testosterona, estradiol, hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH), produção de esperma, morfologia do epitélio dos túbulos seminíferos, peso corporal, peso das vesículas seminais e epidídimo. Observou-se entre os expostos ao glifosato no período perinatal aumento da preferência sexual pelo sexo feminino, aumento do tempo de latência para a primeira cópula; aumento da altura do epitélio germinativo dos túbulos seminíferos; aumento nas concentrações de testosterona e estradiol; aumento da expressão de RNAm de LH na glândula pituitária e da concentração de LH no soro; aumento na produção e nas reservas de espermatozóides. Esses resultados

levaram os autores a concluir que a puberdade se desenvolveu precocemente, apesar de não ter sido observada nenhuma outra mudança no crescimento dos ratos.

4.3.2.3 Glifosato e efeitos tóxicos pré e pós-natal

Um estudo conduzido por Dallegre et al (2003) avaliou o potencial teratogênico da formulação comercial contendo o herbicida glifosato. Os pesquisadores examinaram a toxicidade materna (mortalidade, diminuição de peso) e fetal (ganho de peso, razão sexual macho/fêmea, malformações externas e alterações esqueléticas). Metade (50%) das mães tratadas com 1000 mg/kg de glifosato (dose mais elevada do desenho experimental) não sobreviveram. Foram observadas alterações esqueléticas em 15,4; 33,1; 42,0 e 57,3% dos fetos dos grupos controle, e tratados com 500, 750 e 1000 mg/kg de glifosato, respectivamente. A conclusão final do estudo é que a formulação glifosato-Roundup® foi tóxica para as mães e para os fetos (retardo do desenvolvimento esquelético).

Dallegre et al. (2007) estudou os efeitos tóxicos da formulação contendo herbicida glifosato (administrado por entubação a ratas durante a gravidez e lactação nas doses 50, 100 e 450 mg/kg de glifosato) sobre as mães (mortalidade, diminuição de peso) e fetos (baixo peso, número de filhotes vivos e mortos, filhotes viáveis, razão sexual macho/fêmea). Além disso, avaliou o desenvolvimento dos filhotes machos (exame de órgãos e gônadas, contagem de espermátides e espermatozóides, morfologia dos espermatozóides, histologia, nível de testosterona) e fêmeas (avaliação de órgãos sistêmicos e sexuais). Os resultados não indicaram toxicidade materna, mas sim efeitos adversos na prole masculina, tais como, diminuição do número de espermatozóides por cauda do epidídimo e redução da produção diária de espermatozóides na vida adulta, aumento de espermatozóides anormais, diminuição dose-relacionada nos níveis de testosterona durante a puberdade e sinais individuais de degeneração de espermátides na puberdade e idade adulta. Todas estas alterações sugerem que a exposições pré-natais (*in utero*) e pós-natais (período lactacional) ao glifosato estão associadas a problemas reprodutivos na prole masculina durante puberdade e idade adulta. Por outro lado, na prole feminina, ocorreu apenas um atraso de abertura do canal vaginal.

4.3.3 Estudos epidemiológicos

A tabela, presente no APÊNDICE D, apresenta a síntese dos estudos epidemiológicos encontrados e que são discutidos a seguir por tipo de desfecho pesquisado.

4.3.3.1 Glifosato associado a Defeitos ao Nascimento

Um estudo caso-controle realizado por Pogoda e Martin (1997) investigou a associação entre exposições no período pré-natal e na infância a pesticidas de uso doméstico e tumores cerebrais pediátricos. Os autores não encontraram nenhuma associação de tumores com pesticidas aplicados em gramados ou jardins entre os quais se inclui a formulação comercial contendo o glifosato. Entre as limitações deste estudo apontadas pelos autores está o fato de que a aquisição de informações foi realizada somente com mães biológicas, em idioma inglês ou espanhol, cuja casa tenha um telefone, o que excluiu outros possíveis casos e controles (viés de amostragem). A obtenção dos dados sobre exposição por meio de entrevista (viés memória) e fatores de confundimento podem ter comprometido as conclusões alcançadas.

Em 1998, um estudo caso-controle foi conduzido por García e colaboradores para investigar se há associação entre exposição ocupacional paterna a pesticidas e malformações congênitas, incluindo defeitos cardiovasculares, musculoesqueléticos e no sistema nervoso. Não foi evidenciado aumento do risco destas malformações entre os expostos ao glifosato. Esse estudo também apresentou limitações em relação à coleta de dados sobre exposição a pesticidas por meio de entrevista com os pais, e potenciais variáveis de confundimento. Em relação à quantificação da exposição, dois especialistas classificaram a intensidade atribuindo valores (níveis baixo, moderado, alto ou muito alto) sem considerar a duração da exposição por via dérmica ou respiratória pelos trabalhadores. Ao final desta avaliação somente as pontuações consensuais foram consideradas para a análise. Há aqui um viés porque o desfecho de interesse pode depender não só da concentração do pesticida, mas também da duração da exposição. Outro viés pode ter ocorrido na amostragem, visto que não foram consideradas outras rotas de exposição, tais como a ambiental e a doméstica.

Em 2002 um estudo de Garry e colaboradores avaliaram em filhos de aplicadores de pesticidas moradores do Vale do Rio Vermelho de Minnesota, US, a possível associação da exposição a pesticidas com a ocorrência de defeitos congênitos. Os autores obtiveram dados inclusive de registros médicos que comprovavam o defeito congênito. Foram encontradas associações entre o uso do glifosato e alterações do desenvolvimento neurocomportamental tais como déficit de atenção e hiperatividade (ADD/ADHD) (OR = 3,6, IC 95%, 1,3-9,6). O estudo não considerou na coleta de dados outras condições relacionadas ao desenvolvimento neurocomportamental anormais tais como autismo. Em consequência da falta de uniformização das informações para diagnóstico de doenças neurocomportamentais é possível que o número de casos encontrados (6 de 14) não corresponda a realidade.

Rull e colaboradores (2006) publicaram dados de dois estudos caso-controle envolvendo crianças com defeitos do tubo neural (DTN) e controles nascidos na Califórnia entre 1987 e 1991. Os pesquisadores avaliaram se a proximidade residencial materna (até 1000 m) de locais de aplicação de pesticidas específicos durante o início da gestação estaria associada a aumento do risco destes tipos de malformações (DTN). No modelo convencional considerando a exposição a um único pesticida, os resultados indicaram associação do glifosato com o aparecimento de defeitos do tubo neural (OR= 1,5, IC 95%, 1,0-2,4). Entretanto, em um modelo convencional considerando múltiplos pesticidas essa associação não foi detectada (OR= 1,5, IC 95%, 0,8-2,9).

Os resultados demonstram, portanto, certa evidência de associação do glifosato com o aparecimento de defeitos no tubo neural. Há, entretanto, limitações no estudo de Rull e colaboradores (2006) como, por exemplo, erros de informação (endereço exato dos participantes; erro de classificação da janela de exposição das mães aos pesticidas, antes da concepção ou após o final da neurulação, apesar da persistência dos pesticidas no meio ambiente) e fragilidades do método empregado para estimar a exposição por meio da classificação da proximidade da residência em relação ao local de aplicação do pesticida. Nesse sentido, mudanças podem ter ocorrido por conta do desenvolvimento urbano e da agricultura local. Outra limitação foi a omissão dos casos em relação a exposição fora da distância de 1000 m do raio do local de aplicação inicial dos pesticidas, não atentando para a possibilidade

destes terem sido levados pelo ar e de outras fontes de exposição, tais como a ocupacional e a doméstica.

4.3.3.2 Glifosato associado a abortos, partos prematuros e tempo para engravidar (“time-to-pregnancy- TTP”)

Um estudo retrospectivo publicado em 2009 por Sanin e colaboradores avaliou associações da exposição ao glifosato, em decorrência de aplicações aéreas em cinco regiões diferentes da Colômbia, e o tempo para engravidar entre 2.592 mulheres férteis habitantes destas áreas. Os resultados não mostraram nenhuma relação entre a redução da fecundidade nas regiões e a exposição ao glifosato após aplicação aérea. Limitações deste estudo são possíveis diferenças de comportamento sexual entre expostos e não-expostos, particularmente quanto a frequência das relações sexuais, exposições a múltiplos herbicidas, relatos inconsistentes das mulheres em idade reprodutiva sobre o intervalo das suas relações sexuais nas últimas 4 semanas e a ausência de conhecimento pelas mesmas sobre o início da gravidez.

Um estudo realizado por Larsen et al (1998) avaliou o mesmo desfecho em agricultores dinamarqueses expostos a agrotóxicos (agricultores tradicionais), e em agricultores que não tiveram esta exposição (agricultores orgânicos). Larsen et al (1998) não constataram nenhum efeito da exposição global (pesticidas em geral) sobre a fecundabilidade masculina e nenhuma evidência de fecundabilidade masculina superior em agricultores orgânicos. As limitações do estudo residem no fato deste ser retrospectivo e envolver dados obtidos por entrevista sobre exposições passadas e, conseqüentemente, estar sujeito a viéses recordatórios.

Em relação a associação do glifosato entre abortos espontâneos precoces (<12 semanas) e tardios (12-19 semanas), um estudo exploratório realizado por Arbuckle et al (2001) com famílias da Fazenda Ontario evidenciou um aumento moderado do risco de abortos tardios para exposições ao glifosato no período de pré-concepção (OR = 1,7, IC 95%, 1,0-2,9), mas não para abortos espontâneos precoces (OR = 1,1, IC 95%, 0,7-1,9). Esse resultado não é habitual, porque exposições no período de pré-concepção estão geralmente associadas à fatores relacionados ao pai. Nenhuma associação foi encontrada entre exposição no período de pós-concepção em qualquer idade gestacional e perda gestacional (OR =

1,1, IC 95%, 0,7-1,7). Algumas limitações estão presentes neste estudo e podem ter contribuído para conclusões erradas como, por exemplo, múltiplas exposições, possibilitando diferentes interações entre pesticidas, imprecisão na estimativa da intensidade da exposição devido à ausência de informação quanto a dose do pesticida, sua formulação, condições de aplicação, período de aplicação e diferenças entre indivíduos quanto a absorção, distribuição, metabolização e excreção dos produtos.

Um estudo retrospectivo conduzido por Savitz et al (1997) com famílias da Fazenda Ontario expostos ao glifosato no período de pré-concepção encontrou associação não significativa entre a exposição e partos prematuros (OR = 2,4; IC 95%, 0,8-7,9). Algumas limitações deste estudo decorrem de relatos das mães acerca da idade gestacional e partos prematuros e a inexatidão acerca do uso do agente específico. A classificação da exposição foi realizada considerando as atividades laborais dos homens. A exposição das mães por outras vias (ambiente contaminado e contato com vestimentas contaminadas com agente químico) não foi levada em conta.

4.4 INTERPRETAÇÃO DE DADOS E CONCLUSÕES DA REVISÃO

A análise dos estudos *in vitro* e *ex vivo* identificados e selecionados nessa revisão sistemática da literatura mostra que diferentes métodos e desfechos foram avaliados. Nenhum desses desfechos é específico e parece ter relação direta com potenciais agravos a reprodução. Em princípio estudos *in vitro/ex vivo* são de pouca relevância para a avaliação de riscos reprodutivos associados ao glifosato. Efeitos sobre a proliferação celular e apoptose, por exemplo, são pouco específicos em relação a agravos reprodutivos, podendo afetar não só a reprodução bem como inúmeras outras funções do organismo. Além disso, há grandes diferenças funcionais entre tecidos/linhagens celulares isoladas e expostas *in vitro* e sistemas complexos expostos *in vivo*. Em relação aos efeitos sobre o desenvolvimento pré-natal, dada a complexidade das interações materno-fetais, e das variáveis toxicocinéticas envolvidas, é difícil extrapolar resultados *in vitro / ex vivo*, para a situação *in vivo*. Esses estudos poderiam ter um valor preditivo se fossem esclarecedores do mecanismo de ação, ou contribuíssem para tal. Poderiam também gerar hipóteses a serem testadas em sistemas mais complexos e *in vivo*.

Os cinco estudos *in vitro/ex vivo* de efeitos do glifosato, não contribuíram para apontar um possível mecanismo de ação tóxica para a reprodução. Não deram origem também a hipóteses definidas de toxicidade reprodutiva. O estudo *ex vivo* de transferência transplacentária do glifosato (Mose et al, 2008) foi o único que se aproximou desse objetivo anteriormente mencionado. Esse estudo sugeriu que a passagem transplacentária do glifosato é limitada de modo que só cerca de 15% do glifosato presente na circulação materna foi transferido para a circulação fetal durante o período do estudo *ex vivo*.

Dos seis estudos *in vivo* em ratos, quatro declararam explicitamente ter usado o produto formulado (Roundup®) enquanto em 02 casos os autores não são claros, mas se referem a um produto (Hergicygon) comercializado na Argentina. Assim uma limitação desses estudos é não permitir separar eventuais efeitos do glifosato de outros devidos aos demais componentes da formulação (surfactantes, estabilizantes e outros). Entre os estudos publicados, merecem destaque dois de Dallegrave et al (2003, 2007). No estudo do potencial teratogênico do glifosato-Roundup® em ratos, Dallegrave et al (2003) concluíram que, em dose extremamente elevada (1000 mg/kg de peso corpóreo), que causou toxicidade materna acentuada (50% de mortes) o herbicida induziu retardo do desenvolvimento esquelético fetal, mas não causou malformações propriamente ditas. No outro estudo, Dallegrave et al (2007) observou que a prole masculina de ratas tratadas (via oral) com Roundup® durante a gravidez e lactação apresentava redução da contagem de espermatozóides e diminuição da concentração sérica de testosterona (puberdade) entre os expostos aos níveis mais elevados. Entre as fêmeas foi constatado apenas um retardo da abertura vaginal (Dallegrave et al, 2007).

Oito estudos epidemiológicos investigaram a associação da exposição ao herbicida glifosato com desfechos reprodutivos. Na maioria dessas investigações, houve exposição concomitante a múltiplos pesticidas. O estudo de Garry et al (2002) (coorte retrospectiva) encontrou associação [OR IC 95%: 3,6 (1,3-9,6)] entre uso de pesticidas incluindo glifosato e ADD/ADHD nos filhos dos trabalhadores expostos. Outro estudo de Rull et al (2006) analisou a proximidade da residência de locais de aplicação de pesticidas (incluindo glifosato) e verificou uma associação desta com a ocorrência de defeitos de fechamento de tubo neural [OR, IC 95%: 1,5 (1,0-2,4)]. Um terceiro estudo caso-controle (Arbuckle et al, 2001) constatou que havia uma

aparente associação entre exposição pré-concepção a pesticidas (entre os quais o glifosato) e abortos tardios [OR, IC 95%: 1.7 (1.0-2.9)]. Nesse estudo, exposições pré-concepção não foram associadas a perdas gestacionais precoces [OR, IC 95%: 1.1(0.7-1,9)]. Essa associação fraca e no limite da significância, entretanto, não é consistente com o que é normalmente esperado: exposições que antecedem a concepção podem levar a perdas gestacionais precoces e não a abortamentos tardios.

Em conclusão, apenas dois de oito estudos epidemiológicos encontraram associações entre exposição a pesticidas (incluindo glifosato) e desfechos adversos da gravidez, mas essas associações são fracas. Nesses dois casos, a causalidade parece ser uma explicação improvável para as associações.

5. CONCLUSÕES

Essa revisão sistemática e abrangente da literatura que incluiu estudos *in vitro/ex vivo*, experimentais em animais, e epidemiológicos observacionais, não encontrou indícios de que a exposição ambiental ou ocupacional ao glifosato represente riscos a saúde reprodutiva. Importante destacar, entretanto que por razões óbvias de acessibilidade, a revisão só focalizou os estudos publicados e indexados nas bases de dados pesquisadas. Pelo menos em relação aos estudos experimentais, é plausível que existam estudos desenvolvidos pelas empresas para fins regulatórios cujos resultados não foram publicados e são considerados "confidenciais". A revisão sistemática realizada, por mais que seja objetiva e específica não está isenta de possíveis erros (vieses) relacionados a limitações de amostragem (não ter acesso a periódicos não indexados, encontrar estudos que não foram publicados em função do resultado obtido ou encontrar múltiplas publicações do mesmo estudo) e dos estudos, tendo acesso somente aos resultados publicados pelos autores, reduzindo-se somente às informações que não exigem sigilo.

Com esta revisão esperamos ter contribuído para o processo decisório de reavaliação do herbicida glifosato junto à Anvisa, para que se cumpram as premissas de promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário do mercado de agrotóxicos.

REFERÊNCIAS

ANTONIOU, M. et al. Teratogenic effects of glyphosate-based herbicides: Divergence of regulatory decisions from scientific evidence. **Journal of Environmental & Analytical Toxicology**, S4:006. doi.org/10.4172/2161-0525.S4-006, 1-13, 2012.

ANVISA - **Plano Estratégico de Pesquisa em Vigilância Sanitária**. Brasília, 2007. 39 p.

_____. ANVISA - **Agrotóxicos e Toxicologia**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Agrotoxicos+e+Toxicologia>>. Acesso em 29 set. 2013 (a).

_____. ANVISA - **Guia para Comprovação da Segurança de Alimentos e Ingredientes**. Brasília, 2013 (b).

ARAÚJO, A. J. et al. Exposição múltipla a agrotóxicos e efeitos à saúde: estudo transversal em amostra de 102 trabalhadores rurais, Nova Friburgo, RJ. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v.12, n.1, p.115-130, jan-mar. 2007.

ARBUCKLE, T. E. et al. An exploratory analysis of the effect of pesticide exposure on the risk of spontaneous abortion in an Ontario farm population. **Environmental Health Perspectives**, v.109, n.8, p.851-857, ago. 2001.

ARIS, A.; LEBLANC, S. Maternal and fetal exposure to pesticides associated to genetically modified foods in Eastern Townships of Quebec, Canada. **Reproductive Toxicology**, v.31, n. 4, p. 528–533, mai. 2011.

Associação de Analistas de Resíduos de Pesticidas. 2002. **Manual de Critérios Mínimos para a Condução de Estudos de Resíduos, GARP** - Associação de Analistas de Resíduos de Pesticidas, Julho/2002.

BENÍTEZ - LEITE, et. al. Malformaciones congénitas asociadas a agrotóxicos. **Pediatría (Asunción)**, Asunción, v. 34, n.2, 2007.

BIREME/BVS - **Biblioteca Regional de Medicina/ Biblioteca Virtual em Saúde**. Disponível em: < <http://www.bireme.br/php/index.php>>. Acesso em 23 mai. 2014.

BRAKE, D.G.; EVENSON, D.P. A generational study of glyphosate-tolerant soybeans on mouse fetal, postnatal, pubertal and adult testicular development. **Food and Chemical Toxicology**, v.42, p.29–36, jan. 2004.

BRASIL. Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989. Dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 12 set. 1989. Seção 1, p. 11459.

BRASIL. Lei nº 8080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 20 set. 1990. Seção 1, p. 18055.

BRASIL. Portaria SVS/MS Nº 03, de 16 de janeiro de 1992. Ratifica os termos das "diretrizes e orientações referentes à autorização de registros, renovação de registro e extensão de uso de produtos agrotóxicos e afins - nº 1, de 9 de dezembro de 1991". In: Ministério da Agricultura e do Abastecimento. **Legislação federal de agrotóxicos e afins**. Brasília: Ministério da Agricultura e do Abastecimento, 1998. p.153-177.

BRASIL. Decreto nº 4.074, de 04 de janeiro de 2002. Regulamenta a Lei no 7.802, de 11 de julho de 1989, que dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 8 jan. 2002. Seção 1, p.1.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM nº 2.325, de 8 de dezembro de 2003, que define a relação de doenças de notificação compulsória para todo território nacional. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 10 dez. 2003. Seção 1, p. 81.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Protocolo de Atenção à Saúde dos Trabalhadores Expostos a agrotóxicos**. 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de vigilância epidemiológica**. Brasília, 2007. 816 p.

BEURET, C. J. et al. Effect of the herbicide glyphosate on liver lipoperoxidation in pregnant rats and their fetuses. **Reproductive Toxicology**, v.19, p.501–504. mar-abr. 2005.

BUSKÜHL, H. et al. Desempenho sexual de ratos Wistar, machos e fêmeas, submetidos à exposição subcrônica ao herbicida glifosato-Roundup®. **Revista Brasileira de Toxicologia**, v.19, n.1, p.17-23. mar. 2006.

CAMARGO, O. A. Uso agrícola do lodo de esgoto, da matéria orgânica do lixo urbano e de resíduos industriais. **O Agrônomo**, Campinas, v.56, n.1, p.1-8. 2004.

Disponível em: <http://www.iac.sp.gov.br/publicacoes/agronomico/pdf/v56-1_PaginasAzuis56-1-4.pdf>. Acesso em: 24 out. 2013.

CAMPAÑA, H. et al. *Prevalencia al nacimiento de 27 anomalías congénitas seleccionadas, en 27 regiones geográficas de la Argentina*. **Arch Argent Pediatr**, v.108, n.5, p.409-417. 2010.

CASTRO, A.A. **Curso de Revisão Sistemática e Meta-análise**. Disponível em: <<http://www.virtual.epm.br/cursos/metanalise/>>. Acesso em: 01 de out. 2013.

COOK, D. J. et al. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. **Ann Intern Med**, v.126, p.376-380, mar. 1997.

COSTA, E. A. et. al. **Vigilância Sanitária: temas para debate**. Salvador: EDUFBA, 2009.

COUTINHO, E.S.F. **Meta-análise In: Epidemiologia (Medronho R.A et al, org.)**, São Paulo: Ed. Atheneu, 2002.

CULBRETH, M. E. et al. Comparison of chemical-induced changes in proliferation and apoptosis in human and mouse neuroprogenitor cells. **Neurotoxicology**, v.33, n.6, p.1499–1510, dez. 2012.

DALLEGRAVE, E. et al. The teratogenic potential of the herbicide glyphosate-Roundup® in Wistar rats. **Toxicology Letters**, v.142, p.45-52, abr. 2003.

DALLEGRAVE, E. et al. Pre- and postnatal toxicity of the commercial glyphosate formulation in Wistar rats. **Arch Toxicology**, v.81, p.665–673, jul.2007.

DARUICH, J. et al. Effect of the Herbicide glyphosate on enzymatic activity in pregnant rats and their fetuses. **Environmental Research Section A**, v.85, n.3, p.226-231, mar. 2001.

EPA. **Reregistration Eligibility Decision (RED)- Glyphosate**. Washington, DC, 1994. 291p.

FAO/WHO. **Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues**. FAO Plant Production and Protection Paper, 178. Roma, Itália, 2004. 383 p.

FONSECA, E. P. Novos rumos para a pesquisa em Vigilância Sanitária no Brasil. **Vigilância Sanitária em Debate**, v.1, n.2, p.22-26, 2013.

FORGACS, A.L. et al. BLTK1 murine Leydig cells: A novel steroidogenic model for evaluating the effects of reproductive and developmental toxicants. **Toxicological Sciences**, v.127, n.2, p.391–402, jun. 2012.

GARCÍA, A.M. et al. Paternal exposure to pesticides and congenital malformations. **Scand J Work Environ Health**, v.24, n.6, p.473-480, dez. 1988.

GARRY, V. F. et al. Birth Defects, Season of Conception, and Sex of Children Born to Pesticide Applicators Living in the Red River Valley of Minnesota, USA. **Environmental Health Perspectives**, v.110, p.441-449, jun. 2002.

IDEC- **Instituto Brasileiro de Defesa do Consumidor**. Disponível em <http://www.idec.org.br/biblioteca/mcs_alimentos.pdf>. Acesso em: 29 de set. 2013.

KÓS, M. I. et al. Efeitos da exposição a agrotóxicos sobre o sistema auditivo periférico e central: uma revisão sistemática. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.29, n.8, p.1491-1506, ago. 2013.

LAGUARDIA, et al. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan): desafios no desenvolvimento de um sistema de informação em saúde. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v.13, n.3, p.135 – 147. jul.-set. 2004.

LARSEN, S. B. et al. Time to pregnancy and exposure to pesticides in Danish farmers. **Occup Environ Med**, v.55, n.4, p.278–283, abr. 1998.

LEITE, M. F.; SERRA, J. C. V. Avaliação dos impactos ambientais na aplicação dos agrotóxicos. **Ambiência - Revista do Setor de Ciências Agrárias e Ambientais**, Paraná, v.9, n.3, p.675 – 682, set.-dez. 2013.

LIN, N.; GARRY, V.F. *In vitro* studies of cellular and Molecular Developmental Toxicity of Adjuvants, herbicides, and fungicides commonly used in River Valley, Minnesota. **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A**, v.60, n.6, p.423-439, jul. 2000.

LUTZENBERGER, J. A. O absurdo da agricultura. **Estudos Avançados**, São Paulo, v.15, n.43, set.-dez. 2001.

MCQUEEN, H. et al. Estimating maternal and prenatal exposure to glyphosate in the community setting. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v.215, n.6, p.570– 576, nov. 2012.

MONSANTO. **Roundup**. Disponível em: <<http://www.monsanto.com/global/br/produtos/pages/roundup.aspx>>. Acesso em 30 de set. 2013.

MOREIRA, J. C.; JACOB, S. C.; PERES, F. Avaliação integrada do impacto do uso de agrotóxicos sobre a saúde humana em uma comunidade agrícola da Nova Friburgo, Rio de Janeiro. **Ciência e Saúde Coletiva**, São Paulo, v.7, n.2, p.299-311, mar. 2002.

MOSE, T. et al. Placental passage of benzoic acid, caffeine, and glyphosate in an *ex vivo* human perfusion system. **Journal of Toxicology and Environmental Health Part A**, v.71, n.15, p. 984–991. 2008.

MULROW, CD. Rationale for systematic reviews. **BMJ**, v.309, n.6954, p.597-599, set. 1994.

MYERS, M. L. **Agricultura y sectores basados en recursos biológicos**. In *Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo*, vol. III, capítulo 64, p. 64.2. Madrid, 2001.

NCBI-PUBMED - **National Center for Biotechnology Information**. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>. Acesso em 07 de fev. 2014.

OLIVEIRA, S.S. **O papel da avaliação de riscos no gerenciamento de produtos agrotóxicos: diretrizes para formulação de políticas públicas**. 2005. 236 p. Tese em Saúde Ambiental - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

OPAS. **Manual de vigilância da saúde de populações expostas a agrotóxicos**. Brasília, Organização Pan-Americana da Saúde. Representação no Brasil, 1997.

PAGANELLI, A. et al. Glyphosate-based herbicides produce teratogenic effects on vertebrates by impairing retinoic acid signaling. **Chem Res Toxicol**, v.23, n.10, p. 1586-95, ago. 2010.

PELAEZ, V. et al. A regulamentação dos agrotóxicos no Brasil: entre o poder de mercado e a defesa da saúde e do meio ambiente. **Revista de Economia**, v. 36, n. 1, p. 27-48, jan-abr. 2010.

PELAEZ, V. et al. Regulação de agrotóxicos: uma análise comparativa. In: Seminário Nacional de História da Ciência e da Tecnologia, 13, 2012, São Paulo. Anais eletrônicos. São Paulo: EACH/USP, 2012. Disponível em: <http://www.sbhc.org.br/resources/anais/10/1356022660_ARQUIVO_RegulacaoAgrotoxicosSBHC.pdf>. Acesso em 02 de out. 2013.

PERES, F.; ROZEMBERG, B.; De LUCCA, S.R. Percepção de riscos no trabalho rural em uma região agrícola do Estado do Rio de Janeiro, Brasil: agrotóxicos, saúde

e ambiente. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.21, n.6, p.1836-1844, nov-dez, 2005.

POGODA, J. M.; PRESTON-MARTIN, S. Household pesticides and risk of pediatric brain tumors. **Environmental Health Perspectives**, v.105, n.11, p.1214-1220, nov.1997.

RAHE, J. E. **Otimização da Produção**. Informações agronômicas - International Plant Nutrition Institute, Brasil, n.117, p. 4-5. 2007. Disponível em: <[http://www.ipni.net/publication/ia-brasil.nsf/0/1C52A17DC9F64AFE83257AA1006168E7/\\$FILE/Parte-James.pdf](http://www.ipni.net/publication/ia-brasil.nsf/0/1C52A17DC9F64AFE83257AA1006168E7/$FILE/Parte-James.pdf)>. Acesso em 04 out de 2013.

RICHARD, S. et al. Differential effects of glyphosate and Roundup® on human placental cells and aromatase. **Environmental Health Perspectives**, v.113, n.6, p.716-720, jun. 2005.

ROMANO, M.A. et.al. Glyphosate impairs male offspring reproductive development by disrupting gonadotropin expression. **Arch Toxicol**, v.86, n.4, p.663–673, abr. 2012.

RULL, R. P. et al. Neural tube defects and maternal residential proximity to agricultural pesticide applications. **American Journal of Epidemiology**, v.163, n.8, p. 743–753, abr. 2006.

SABIK, H. et al. Multiresidue methods using solid-phase extraction techniques for monitoring priority pesticides, including triazines and degradation products, in ground and surface waters. **Journal of Chromatography**, v.885, p.217- 236, jul. 2000.

SANIN, L. et al. Regional differences in time to pregnancy among fertile women from five colombian regions with different use of glyphosate. **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A**, v.72, p.949–960, 2009.

SAVITZ, D.A. et al. Male pesticide exposure and pregnancy outcome. **American Journal of Epidemiology**, v.146, n.12, p.1025-1036, dez. 1997.

SILVA, J.M. et al. Agrotóxico e trabalho: uma combinação perigosa para a saúde do trabalhador rural. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v.10, n.4, p.891-903, out.-dez. 2005.

SIQUEIRA, S.L.; KRUSE, M.H.L. Agrotóxicos e saúde humana: contribuição dos profissionais do campo da saúde. **Rev Esc Enferm**, São Paulo, v.42, n.3, p.584-90, fev. 2008.

SISINNO, C.L.S.; OLIVEIRA, R.M. **Resíduos sólidos, ambiente e saúde: uma visão multidisciplinar**. Rio de Janeiro, 2000.

STEFFEN, G. P. K. et al. Contaminação do solo e da água pelo uso de agrotóxicos. **Tecno-lógica**, Santa Cruz do Sul, v. 15, n. 1, p. 15-21, jan-jun. 2011.

TOXLINE/TOXNET - **Toxicology Literature Online/ Toxicology Data Network**. Disponível em: < <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?TOXLINE>>. Acesso em 04 de fev. 2014.

VAZQUEZ, M.A. et al. **Report from the first National Meeting of physicians in the crop sprayed towns**. In: 1 st National Meeting Of Physicians In The Crop-Sprayed Towns Faculty of Medical Sciences, 2010, Cordoba, Argentina. Anais eletrônicos. Cordoba: National University of Cordoba, 2010. Disponível em: < https://www.organicconsumers.org/old_articles/documents/INGLES-Report-from-the-1st-National-Meeting-Of-Physicians-In-The-Crop-Sprayed-Towns.pdf>. Acesso em 26 de set. 2013.

WILLIAMS, A.L. et al. Developmental and reproductive outcomes in humans and animals after glyphosate exposure: a critical analysis. **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B**, v.15, n.1, p.39-96, 2012.

APÊNDICE A - TABELA DOS ESTUDOS EXTRAÍDOS PARA ANÁLISE TEXTUAL COMPLETA

Nº	Artigo	Classificação	Ano	Base de Dados	Autor
1	Comparison of chemical-induced changes in proliferation and apoptosis in human and mouse neuroprogenitor cells.	B	2012	PUBMED e TOX	CULBRETH, et al
2	In vitro studies of cellular and molecular developmental toxicity of adjuvants, herbicides, and fungicides commonly used in Red River Valley, Minnesota.	B	2000	PUBMED e TOX	LIN; GARRY
3	BLTK1 murine Leydig cells: a novel steroidogenic model for evaluating the effects of reproductive and developmental toxicants.	B	2012	PUBMED e TOX	FORGACS, et al
4	Differential effects of glyphosate and Roundup® on human placental cells and aromatase.	B	2005	PUBMED e TOX	RICHARD, et al.
5	Placental passage of benzoic acid, caffeine, and glyphosate in an ex vivo human perfusion system.	B	2008	PUBMED e TOX	MOSE, et al
6	Effect of the herbicide glyphosate on enzymatic activity in pregnant rats and their fetuses.	C	2001	PUBMED e TOX	DARUICH, et al

CONTINUAÇÃO NA PRÓXIMA PÁGINA

APÊNDICE A - TABELA DOS ESTUDOS EXTRAÍDOS PARA ANÁLISE TEXTUAL COMPLETA

Nº	Artigo	Classificação	Ano	Base de Dados	Autor
7	Effect of the herbicide glyphosate on liver lipoperoxidation in pregnant rats and their fetuses.	C	2005	PUBMED e TOX	BEURET, et al
8	Desempenho sexual de ratos Wistar, machos e fêmeas, submetidos à exposição sub-crônica ao herbicida glifosato-Roundup® / Sexual performance of male and female rats sub-chronic exposed to the herbicide glyphosate-Roundup®	C	2006	BVS	BUSKÜHL, et al
9	Glyphosate impairs male offspring reproductive development by disrupting gonadotropin expression.	C	2012	PUBMED e TOX	ROMANO, et al
10	The teratogenic potential of the herbicide glyphosate-Roundup® in Wistar rats.	C	2003	PUBMED e TOX	DALLEGRAVE, et al
11	Pre- and postnatal toxicity of the commercial glyphosate formulation in Wistar rats	C	2007	PUBMED e TOX	DALLEGRAVE, et al
12	Household pesticides and risk of pediatric brain tumors.	E	1997	TOXLINE	POGODA, et al
13	Paternal exposure to pesticides and congenital malformations.	E	1998	TOXLINE	GARCÍA, et al
14	Birth defects, season of conception, and sex of children born to pesticide applicators living in the Red River Valley of Minnesota, USA.	E	2002	PUBMED e TOX	GARRY, et al

CONTINUAÇÃO NA PRÓXIMA PÁGINA

APÊNDICE A - TABELA DOS ESTUDOS EXTRAÍDOS PARA ANÁLISE TEXTUAL COMPLETA

Nº	Artigo	Classificação	Ano	Base de Dados	Autor
15	Neural Tube Defects And Maternal Residential Proximity to Agricultural Pesticide Applications.	E	2006	PUBMED	RULL, et al
16	Regional differences in time to pregnancy among fertile women from five Colombian regions with different use of glyphosate.	E	2009	PUBMED e TOX	SANIN, et al
17	Time to pregnancy and exposure to pesticides in Danish farmers.	E	1998	TOXLINE	LARSEN, et al
18	An exploratory analysis of the effect of pesticide exposure on the risk of spontaneous abortion in an Ontario farm population.	E	2001	PUBMED e TOX	ARBUCKLE, et al
19	Male pesticide exposure and pregnancy outcome.	E	1997	PUBMED e TOX	SAVITZ, et al

B = Estudos in vitro ou ex vivo com mamíferos

C = Estudos com roedores ou outros mamíferos

E = Estudos envolvendo exposição humana

APÊNDICE B

Tabela com resumo dos estudos in vitro e ex vivo com mamíferos incluídos na revisão sistemática

Referência	Tipo de Estudo	IA/ Form.	Toxicidade		Controle	Período de avaliação	Resultados
			Efeito tóxico	Variável			
1 CULBRETH et al, 2012	In vitro (Células neuroprogenitoras humanas-ReNCX e de camundongos- mCNS)	Glifosato (> 99% de pureza -Chem Service), concentração de até 30µM	Desenvolvimento celular	Proliferação e apoptose - incorporação de BrdU ao DNA (indicador de proliferação) e caspase 3 e p53 (indicadores de apoptose); Viabilidade celular - quantificação de ATP presente.	Controle negativo: DMSO	24 horas após exposição	1) Quantificação da proliferação e apoptose: glifosato, atingiu o limiar de ativação de p53 nas células mCNS a 30 µM. Para ativação de caspase 3, as células ReNCX e mCNS tiveram uma significativa diferença nas respostas (p = 0,035); para ativação de p53, no entanto, este não foi o caso (p = 0,214), nem para incorporação de BrdU (p = 0,659); -Não houve significativa diferença entre os tipos celulares com respeito a viabilidade (p = 1,00). Para determinar se a ativação dos marcadores apoptóticos caspase 3 e p53 possa ter ocorrido antes de 24 h, efeitos do ensaio químico definido na apoptose foram reavaliados em células ReN CX seguintes a 6 h de exposição. Não houve indução de uma duplicação de atividade da caspase 3 ou p53 depois de um tratamento de 6 h em células ReN CX (dados não mostrados).
2 LIN ; GARRY, 2000	In vitro (células cancerosas de mama MCF-7)	Roundup (0,99% glifosato); Glifosato (grau reagente, N-(fosfonometil) glicina, 40% p/v em água);	Desenvolvimento celular	Citotoxicidade, proliferação celular responsiva a estrogênio.	Controles Positivos - ensaio de citotoxicidade: actinomicina D e ensaio de proliferação responsiva à estrogênio: 17-beta-estradiol, dietilestilbestrol (DES) e zearalenona.	1) Citotoxicidade: 72 horas após exposição; 2) Proliferação responsiva a estrogênio: após 7 dias de cultura.	1) Citotoxicidade de 72 h: concentrações testadas do glifosato e do Roundup mostraram pouca ou nenhuma toxicidade (dados não mostrados); 2) Proliferação responsiva a estrogênio de 7 dias: glifosato e Roundup produziram efeitos similares em culturas CD (charcoal-dextran-treated serum) e culturas "não- CD". A máxima indução da proliferação celular (p<0,05) com (126± 5,1% e 135 ± 3,5%) ou sem tratamento CD (121± 10,3% e 130± 7,98%) para glifosato e Roundup, respectivamente; sugerindo uma indução não-estrogênica de proliferação celular; OBS.: com meio adicionado de charcoal-dextran(CD), um adsorvedor de fatores de crescimento esteroidais, e meio sem o tratamento com CD.

Notas: IA =Ingrediente ativo;
Form.= formulação

CONTINUAÇÃO NA PRÓXIMA PÁGINA

APÊNDICE B

Tabela com resumo dos estudos in vitro e ex vivo com mamíferos incluídos na revisão sistemática

Referência	Tipo de Estudo	IA/ Form.	Toxicidade		Controle	Período de avaliação	Resultados
			Efeito tóxico	Variável			
3 FORGACS et al, 2012	In vitro (Células de Leydig BLTK1 de camundongo)	Glifosato grau reagente ou comercial (300 µM)	Concentração hormonal	Níveis de testosterona(induzidos por rhCG – gonodotropina coriônica humana recombinante)	Controle negativo: DMSO; Controle positivo: rhCG	4 horas após o tratamento	Glifosato não possui efeito concentração-dependente nos níveis de concentração de testosterona; não alterou nem induziu a atividade da rhCG (indução de testosterona): concentração de T muito similar quando se compara os resultados de rhCG puro e glifosato 300µM com rhCG (ambos p<0,05 versus DMSO)
4 RICHARD et al, 2005	In vitro (células placentárias derivadas de coriocarcinoma - JEG3)	Roundup(360 g/L): diluições de estoque a 2%	Toxicidade para as células placentárias e efeitos endócrinos	Viabilidade celular; atividade da enzima aromatase em cultura celular e em microsossomas; atividade enzimática da aromatase e da redutase purificadas	Glifosato (grau reagente da Sigma Aldrich)	1) Viabilidade celular: após 18, 24 ou 48 horas de exposição; 2)Atividade da enzima aromatase em cultura celular: após 1h e 18 hs de exposição; 3) Atividade da enzima aromatase em microsossomas: após 15 minutos de exposição.	1) Viabilidade celular: a dose letal média (LD ₅₀)foi aprox. 1,8 vezes menor para Roundup (0,7%) do que para glifosato; solução ácida de Roundup 2% ou solução de glifosato (pH 5,80±0,08 ao invés de 7,91±0,16), reduziu a viabilidade celular somente em 23% após 18hs, e portanto, não poderia sozinho somente explicar uma redução de 90% da viabilidade celular observada nesta concentração não poderia sozinho somente explicar uma redução de 90%da viabilidade celular observada nesta concentração; Quando somente 0,1% de Roundup foi adicionado ao glifosato (controle), trazendo pequena quantidade de adjuvante para a solução, a viabilidade celular foi diminuída significativamente (p<0,01). 2) Atividade da enzima aromatase em cultura celular: Após 1h de incubação, a síntese estrogênica foi aumentada em 40% somente com Roundup; Após 18hs de incubação, clara inibição da aromatase, somente com Roundup 0,04%. Glifosato (controle) foi ineficiente sozinho nestas condições, porém inibiu a atividade da aromatase com mínimas diluições do Roundup, trazendo adjuvantes a solução;3) Atividade da enzima aromatase em microsossomas: Nos dois modelos microsossomais (humanos e de equinos) Roundup foi equivalente.
5 MOSE et al, 2008	Ex vivo (Placenta humana)	200 µM de glifosato*	Efeitos tóxicos ao feto	Ligação ao sistema de perfusão, razão da concentração fetal-materna, balanço de massa, razão de permeabilidade	Antipirina (controle positivo)	Coleta de amostras antes e 2, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120 e 150 minutos após exposição	Antipirina rapidamente atravessou a circulação materno-fetal: razão FM = 0,97±0,03 após 150 min de perfusão (n=18); Glifosato teve transferência restrita pela placenta: razão FM = 0,34±0,14 após 150min de perfusão (n=6) e 0,24±0,05 após 120 min de perfusão (n=7); Coeficiente de permeabilidade foi de 0,11/h; Acúmulo de glifosato marcado C14 no tecido durante perfusão adicionado foi pequeno (0,5±0,2%), aproximadamente 5% se ligou ao sistema de perfusão; Balanço de massa do glifosato no meio de perfusão e tecido após perfusão foi baixo: 67,8±18,5% (n=7).

* 1mL glifosato rotulado (18 µM, 1 µCi/ml) diluído de ARL 1312 14C-glifosato ([glifosato-glicina-2-14C], 55 mCi/mmol, 50 µCi/ml) and 1 ml glifosato não-rotulado (19,98 mM; Dr. Ehrenstorfer GmbH, Germany (EHRC14050000))

Notas: IA =Ingrediente ativo;
Form.= formulação

APÊNDICE C

Tabela com resumo dos estudos com roedores incluídos na revisão sistemática

Referência	Tipo de Estudo	IA/Form.	Toxicidade		Animal de Criação/ Número	Tratamento	Grupo		Período de avaliação	Resultados	
			Efeito tóxico	Variável			Exp	Controle			
6	DARUICH et al, 2001	Toxicidade de materna e sobre desenvolvimento	Glifosato (Herbicygon*)	Atividades de enzimas do fígado, coração e cérebro com atuação na geração de NADPH, ocasionando anormalidades funcionais	Atividade das enzimas isocitrato desidrogenase (ICD), glicose-6-P-desidrogenase (G6PD) e malato desidrogenase (MD)	Células de fígado, coração e cérebro de ratas Wistar grávidas e de seus fetos; 8 ratas por grupo.	Dieta sólida e 35 mL água de beber/dia do dia 1 ao dia 21 de gestação	Grupo I = 0 % p/v em água ; Grupo II= 0,5% p/v em água; Grupo III = 1% p/v em água; Grupo IV = baixo consumo de água (10 mL) e comida (10 g)	Grupo I	No 21º dia de gestação (eutanásia e histerectomia)	1) Nas ratas grávidas: 1.1. Efeito na atividade enzimática do fígado: a) ICD: redução com grupo II e aumento significativo no grupo III (p<0,01); b) G6PD: redução com grupo II aumento para o valor do controle com grupo III (p<0,05); c) MD: sem diferenças d) grupo IV: atividades enzimáticas sem diferenças em relação ao grupo controle. 1.2. Efeito na atividade enzimática do coração: a) ICD: aumento com grupo II e III (p<0,005) b) G6PD: sem diferenças com grupo II, mas aumento com grupo III (p<0,01) c) MD: sem diferenças d) grupo IV: atividades enzimáticas sem diferenças em relação ao grupo controle; 1.3. Efeito na atividade enzimática do cérebro: a) ICD: sem diferenças com grupo II, mas aumento com grupo III (p<0,01); b) G6PD e MD: sem diferenças; c) grupo IV: atividades enzimáticas sem diferenças em relação ao grupo controle; 2) Nos fetos: 2.1. Efeito na atividade enzimática do fígado: a) ICD: sem diferenças com grupo II, mas diminuição com grupo III (p<0,05); b) G6PD e MD: sem diferenças; c) grupo IV: atividades enzimáticas sem diferenças em relação ao grupo controle; 2.2. Efeito na atividade enzimática do coração: a) ICD: aumento com grupo II (p<0,01), mas sem diferenças para grupo III; b) G6PD: aumento com grupo II (p<0,05), mas sem diferenças para grupo III; c) MD: redução com grupo II e III (p<0,05); d) grupo IV: atividades enzimáticas sem diferenças em relação ao grupo controle; 2.3. Efeito na atividade enzimática do cérebro: a) ICD: aumento com grupo II (p<0,001) e grupo III (p<0,01); b) G6PD: aumento com grupo III (p<0,01); c) MD: aumento somente para grupo III (p<0,01); d) grupo IV: atividades enzimáticas sem diferenças em relação ao grupo controle.
7	BEURET et al, 2005	Toxicidade de materna e sobre desenvolvimento	Glifosato (Herbicygon®)	Sistema antioxidante de defesa materno e fetal	Peroxidação lipídica (níveis de MDA) e enzimas do fígado, GPx (glutathione peroxidase), catalase e SOD (superóxido dismutase).	Células do fígado de ratas Wistar grávidas e seus fetos; 8 ratas por grupo.	Dieta sólida e 35 mL água de beber/dia do dia 1 ao dia 21 de gestação	Grupo I = 0 % p/v em água; Grupo II = 1% p/v em água (grupo teste).	Grupo I	No 21º dia de gestação (eutanásia e histerectomia)	1) Peso corporal : ganho de peso corporal pelas mães foi pequeno no grupo teste, apesar do peso fetal não ter sido alterado significativamente. Peso do fígado, menor nas mães do grupo teste, mas não os dos fetos. 2) Lipoperoxidação: Maior nos fígados das mães e fetos do grupo teste. Maiores níveis de lipoperoxidação foram mais observados nos fetos do que nas mães, apesar da magnitude ter sido reforçada no grupo teste. onde TBARS µg TMP/g de tecido foi de 1,6 ± 0,05 versus 0,9±0,02 p<0,0357 para as mães dos grupo teste e controle, respectivamente e 9,8±2,7 versus 2,4±0,9 p<0,0021 para os fetos dos grupo teste e controle. Em contraste, lipoperoxidação não foi alterada no soro materno (0,68±0,09 mg e 0,62±0,09 mg TMP/mg de proteína, respectivamente) 2) Enzimas antioxidantes no fígado: atividade da catalase e SOD não foram alteradas nos fígados das mães e fetos do grupo teste. Atividade de GPx não foi alterada para as mães do grupo teste, mas nos fígados dos fetos do grupo teste a atividade GPx foi aumentada em relação ao grupo controle (13,28±0,58 versus 9,03±1,01, p<0,0066 para os fetos dos grupo teste e controle).

Notas: IA = ingrediente ativo; Form.= formulação; Exp= experimental

CONTINUAÇÃO NA PRÓXIMA PÁGINA

APÊNDICE C

Tabela com resumo dos estudos com roedores incluídos na revisão sistemática

Referência	Tipo de Estudo	IA/Form.	Toxicidade		Animal de Criação/ Número	Tratamento	Grupo		Período de avaliação	Resultados
			Efeito tóxico	Variável			Exp	Controle		
8 BUSKÜHL et al, 2006	Subcrônico	Roundup 360 g/L de glifosato, 480 g/L de sal de isopropilamina de N-(fosfonometil) glicina e 684 g/L de ingredientes inertes	Sistema reprodutivo	1) Fêmeas: Ciclo estral (duração das fases do ciclo); Comportamento sexual (nº de lordoses e montas e Coeficiente de Lordoses) 2) Machos: Comportamento sexual dos machos (presença ou não de monta nos 10 minutos subseqüentes; presença ou não de ejaculação nos 40 minutos subseqüentes; latência para a primeira monta; latência para a primeira intromissão; latência para a primeira ejaculação; número de montas até a ejaculação; número de intromissões até a ejaculação; latência para a primeira monta pós-ejaculação; número total de intromissões em 40 minutos; número total de ejaculações em 40 minutos e número total de montas em 40 minutos).	30 ratos (<i>Rattus norvegicus</i> Berkenhout, 1769) de linhagem originalmente <i>Wistar</i> , machos e fêmeas adultos	Suspensão aquosa administrada por sonda orogástrica	Doses de 250 (grupo G1) e 500 (grupo G2) mg/kg/dia durante 30 dias.	Água destilada, em um volume não superior a 1 mL (denominado G0)	- Ciclo estral = 5º ao 30º dia de tratamento com glifosato = total de 5 ciclos estrais; Comportamento sexual das fêmeas = durante fase de estro (pico estrogênico, única fase que apresenta lordose); Comportamento sexual dos machos = Na fase escura do ciclo (14 às 18 horas).	1) Fêmeas: Ciclo estral (duração das fases do ciclo) = alteração no grupo tratado com 500mg/kg (p<0,01); nº de lordoses = diminuição significativa para os grupos tratados com 250 e 500 mg/kg; nº de montas e Coeficiente de Lordoses = não houveram diferenças; 2) Machos: monta nos primeiros 10 minutos e ejaculação nos primeiros 40 minutos = não houve diferenças (p> 0,05); latência para 1ª monta; latência para 1ª intromissão; latência 1ª ejaculação; número de montas até a ejaculação; número de intromissões até a ejaculação; latência para a 1ª monta pós-ejaculação; número total de intromissões em 40 minutos; número total de ejaculações em 40 minutos e número total de montas em 40 minutos = sem alterações significativas (p>0,05).
9 ROMANO et al, 2012	Toxicidade materna e sobre desenvolvimento	Roundup Transorb 480 g/L de glifosato, 648 g/L de sal de isopropilamina de N-(fosfonometil) glicina e 594 g/L de ingredientes inertes	Desenvolvimento reprodutivo dos filhotes machos até a puberdade	Mudanças no comportamento e preferência sexual, concentrações séricas de testosterona, estradiol, FSH e LH, produção de esperma e morfologia do epitélio seminífero, peso dos animais e das vesículas seminais e epidídimo	12 Ratas fêmeas <i>Wistar</i> com 90 dias de idade acasalaram e iniciaram ingestão de água contendo glifosato	Suspensão aquosa administrada por entubação gástrica do 18º dia de gestação (GD18) ao 5º dia pós-natal (PND5)	50 mg/kg/dia (NOAEL para toxicidade reprodutiva)	Ratas fêmeas tratadas da mesma forma com água deionizada	A partir do 60º dia após o nascimento (PND60)	1) Preferência Sexual: Os filhotes machos de fêmeas tratadas com glifosato tiveram maior preferência pelo sexo feminino (p<0,05); 2) Comportamento sexual: Aumento do período de latência para a 1ª cópula, para a 1ª penetração e para a cópula após primeira ejaculação (p<0,05); 3) Concentração de estradiol e testosterona séricas: houve aumento de ambos no grupo teste em relação ao controle (p<0,01); 4) Expressão de mRNA para LH, LH e FSH na glândula pituitária e no soro: aumento de mRNA para LH e LH na glândula pituitária no grupo teste (p<0,01) e LH no soro (p<0,05); 5) Parâmetros relacionados ao esperma: 5.1. Produção de esperma total = aumento (p< 0,05); 5.2. Reservas de esperma na cabeça, corpo e cauda do epidídimo = aumento (p< 0,05); 5.3. Tempo de transição do esperma = reduzido somente na cauda do epidídimo (p< 0,05); 6) Morfometria do epitélio do túbulo seminífero: aumentou a altura do epitélio, reduziu o diâmetro da luz; 7) Peso da vesícula seminal e epidídimo: peso da vesícula seminal não drenada não foi alterado, porém a vesícula seminal drenada estava mais pesada do que a do grupo controle, sugerindo que esta possuía menor quantidade de fluido em seu interior (p< 0,05); O corpo e a cauda do epidídimo apresentaram-se mais pesadas (p< 0,05); 8) Crescimento corporal: peso em PND21, 30, 40 e 60 sem diferenças; a expressão de mRNA para GH e GH na pituitária não foi alterada; 9) Idade e peso corporal na puberdade: redução da idade de início da puberdade; peso dos animais da mesma idade não foram diferentes, indicando que o menor peso encontrado é decorrente do início da puberdade antecipada (p< 0,05).

Notas: IA = ingrediente ativo; Form.= formulação; Exp= experimental

CONTINUAÇÃO NA PRÓXIMA PÁGINA

APÊNDICE C

Tabela com resumo dos estudos com roedores incluídos na revisão sistemática

Referência	Tipo de Estudo	IA/Form.	Toxicidade		Animal de Criação/ Número	Tratamento	Grupo		Período de avaliação	Resultados
			Efeito tóxico	Variável			Exp	Controle		
10	DALLEGRAVE et al, 2003	Toxicidade de Roundup 360 g/L de glifosato e 18% de polioxietilena (surfactante)	Toxicidade materna e Desenvolvimento fetal	Toxicidade materna (mortalidade, diminuição de peso); Toxicidade fetal (ganho de peso, razão sexual macho/fêmea, malformações externas, alterações esqueléticas)	4 grupos de 15 ratas Wistar grávidas = 60 animais	Suspensão aquosa administrada por entubação gástrica (10mL/kg) com duração de GD6 até GD15	500, 750, 1000 mg/kg (NOAEL para toxicidade sobre o desenvolvimento de glifosato-Roundup)	Ratas fêmeas tratadas da mesma forma com água deionizada	GD0 até GD21 = alimentação e consumo de água; GD6 até GD15 = pesos dos órgãos, índices reprodutivos, alterações esqueléticas nos fetos	1) Toxicidade materna: Peso corporal = diminuiu com dose mais elevada, mas sem relevância estatística (p>0,05); Mortes: 50% das mães tratadas com 1000 mg/kg de glifosato morreram entre o GD7 e GD14; Aumento no consumo de comida e água em todas as doses; Peso dos órgãos, nº de fetos, corpo lúteo, sítios de implantação e reabsorção de embrião similar para todos os grupos sem diferenças em relação ao controle (p>0,05) 2) Toxicidade fetal: Peso= sem diferenças significativas (p=0,889); Razão macho:fêmea = grupo dose mais elevada teve aumento nesta razão em relação ao grupo controle, mas sem relevância estatística (p=0,724); % Malformações externas sem relevância estatística (p=0,170) = grupo 500 mg/kg (2%) e 750 mg/kg (0,6%); anasarca, com exceção de um feto no grupo de 750 mg / kg, cujo desenvolvimento parou no início da gravidez e que não foi reabsorvido; Alterações esqueléticas (% de fetos alterados) = 15,4 ; 33,1; 42,0 e 57,3, para controle e grupos 500, 750 e 1000 mg/kg (todas p<0,001). Mais frequente alteração foi ossificação incompleta do crânio e alargamento da fontanela (p<0,001); Costelas supranumerárias e disformes, esterno sem ossificação e fêmur curto ocorreu em 0,6%; ossificação incompleta e esterno bipartido foi maior no grupo 500 mg / kg ; incompleta ossificação do úmero (2,7%) e fusão do zigomático (0,7%) só foram notadas no grupo exposto à 500 mg / kg; falanges traseiras sem ossificação foram significativamente mais frequentes nos grupos 500 e 750 mg / kg (p < 0,001); Ossificação incompleta do osso escamoso e ausência de vértebras caudais nos grupos 750 e 1000 mg/kg (p< 0,001).
11	DALLEGRAVE et al, 2007	Toxicidade de Roundup 360 g/L de glifosato e 18% de polioxietilena (surfactante)	Toxicidade materna e fetal; Desenvolvimento reprodutivo dos filhotes até a puberdade	Toxicidade materna (mortalidade, diminuição de peso) e fetal (baixo peso, número de filhotes vivos e mortos, filhotes viáveis, razão sexual macho/fêmea); Desenvolvimento dos filhotes machos:Órgãos sistêmicos e sexuais, contagem de espermátides e espermatozoides, morfologia dos espermatozoides, histologia, nível de testosterona; Desenvolvimento dos filhotes fêmeas: Órgãos sistêmicos e sexuais	4 grupos de 15 ratas Wistar grávidas = 60 animais	Suspensão aquosa administrada por entubação gástrica (10mL/kg) durante gravidez (21-23 dias) e lactação (21 dias)	50, 150, 450 mg/kg de glifosato Roundup	0 mg/kg de glifosato Roundup	Gravidez, lactação e filhotes até idade adulta (140 dias)	1) Toxicidade materna = nenhum sinal como mortalidade, diminuição de peso, tamanho da prole, número de filhotes vivos e mortos, filhotes viáveis, razão sexual macho/fêmea; 2) Desenvolvimento dos filhotes: machos com características sexuais tendendo a avançar e fêmeas com tendência a atraso; 2.1. Machos = Separação do prepúcio avançada na doses mais elevada (p=0,057), % de espermatozoides anormais aumentada durante a puberdade, produção diária e nº de espermatozoides decaiu durante a idade adulta; a concentração de testosterona decaiu dose-dependente na puberdade (p = 0,051) e % de espermatozoides anormais tendeu a aumentar durante a idade adulta (p = 0,066); doses de 150 e 450 mg/kg geraram nos filhotes, durante puberdade decaimento do alongamento da espermátide e presença de vacuolização (4 de 5 testes); em todas as doses (50, 150 e 450 mg/kg) geraram-se nos filhotes, idade adulta, ausência de lúmen nos túbulos seminíferos (baixa dose, em 3 de 5; média, em 4 de 5; alta, em 4 de 5 testes); 3) Desenvolvimento dos filhotes fêmeas: Atraso na abertura do canal vaginal para todas as doses (p<0,05)

Notas: IA = ingrediente ativo;
Form.= formulação; Exp= experimental

APÊNDICE D

Tabela com resumo dos estudos epidemiológicos incluídos na revisão sistemática

Referência	Tipo de Estudo	Exposição	Desfecho	Participantes	Variáveis para ajuste de Modelo	Resultados de Medidas de Associação (OR, fRMa)	Resultados
12 POGODA; PRESTON-MARTIN, 1997	Caso-controle	Uso de agrotóxicos domésticos desde a gravidez (pré-natal) até o diagnóstico nas crianças (infância).	Tumores cerebrais pediátricos	224 casos e 218 controles (associados por data de nascimento e gênero), provenientes de estudo prévio de Los Angeles (USA) 1984-Junho de 1991	Gênero, idade e ano de nascimento	Exposição Pré-natal OR 0,9, 95% IC: 0,1-6,1; Exposição durante infância: OR 1,2, 95% IC: 0,3-4,9	Herbicidas: OR baixo risco associado ao aparecimento de tumores cerebrais em crianças
13 GARCÍA et al, 1998	Caso-controle	Exposição ocupacional (paterna) a pesticidas	Malformações congênitas, incluindo defeitos no SN, defeitos cardiovasculares, musculoesqueléticos e outros	Pais de 261 casos e 261 controles entrevistados, provenientes de Comunidade Valenciana (Espanha)	Variáveis de confundimento - Pai: trabalhador industrial, idade acima de 40 anos; Mãe: aborto espontâneo, gêmeas, consumo de drogas, fumante ativa, educação e ocupação	OR 0,94; 95% IC: (0,37-2,34)	Glifosato: Não foi encontrado neste estudo um risco aumentado de malformações congênitas decorrentes de exposição paterna ao glifosato
14 GARRY et al, 2002	Coorte retrospectivo	Uso de agrotóxicos pelo agricultor	ADD/ADHD	695 famílias e 1.532 crianças de Red River Valley, Minnesota (USA). Entrevista com os aplicadores de pesticidas	Idade materna, tabagismo, uso de álcool e época do ano ao nascer	OR de 3,6 (IC: 1,3-9,6)	O uso do glifosato herbicida originou um OR elevado na categoria neurocomportamental. Mostra uma tentativa de associação de ADD/ADHD (attention-deficithyperactivitydisorder) e o uso do herbicida glifosato.

Notas: OR = odds ratio; IC= intervalo de confiança; fRMa= Adjusted cause of fecundability

CONTINUAÇÃO NA PRÓXIMA PÁGINA

APÊNDICE D

Tabela com resumo dos estudos epidemiológicos incluídos na revisão sistemática

Referência	Tipo de Estudo	Exposição	Desfecho	Participantes	Variáveis para ajuste de Modelo	Resultados de Medidas de Associação (OR, fRMa)	Resultados
15 RULL et al, 2006	Caso-controle	Proximidade residencial (<1.000 metros) à aplicações de pesticidas específicos durante o início da gestação	Defeitos do tubo neural (DTN)	Dados de 2 estudos caso-controle (1987-1991) com população rural da Califórnia (USA)	Etnia materna, escolaridade, tabagismo, e utilização da vitamina	OR 1,5; 95% IC: 1,0-2,4 - Modelo de único pesticida e OR 1,5; 95% IC: 0,8-2,9 - Modelo de múltiplos pesticidas	Glifosato: Associação fraca de desenvolvimento de DTN decorrentes de exposição ao glifosato
16 SANIN et al, 2009	Coorte retrospectivo, desenho ecológico	Não mensurado diretamente/ Uso de glifosato por via aérea de 5 regiões colombianas com diferentes utilizações do glifosato (agricultura e erradicação de lavouras ilícitas)	Tempo para engravidar (TTP) entre as mulheres férteis.	2.592 mulheres colombianas férteis por entrevista	Mães que não tiveram consultas médicas a respeito de problemas em se tornar grávidas	Sierra Nevada –não uso (fRMa 0,36; 95% IC: 0,30-0,42) e Putumayo - uso (fRMa 0,34; 95% IC:0,29-0,41)	Aplicação aérea de glifosato não foi associado consistentemente com atraso no tempo para engravidar.
17 LARSEN et al, 1998	Coorte retrospectivo	Uso de agrotóxicos por via aérea	Tempo para engravidar (TTP) entre agricultores tradicionais (usaram agrotóxicos) e agricultores orgânicos (não usaram)	Um total de 904 (84%) homens presentes em listas de agricultores orgânicos e tradicionais do Ministério da Agricultura Dinamarquês por entrevista	Tabagismo(pelo homem e pela mulher), idade materna, uso recente de contraceptivo oral e paridade	razão de fecundabilidade 1,03; 95% IC: 0,75-1,40	Nenhum efeito global de pesticidas na fecundabilidade masculina foi encontrado. Além disso, não foi encontrada evidência de fecundabilidade masculina superior em agricultores orgânicos.

Notas: OR = odds ratio; IC= intervalo de confiança; fRMa= Adjusted cause of fecundability

CONTINUAÇÃO NA PRÓXIMA PÁGINA

APÊNDICE D

Tabela com resumo dos estudos epidemiológicos incluídos na revisão sistemática

Referência	Tipo de Estudo	Exposição	Desfecho	Participantes	Variáveis para ajuste de Modelo	Resultados de Medidas de Associação (OR, fRMa)	Resultados
18 ARBUCKLE et al, 2001	Caso-controle	Uso de pesticidas na fazenda, no período de pré-concepção (3 meses antes e até o mês de concepção) e pós-concepção (primeiro trimestre)	Abortos espontâneos precoces (<12 semanas) e tardios (12-19 semanas).	2.110 mulheres de Estudo das Famílias Rurais das Fazendas de Ontário (Canadá) forneceram informações sobre 3.936 gestações, incluindo 395 abortos espontâneos	Não houveram variáveis de confundimento relevantes	Pré-concepção e aborto tardio: OR 1,7; IC 95%, (1,0-2,9); Pré-concepção e aborto espontâneo: OR 1,1; IC 95%, (0,7-1,9);	Para abortos tardios, a exposição durante pré-concepção ao glifosato foi associada com riscos elevados
19 SAVITZ et al, 1997	Coorte retrospectivo	Uso de pesticidas agrícolas pelos pais	Aborto, parto prematuro e nascimentos "pequeno-para-idade-gestacional (SGA)"	1.898 casais do Estudo das Famílias Rurais das Fazendas de Ontário (Canadá) com dados completos (resposta de 64%), 3.984 gestações elegíveis foram identificadas	Idade materna, nível educacional das mães e dos pais, renda per capita, atividade laboral não rural das mães, etnia das mães, tabagismo, cafeína, linguagem (inglês ou francês) e mês de concepção	Aborto- lavoura: OR 1,5 95% IC: (0,8-2,7) / jardins OR 1,4 95% IC: (0,7-2,8); Parto prematuro: OR 2,4 95% IC: (0,8-7,9); SGA OR 0,8 95% IC: (0,2-2,3)	Glifosato como herbicida usado em lavouras e jardins não teve forte associação a aborto, parto prematuro e SGA.

Notas: OR = odds ratio; IC= intervalo de confiança; fRMa= Adjusted cause of fecundability

