

ATRAZINA COMO DESREGULADOR ENDÓCRINO E SEUS EFEITOS NA SAÚDE REPRODUTIVA MASCULINA

 <https://doi.org/10.56238/arev6n2-099>

Data de submissão: 10/09/2024

Data de publicação: 10/10/2024

Aniely Loiza Pedrozo

Farmacêutica especializada em Estética Facial e Corporal
Faculdade de Ciências Sociais Aplicadas

Humberto Manabu Oda

Graduado em Direito, mestrando em Meio Ambiente e Sistemas de Produção Agrícola
Universidade do Estado de Mato Grosso

Nasle Dogan

Pós-graduanda em Direito Mestrado em Meio Ambiente e Sistemas de Produção Agrícola
Universidade do Estado de Mato Grosso

Weslen Fernandes da Silva Matusiaki

Graduado em Química, cursando mestrado em Meio Ambiente e Sistemas de Produção Agrícola
Universidade do Estado de Mato Grosso

Miriam Hiroko Inoue

Doutorado em Agronomia
Universidade do Estado de Mato Grosso

RESUMO

A atrazina tem sido amplamente utilizada na agricultura brasileira, especialmente nas culturas de milho e soja. Devido ao seu amplo uso, esta revisão de literatura é relevante para sistematizar os principais estudos que avaliam o impacto da atrazina como desregulador endócrino levando a alterações na qualidade da fertilidade, especialmente no sexo masculino. Em vários testes e estudos realizados com a exposição de animais à atrazina, foram observados efeitos negativos relacionados a alterações em fatores essenciais para a fertilidade masculina. Portanto, a inibição do eixo hipotálamo-hipófise-testicular, diminuição da atividade metabólica das células reprodutivas, redução dos níveis de testosterona, redução da enzima lactato desidrogenase (LDH), efeitos negativos na espermatogênese e alterações morfológicas nas gônadas e espermatozoides são resultados da toxicidade da atrazina no sistema reprodutor masculino que contribuem para a infertilidade. De modo geral, conclui-se que a atrazina tem um potencial efeito desregulador endócrino, levando a alterações na forma de produção hormonal, principalmente nos hormônios relacionados à reprodução sexuada masculina. Por esse motivo, avaliar os riscos de exposição a essa toxina em diferentes fases da vida e ao longo de várias gerações, aliado ao conhecimento de seu mecanismo fisiopatológico no sistema reprodutor masculino, é essencial para preservar a saúde reprodutiva das gerações futuras.

Palavras-Chave: Atrazina. Desregulador Endócrino. Infertilidade Masculina.

1 INTRODUÇÃO

O progresso no desenvolvimento agrícola e o crescimento populacional estão intrinsecamente ligados. De acordo com projeções da Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO), até 2050 a população mundial ultrapassará 9,5 bilhões de pessoas, exigindo um aumento substancial na oferta de alimentos. No entanto, em 2023, a FAO classificou 733 milhões de pessoas como sofrendo de vulnerabilidade alimentar. Isso levanta preocupações para o futuro, pois, além do aumento da população, é provável que haja aumento do consumo per capita e da renda per capita, mudanças climáticas, bem como restrições à expansão da fronteira agrícola e aumento contínuo das cidades. Juntos, eles podem resultar na incapacidade da agricultura de atender às demandas futuras de alimentos (FAO, 2024).

Nesse sentido, e com o objetivo de aumentar a produção agrícola, o uso de herbicidas para controle de plantas daninhas é uma prática comum. E, devido à sua crescente implantação, também têm crescido os estudos que avaliam o impacto desses insumos agrícolas na saúde humana (Centanni, *et al.*, 2023; Mohammed *et al.*, 2023; Zhao *et al.*, 2024; Gomes-Andrade *et al.*, 2024).

Dentre os herbicidas amplamente utilizados, a atrazina (nome IUPAC: 6-Cloro-N2 etilN4(propan-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina), um composto da classe das triazinas, é considerada uma das mais utilizadas nas culturas de milho e cana-de-açúcar. No entanto, esse consumo massivo tem negligenciado amplamente a ampla toxicidade desse composto tanto para o meio ambiente quanto para os organismos vivos (Vizioli *et al.*, 2023; Chang *et al.*, 2022).

Considerada um poluente persistente devido às suas características de baixa absorção, meia-vida longa em solos e solubilidade moderada, a atrazina é comumente encontrada como contaminante de águas superficiais ou subterrâneas e em solos agrícolas (Vizioli *et al.*, 2023; Puvvula *et al.*, 2021). Como resultado, existem várias vias pelas quais a atrazina e seus metabólitos podem ser absorvidos por organismos vivos. Isso inclui ingestão, inalação e contato direto. Assim, devido aos riscos para a saúde e o ecossistema, a atrazina foi proibida na União Europeia em 2004 devido à extensa contaminação da água (Sass & Colangelo, 2006).

Embora os agrotóxicos tenham aumentado muito a quantidade de alimentos produzidos, há estudos que questionam a real necessidade de seu uso. Numerosos autores defendem a agricultura orgânica para manter a saúde do solo, das pessoas e dos ecossistemas, rejeitando o uso de pesticidas e métodos que consideram prejudiciais ao meio ambiente (Javier, 2022; Brito *et al.*, 2023; Martínez-Alfaro & Zuñiga-Orozco, 2024).

No entanto, apesar do crescente interesse pela agricultura sustentável e orgânica, o crescimento no uso de agrotóxicos em campos aráveis continua generalizado, especialmente para herbicidas, que

continuam sendo amplamente utilizados em países com grandes fronteiras agrícolas, como Brasil e Estados Unidos (EPA, 2020; Chang *et al.*, 2022).

Assim, a exposição humana a pesticidas em seu ambiente ocupacional ou natural tem sido amplamente relatada na literatura científica e, com o crescimento dessa exposição, a ocorrência de doenças relacionadas à exposição começou a se manifestar. Como resultado, há agora um interesse científico considerável nas possíveis relações entre o contato com esses contaminantes ambientais e o surgimento de uma gama de patologias (Centanni *et al.*, 2023, Puvvula *et al.*, 2021; Ge *et al.*, 2021).

Um número crescente de estudos tem procurado avaliar a toxicidade da atrazina para sistemas orgânicos, sendo os impactos que ela pode ter sobre a fertilidade um dos mais estudados (Gomes-Andrade *et al.*, 2024; Rotimi & Adeyemi, 2023; Rotimi, Ojo & Adeyemi, 2024; Rodriguez-Robledo *et al.*, 2022). A associação com a infertilidade deve-se principalmente à ação da atrazina como desregulador endócrino (Rotimi & Adeyemi, 2023; Gomes-Andrade *et al.*, 2024; Zhao *et al.*, 2024). Pesquisas em modelos animais mostraram que a atrazina inibe a função do eixo hipotálamo-hipófise-testicular (Rotimi, Ojo & Adeyemi, 2024), causando atrofia e degeneração testicular, prejudicando assim a espermatogênese (Govers *et al.*, 2019; Abarikwu *et al.*, 2024a, Pandey *et al.* 2021), reduzindo assim a concentração e a motilidade dos espermatozoides (Hassanin *et al.*, 2024; Leet *et al.*, 2022, Pandey *et al.* 2021), e resultando em inflamação gonadal (Abarikwu *et al.*, 2024b) e estresse oxidativo (Mohammed *et al.*, 2023). Tem havido alerta para os riscos da exposição crônica (Galoppo *et al.*, 2020), bem como o acúmulo de metabólitos no plasma seminal (Rodríguez-Robledo *et al.*, 2022), que podem produzir efeitos transgeracionais que podem prejudicar a fertilidade nas gerações subsequentes (Thorson *et al.*, 2020; Tan *et al.*, 2021). Esta revisão atual aborda os efeitos da atrazina como um desregulador endócrino e seus efeitos no sistema reprodutor masculino.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Foi desenvolvida uma revisão bibliográfica qualitativa por meio de uma interpretação analítica do fenômeno estudado. Tal perspectiva qualitativa sustenta a abordagem ampla e integrada do tema do estudo e a correlação de vários fatores e eventos com a análise e percepção da dinâmica interna dos processos envolvidos.

Esse tipo de produto científico também contribui para o desenvolvimento de análises críticas internas e externas e, conseqüentemente, impulsiona a divulgação científica tanto do ponto de vista teórico quanto metodológico (Botelho 2011; Lakatos & Marconi, 2003).

Para obter estudos relevantes, foi realizada uma busca abrangente de artigos entre 2020 e 2024 na Scopus com o filtro de título "atrazina", para encontrar estudos que realizaram pesquisas com esse

pesticida. Para as palavras-chave, foram utilizados os seguintes filtros: "fertilidade", "infertilidade", "reprodução", "esperma" e "endócrino".

Os estudos selecionados foram escolhidos de acordo com os seguintes critérios, que o artigo:

- Foi um artigo original (artigos de revisão, resumos de conferências, editoriais e capítulos de livros foram excluídos);
- Exposição à atrazina em questão;
- Lidou com a reprodução masculina.

Por fim, os artigos selecionados foram analisados e foi construído um banco de dados contendo as informações relevantes de cada artigo. Isso foi usado para produzir o conteúdo apresentado aqui.

3 RESULTADOS

A pesquisa Scopus retornou 75 registros. Destes, 16 artigos foram selecionados por combinarem totalmente os critérios de seleção e filtragem, os outros 51 foram excluídos.

Os estudos foram selecionados e organizados da seguinte forma: Tabela 1

Concentração	Estudo Populacional	Duração	Efeitos	Estudar
50 mg/kg	Ratos	3 dias	↓ Peso corporal no testículo = concentração de estradiol e DHT no testículo ↓ Vesícula seminal	Abarikwu et al. (2024a)
			peso = Epidídimo oito ↑ Concentração de estradiol no epidídimo ↓ Concentração de DHT no epidídimo	

25mg/kg	Ratos	30 dias	O peso absoluto dos testículos não foi afetado ↓ TNF- α no testículo ↑ Nível de IL-6 ↓ concentração de óxido nítrico ↓ Atividade da mieloperoxidase Células mortas no epitélio do testis Túbulos seminíferos degenerados Descamados células germinativas principalmente espermátides redondas no lúmen Poucas células inflamatórias nas áreas intersticiais	Abarikwu et al. (2024b)
0,3, 3, 30, 300, 3000 μ g/L	Linha celular de Sertoli de camundongo	24 horas	↓ Atividade metabólica = Função mitocondrial e Produção de espécies reativas de oxigênio ↓ Expressão de lactato desidrogenase em células de Sertoli de camundongo	Gomes-Andrade et al. (2024)
50 mg/kg de peso corporal de atrazina 20 mg/kg de peso corporal de resveratrol	Ratos albinos machos	2 meses	↓ Capacidade de fertilização de ratos machos ↓ Nível sérico do hormônio testosterona	Hassanin et al. (2024)
20 μ M, 100 μ M, 250 μ M de atrazina 20 μ M, 100 μ M, 200 μ M de Diaminoclorotriazina	Codorna poedeira	144 horas	↓ Reduziu a viabilidade das células da granulosa (GCs) ↑ Interrupção do hormônio esteróide em GCs ↑ Apoptose em GCs	Xiao-Wei et al. (2024)
0,7, 7,0, 70 μ g/L ATZ	Larvas de <i>O. bonariensis</i>	4 semanas	↑ Número de células germinativas testiculares	Carririborde et al. (2023)
Exposição a poluentes ambientais onde a mãe morava quando o clídeo nasceu	Amostras de recém-nascidos	Nascimento entre 1º de janeiro 2021 e 31 de dezembro de 2021	Nenhuma contaminação significativa da água da torneira associada à concentração de TSH	Chamot et al. (2023)

0,02 ng/mL	Ratos	3 semanas	<p>Nenhum efeito sobre o tamanho da ninhada, o peso da ninhada, a proporção sexual ou as taxas de mortalidade ou entre gerações</p> <p>Nenhuma alteração significativa do peso corporal e nenhuma diferença nos pesos dos testículos, vesículas seminais, fígado ou gordura gonadal</p> <p>Sem alterações morfológicas macroscópicas nos testículos</p> <p>Nenhuma mudança significativa de espermatozoides móveis</p> <p>Nenhuma diferença significativa na expressão gênica</p> <p>Sem efeito nas medições dos túbulos seminíferos</p> <p>Nenhum efeito no número de células em proliferação ou células de Sertoli</p>	Kolaitis et al. (2023)
120 mg/kg de p.c.	Ratos Wistar-albinos	21 dias	<p>↓ Mudança de peso, peso testicular e peso testicular relativo</p> <p>↓ Contagem total de espermatozoides</p> <p>↓ Nível de testosterona</p> <p>↓ Concentração de proteína testicular e níveis de glicogênio</p> <p>↓ Atividade espermatogênica</p>	Rotimi & Adeyemi (2023)
120 mg/kg	Ratos	7 dias	<p>↓ Concentrações hormonais gonadais, parâmetros de qualidade do sêmen e índices de função testicular</p> <p>↑ Estresse oxidativo</p> <p>↓ Potencial antioxidante</p> <p>↓ Qualidade do esperma</p> <p>↑ Marcadores inflamatórios no cérebro, testículo e epidídimo</p> <p>↑ Histórico de degeneração-arquitetura no cérebro, testículo e epidídimo</p>	Rotimi, Ojo & Adeyemi (2024)

5,4 µg/L	Achigã (Micropterus salmoides)	6 meses	↓ Motilidade e contagem de espermatozoides ↓ Índice gonadossomático	Leet et al. (2022)
5, 10, 15 e 20mg/l	Lagostim Procambarus	28 dias	↑ Mortalidade ↑ Hormônios reprodutivos das mulheres	Nassar et al. (2022)
	clarkii		↓ Teor total de proteínas do ovário e hemolinfa ↓ Níveis de testosterona no testículo Não houve diferença significativa no teor de proteína total dos machos	
NA	Esperma humano	NA	Metabólito da atrazina encontrado em quatro das seis amostras	Rodríguez-Robledo et al. (2022)
2, 10, 70 e 100 mg/kg de peso corporal/dia	Ratos machos	21 dias	↑ Peso corporal ↓ Peso dos testículos, epidídimo, vesícula adrenal e seminal Maturação sexual retardada ↓ Níveis séricos de testosterona ↑ Níveis séricos de estradiol ↓ Contagem e motilidade de espermatozoides Alterações histológicas testiculares ↓ Potencial de fertilidade	Pandey et al. (2021)
ATZ de 0,2 ppm	Jacaré-de-jacaré	70 dias	Efeitos na histoarquitetura da tireoide	Galoppo <i>et al.</i> (2020)
5 mg/kg de peso corporal/dia	Mouses	Coorte de 12 semanas Coorte de 26 semanas	Sem efeito na proporção sexual dos filhotes, peso ao nascer e sobrevivência Nenhuma diferença no peso corporal, peso do tecido e morfologia ↓ Concentração de espermatozoides do epidídimo na coorte de 12 semanas Nenhuma diferença na concentração de espermatozoides do epidídimo na coorte de 26 semanas Sem efeito na concentração diária de	Harper et al. (2020)

			espermatozoides	
100 mg/kg/dia 6,25 e 12,5 mg/kg/dia	Mouses	21 dias	Sem alterações significativas no peso corporal e testicular Morfologia peniana afetada e descida dos testículos	Tan et al. (2021)
25 mg/kg de peso corporal/dia	Ratos	12 meses	Patologia magra transgeracional em quase um terço dos animais	Thorson et al. (2020)

3 DISCUSSÃO

3.1 EFEITOS DA ATRAZINA NO SISTEMA ENDÓCRINO

A subfertilidade e a infertilidade relacionadas à diminuição da qualidade do esperma aumentaram nas últimas décadas. Hipóteses relacionadas ao estilo de vida, fatores ambientais e exposição ocupacional a desreguladores endócrinos têm sido propostas e discutidas (Thorson *et al.*, 2020).

Ao longo do período analisado, um número crescente de estudos buscou avaliar a toxicidade da atrazina em sistemas orgânicos, sendo seu impacto na fertilidade um dos aspectos mais estudados. No entanto, os mecanismos pelos quais a atrazina interage toxicamente com o sistema reprodutor humano parecem não ser uniformes, com várias vias potencialmente envolvidas (Gomes-Andrade *et al.*, 2024; Rotimi & Adeyemi, 2023; Rotimi, Ojo & Adeyemi., 2024; Rodriguez-Robledo *et al.*, 2022). Dentre estes, a atrazina como disruptor endócrino e metabólico já está bem caracterizada (Rotimi & Adeyemi., 2023). No entanto, poucos estudos avaliaram o contato de longo prazo, especialmente a exposição pré-natal à atrazina, consulte o estudo realizado por Tan et al. (2021) para exceções. Isso tem sido interpretado como motivo de preocupação, pois indivíduos submetidos à exposição crônica podem ter sua saúde afetada mais severamente (Harper, Finger & Green, 2020).

A análise da exposição prolongada à atrazina é relevante, uma vez que pesquisas recentes indicam que os desreguladores endócrinos dessa toxina podem se bioacumular no plasma seminal (Rodríguez-Robledo *et al.*, 2022). Isso fornece novos caminhos para futuras investigações sobre a associação entre desreguladores endócrinos bioacumulados no plasma seminal e infertilidade. Um estudo espanhol com seis amostras de sêmen doadas por homens saudáveis, identificou metabólitos da atrazina no plasma seminal de quatro indivíduos (Rodríguez-Robledo *et al.*, 2022).

Além dos efeitos prejudiciais sobre o sistema neuroendócrino, como a inibição da função do eixo hipotálamo-hipófise-testicular, a pesquisa também implicou a atrazina na toxicidade das gônadas, glândulas supra-renais, eixo tireoidiano (incluindo alterações epigenéticas) (Thorson *et al.*, 2020; Rotimi, Ojo & Adeyemi, 2024; Zhao *et al.*, 2024). Além disso, Rodríguez-Robledo *et al.* (2022) e Galoppo *et al.*, (2020) descreveram possíveis associações com a atrazina e sua bioacumulação no organismo.

No ambiente, a atrazina pode interagir com outros contaminantes e, assim, ter seu efeito tóxico aumentado, aumentando sua capacidade de impactar negativamente a saúde humana. Como exemplo disso, um estudo realizado na cidade de Campinas, no interior do estado de São Paulo, analisou a interação da atrazina com microplásticos em ambientes aquáticos. Verificou-se que a presença de microplásticos na água é capaz de atuar como agentes de sorção e, portanto, de aumentar a concentração efetiva de atrazina. O estudo também relatou que a atrazina tem uma tendência maior a permanecer solúvel em água; No entanto, a presença de microplásticos reduz essa capacidade ao absorvê-la na superfície das partículas de plástico. Assim, a presença de microplásticos na água aumenta o risco de contaminação pela atrazina, especialmente porque ela pode ser bioacumulada pelo homem (Dias *et al.*, 2023).

Em outro estudo da atrazina como contaminante da água, Chamot *et al.* (2023) analisaram os efeitos desse composto em recém-nascidos com hormônio estimulante da tireoide (TSH) na França. Eles não relataram alterações significativas nos níveis de TSH em comparação entre os grupos expostos e não expostos à água contaminada com atrazina. No entanto, neste estudo, mais da metade das amostras estava abaixo do limite de quantificação.

Estudos envolvendo humanos são a exceção, pois a maioria das avaliações dos efeitos da atrazina no TSH é realizada em animais, como camundongos e crocodilos. Isso pode dificultar a extrapolação dos resultados para humanos (Gomes-Andrade *et al.*, 2024; Harper, Finger & Green, 2020). No entanto, estudos de animais vertebrados expostos à atrazina durante o desenvolvimento embrionário relataram que a interrupção do eixo tireoidiano afeta profundamente o metabolismo e a reprodução (Galoppo *et al.*, 2020). Além disso, como a sinalização do hormônio tireoidiano é

fortemente conservada entre os vertebrados, foi sugerido que a atrazina produz efeitos adversos em outros vertebrados, incluindo humanos. Os resultados dos estudos de exposição de ovos de jacaré-de-papo-amarelo à atrazina alertam para os impactos que o contato prolongado pode causar (Galoppo *et al.*, 2020).

No contexto da exposição e persistência ambiental, ação da atrazina como disruptor endócrino e metabólico, esse composto causa diminuição da atividade metabólica das células reprodutivas, comprometimento da função glicolítica, redução da expressão da enzima lactato desidrogenase (LDH) e efeitos na produção e secreção de andrógenos gonadais (Gomes-Andrade *et al.*, 2024; Rotimi & Adeyemi, 2023; Abarikwu *et al.*, 2023; Hassanin *et al.*, 2024).

3.2 EFEITOS DA ATRAZINA NO SISTEMA REPRODUTIVO

Ao diminuir a expressão de LDH, a atrazina prejudica a função glicolítica das células de Sertoli, comprometendo diretamente o suporte nutricional da espermatogênese, uma vez que essa enzima é responsável pela conversão do piruvato em lactato, substrato para nutrir as células germinativas na espermatogênese (Gomes-Andrade *et al.*, 2024). De fato, a ação da atrazina é suficientemente potente para que, em concentrações muito baixas em biofluidos humanos, e no limite legal na água potável, a atrazina seja capaz de inibir a função glicolítica das células de Sertoli (Gomes-Andrade *et al.*, 2024).

No entanto, o estudo de Gomes-Andrade *et al.* (2024) usou a linha celular murina imortalizada TM4. Esta é uma limitação metodológica importante, pois tais células não representam a complexidade das células de Sertoli *in vivo*. Além disso, o microambiente tecidual e as interações célula-célula que influenciam a dinâmica das células de Sertoli estavam ausentes no experimento implantado.

Outro elemento fundamental no processo de espermatogênese é a testosterona, um hormônio esteróide secretado pelas células de Leydig, que se liga aos receptores nas células de Sertoli, regulando a função do epidídimo no armazenamento, maturação, concentração, motilidade e proteção dos espermatozoides (Rotimi & Adeyemi, 2023).

Um mecanismo plausível e amplamente aceito de como a atrazina atua na redução da testosterona sérica é a inibição da enzima 3β -hidroxiesteróide desidrogenase (3β -HSD). Esta é a enzima expressa nas células de Leydig, que são o local de várias etapas na cascata esteroidogênica que resulta na formação de testosterona. Como resultado, baixos níveis de testosterona sérica e intratesticular desencadeiam distúrbios reprodutivos que afetam a espermatogênese (Abarikwu *et al.*, 2023).

Trabalho em camundongos de Harper, Finger e Green (2020) constatou que a exposição à atrazina afeta a expressão gênica de esteróides nos testículos, isso ocorre porque o herbicida produz um aumento significativo na expressão do gene Cyp19a1, que codifica a aromatase, enzima

responsável pela conversão de andrógenos em estrogênios. O estudo também relatou uma redução na concentração de espermatozoides, o que pode estar relacionado a desequilíbrios hormonais. Em ratos e camundongos, a exposição à atrazina pode afetar a contagem de espermatozoides, o peso testicular, a viabilidade e a mortalidade dos espermatozoides, além de reduzir os níveis de testosterona, influenciando negativamente a fertilidade masculina (Zhu *et al.*, 2021; Rotimi & Adeyemi, 2023).

Usando uma abordagem endócrina, Hassanin *et al.* (2024) e Mohammed *et al.* (2023) descobriram que ratos submetidos à atrazina via sonda gástrica apresentaram capacidade de fertilização reduzida. Isso foi acompanhado por diminuição dos níveis séricos de testosterona, níveis de mRNA de caspase 3 regulados positivamente, aumento da expressão de mRNA de iNOS, destruição de túbulos seminíferos, danos ao epitélio germinativo, vasos sanguíneos congestionados e dilatados e redução das células de Leydig.

Em relação às mitocôndrias e produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), vários estudos relatam um aumento acentuado do estresse oxidativo e marcadores inflamatórios quando expostos à atrazina (Rotimi & Adeyemi, 2023; Abarikwu *et al.*, 2024b; Mohammed *et al.*, 2023). Um estudo realizado por Xiao-Wei Li *et al.* (2024) com células da granulosa de codornas fêmeas, descobriram que a exposição à atrazina diminui a viabilidade e proliferação celular, aumenta o estresse oxidativo e inibe a expressão gênica relacionada à função mitocondrial. No entanto, um estudo de Gomes-Andrade *et al.* (2024) não observaram alterações no potencial da membrana mitocondrial ou na produção de espécies reativas de oxigênio nas células de Sertoli em todas as concentrações de atrazina testadas, embora tenha havido uma redução na atividade metabólica dessas células, sugerindo que as concentrações tóxicas de atrazina não afetam especificamente a função mitocondrial ou causam estresse oxidativo nessas células.

Como pode ser visto no material citado acima, coletivamente, estudos demonstraram que a atrazina altera a expressão de marcadores moleculares associados ao desenvolvimento e função de células germinativas que podem ser influenciadas por baixos níveis de testosterona. Com a supressão da testosterona e defeitos gerados nas células de Sertoli e Leydig, a atrazina afeta diretamente a fertilidade ao inibir a espermatogênese e/ou diminuir a qualidade dos espermatozoides produzidos (Anlar *et al.*, 2021; Abarikwu *et al.*, 2023; Rotimi & Adeyemi, 2023; Hassanin *et al.*, 2024; Mohammed *et al.*, 2023, Pandey *et al.* 2021).

Além disso, também pode alterar significativamente a morfologia do espermatozóide. Estudos relataram espermatogônias danificadas, contornos irregulares dos núcleos primários dos espermatócitos, espermátides redondas com perda da capa acrossomal e um número reduzido de espermatozoides no lúmen (Hassanin *et al.*, 2024; Mohammed *et al.*, 2023).

Alterações morfológicas nos órgãos reprodutivos, frequentemente observadas com a exposição à atrazina, estão diretamente relacionadas aos seus efeitos tóxicos sobre a fertilidade. Estudos relataram que a atrazina produz danos morfológicos e funcionais às estruturas testiculares, incluindo atrofia gonadal, danos aos túbulos seminíferos e ruptura das linhas germinativas (Rotimi & Adeyemi, 2023, Pandey *et al.* 2021). Além disso, a morfologia anormal da protuberância de acasalamento urogenital (MUMP) em ratos, bem como a redução de seu tamanho e a ocorrência de hipospádia, têm sido associadas à toxicidade da atrazina (Govers *et al.*, 2019).

Pesquisa realizada com camundongos machos (Abarikwu *et al.*, 2024a) indicam que a exposição à atrazina pode causar efeitos agudos e irreversíveis nos testículos, incluindo danos a Sertoli e células germinativas, além de alterações nos níveis hormonais e inflamação testicular. Além disso, quando a mãe camundongo é contaminada com atrazina durante a gestação e lactação, os filhotes machos podem desenvolver alterações testiculares, resultando em imaturidade sexual, alterações histológicas, subfertilidade e criptorquidia (Govers *et al.*, 2019; Nassar, Mohamed & Said, 2022; Pandey *et al.* 2021, Riera *et al.*, 2022).

A exposição pré-natal de ratos a 100 mg / kg de atrazina produziu alterações na distância anogenital, descida testicular e reduz significativamente o tamanho da glândula do pênis na prole. Isso destaca os efeitos cumulativos, bem como sua transgeracionalidade (Tan *et al.*, 2021).

Se a exposição à atrazina pode produzir uma redução no peso corporal absoluto e relativo e nos órgãos reprodutivos tem sido um tópico de discussão entre os autores. Em um estudo desenvolvido por Rotimi e Adeyemi (2023), ratos Wistar tratados com atrazina (120mg/kg) apresentaram redução no peso do corpo, testículo e epidídimo, além de diminuição da concentração de espermatozoides e da qualidade do sêmen. Mohammed *et al.* (2023), Pandey *et al.* (2021) e Abarikwu *et al.* (2024b) corroboraram esses achados, enfatizando o papel da atrazina na redução da massa corporal. No entanto, outros estudos não encontraram diferenças significativas no peso absoluto e relativo de ratos expostos à atrazina em comparação com os controles, sugerindo a necessidade de mais investigações sobre o impacto da substância na massa corporal total e nos órgãos reprodutivos (Govers *et al.*, 2019; Harper, Finger & Green, 2020).

Além disso, um estudo realizado na Austrália sobre a exposição pré-natal de ratos a 5 mg / kg de atrazina não revelou ganhos de peso significativos ou diferenças nos pesos absoluto e relativo das vesículas seminais, testículos e almofadas de gordura. No entanto, mostrou diminuição da concentração de espermatozoides do epidídimo em homens de 12 semanas de idade, sugerindo que a exposição à atrazina pode ter efeitos mais pronunciados em homens mais jovens (Harper, Finger & Green, 2020).

Embora os efeitos transgeracionais da atrazina também sejam preocupantes, um estudo usando uma concentração de 0,02 ng/ml de atrazina (considerada a média conservadora em águas australianas) não mostrou mudanças significativas no momento do início da puberdade, peso corporal, morfologia testicular ou porcentagem de espermatozóides móveis em duas gerações de ratos (Thorson *et al.*, 2020; Kolaitis *et al.*, 2023).

Outros estudos, como os de Carriquiriborde *et al.* (2023) e Leet *et al.* (2022) em peixes, sugerem que a atrazina pode afetar a saúde das células germinativas testiculares, interferindo na capacidade reprodutiva. Além disso, pesquisas com o camarão de água doce *Procambarus clarkii*, constataram que a atrazina causava distúrbios na distribuição das espermatogônias e necrose na estrutura testicular, além de diminuir os níveis de testosterona (Nassar, Mohamed & Said, 2022).

A motilidade espermática é um dos principais parâmetros utilizados para avaliar a fertilidade e a capacidade reprodutiva. Uma redução na contagem total de espermatozoides, bem como uma diminuição na motilidade e na presença de espermatozoides com morfologia comprometida, incluindo defeitos na cabeça, divisão da cauda e rupturas de membrana, foram observadas em ratos expostos à atrazina (Rotimi & Adeyemi, 2023; Hassanin *et al.*, 2024). Esse padrão de comprometimento também foi identificado em peixes, conforme demonstrado por Leet *et al.* (2022).

No entanto, também é importante notar que um estudo de ratos por Kolaitis (2023) não encontrou nenhuma alteração significativa nos parâmetros do esperma. Os espermatozoides são altamente sensíveis às alterações hormonais e, provavelmente, a concentração de atrazina utilizada neste estudo foi insuficiente para gerar alterações nos parâmetros espermáticos. Portanto, a pesquisa sobre os efeitos da atrazina continua a ser um campo relevante e necessário para entender suas implicações na saúde reprodutiva em uma variedade de organismos diferentes.

Em resumo, a atrazina tem um potencial significativo para causar alterações morfológicas e funcionais nos espermatozoides e nas estruturas reprodutivas devido ao seu papel como desregulador endócrino. Isso torna o monitoramento contínuo e estudos mais aprofundados sobre suas consequências para a fertilidade e saúde reprodutiva em diferentes espécies.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A atrazina é uma toxina ambiental que muitos estudos associaram à infertilidade masculina. Seu impacto tóxico no sistema reprodutivo dos animais ocorre porque o composto causa desregulação endócrina que leva a alterações nas concentrações hormonais, contribuindo para alterações na espermatogênese, atividade metabólica e glicolítica das células de Sertoli e Leydig e alterações

histopatológicas no parênquima dos órgãos reprodutivos. Além disso, atua como agente inflamatório e desencadeia o estresse oxidativo no sistema reprodutivo.

A toxicidade da atrazina no sistema reprodutor masculino tem sido amplamente discutida e investigada, com estudos abordando aspectos como inibição do eixo hipotálamo-hipófise-testicular, diminuição da atividade metabólica das células reprodutivas, comprometimento da função glicolítica das células de Sertoli, redução da enzima lactato desidrogenase, diminuição da testosterona sérica e intratesticular, bem como efeitos negativos na espermatogênese, e alterações morfológicas nas gônadas e espermatozoides como vias potenciais para a infertilidade masculina.

No entanto, alguns estudos têm notado dificuldades em extrapolar os resultados obtidos de alguns modelos animais para humanos devido a diferenças no metabolismo, tempo de vida e

sistema reprodutivo. Isso também destaca a necessidade de mais estudos avaliando a exposição crônica à atrazina.

Por fim, uma abordagem preventiva e dinâmica para minimizar a exposição a esse composto tóxico e uma reavaliação das diretrizes regulatórias sobre os limites legais da atrazina no meio ambiente são essenciais para preservar a saúde reprodutiva das gerações futuras.

REFERÊNCIAS

- Abarikwu, S. O., Ezim, O. E., Ikeji, C. N., & Farombi, E. O. (2023). Atrazine: cytotoxicity, oxidative stress, apoptosis, testicular effects and chemopreventives interventions. **Frontiers in Toxicology, 5**. <https://doi.org/10.3389/ftox.2023.1246708>
- Abarikwu, S. O., Coimbra, J. L. P., Silva, G. C., Rocha, S. T., Costa, V. V., Lacerda, S. M. S. N., & Costa, G. M. J. (2024a). Acute effects of atrazine on the immuno expressions of sertoli and germ cells molecular markers, cytokines, chemokines, and sex hormones levels in mice tests and epididymides. **Chemosphere, 363**. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2024.142852>
- Abarikwu, S. O., Mgbudom-Okah, C. J., Ndufeiya-Kumasi, L. C., Monye, V. E., Aruoren, O., Ezim, O. E., Omeodu, S. I., & Charles, I. A. (2024b). Influence of triazines and lipopolysaccharide coexposure on inflammatory response and histopathological changes in the testis and liver of balb/c mice. **Heliyon, 10**. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e24431>
- Anlar, H. G., Bacanlı, M., & Basaran, N. (2021). Endocrine disrupting mechanisms and effects of pesticides. **Arh Farm., 71**, 480-490. <https://doi.org/10.5937/arhfarm71-34291>
- Botelho, L. L. R., Cunha, C. A., & Macedo, M. (2011). O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. **Gestão e Sociedade, 5**(11), 121-136. <https://doi.org/10.21171/ges.v5i11.1220>
- Brito, T. P., Aragão, S. S., Souza-Esquerdo, V. F., & Pereira, M. S. (2023). Perfil dos agricultores orgânicos e as formas de avaliação da conformidade orgânica no estado de São Paulo. **Revista de Economia e Sociologia Rural, 61**(3). <https://doi.org/10.1590/1806-9479.2022.260825>
- Carriquiriborde, P., Fernandino, J. I., Lopez, C. G., Benito, E. S., Villagomez, J. M. G., Cristos, D., Trudeau, V. L., & Somoza, G. M. (2023). Atrazine alters early sexual development of the South American silverside, *Odontesthes bonariensis*. **Aquatic Toxicology, 254**. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2022.106366>
- Centanni, M., Ricci, G. F., Girolamo, A. M., Romano, G., & Gentile, F. (2023). A review of modeling pesticides in freshwaters: current status, progress achieved and desirable improvements. **Environmental Pollution, 316**. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.120553>
- Chamot, S., Al-Salameh, A., Petit, P., Bonnetterre, V., Cance, C., Decocq, G., Bouillier, A., Braun, K., & Desailoud, R. (2023). Does prenatal exposure to multiple airborne and top-water pollutants increase neonatal thyroid-stimulating hormone concentrations. **Science of the Total Environment**. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.167089>
- Chang, J., Fang, W., Chen, L., Zhang, P., Zhang, G., Zhang, H., Liang, J., Wang, Q., & Ma, W. (2022). Toxicological effects, environmental behaviors and remediation technologies of herbicide atrazine in soil and sediment: a comprehensive review. **Chemosphere, 307**(3). <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.136006>
- Dias, M. A., Batista, P. R., Ducati, L. C., & Montagner, C. (2023). Insights into sorption and molecular transport of atrazine, testosterone, and progesterone onto polyamide microplastics in different aquatic matrices. **Chemosphere, 318**. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2023.137949>

EPA. (2020). Atrazina: caso de decisão de revisão provisória de registro: 0062. Agência de Proteção Ambiental, Washington, DC.

FAO. (2024). *The state of food insecurity and nutrition in the world 2024*. Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome.

Galoppo, H. G., Tavalieri, Y. E., Schierano-Marotti, G., Osti, M. R., Luque, E. H., & Muñoz-De-Toro, M. M. (2020). Long-term effects of in ovo exposure to an environmentally relevant dose of atrazine on the thyroid gland of *Caiman latirostris*. *Environmental Research*, 186*. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109410>

Ge, J., Liu, J., Wang, T., Huang, D., Li, J., Zhang, S., & Zhao, L. (2021). Prolonged exposure to the herbicide atrazine suppresses immune cell functions by inducing spleen cell apoptosis in rats. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 220*. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112386>

Gomes-Andrade, D., Guerra-Carvalho, B., Carrageta, D. F., Bernardino, R. L., Braga, P. C., Oliveira, P. F., de Lourdes Pereira, M., & Alves, M. G. (2024). Exposure to toxicologically relevant atrazine concentrations impair the glycolytic function of mouse Sertoli cells through the downregulation of lactate dehydrogenase. *Toxicology and Applied Pharmacology*. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2024.116929>

Govers, L. C., Harper, A. P., Finger, B. J., Mattiske, D. M., Pask, A. J., & Green, M. P. (2019). Atrazine induces penis abnormalities including hypospadias in mice. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 11*(3), 1-4. <https://doi.org/10.1017/S2040174419000473>

Harper, A. P., Finger, B. J., & Green, M. P. (2020). Chronic atrazine exposure beginning prenatally impacts liver function and sperm concentration with multi-generational consequences in mice. *Frontiers in Endocrinology*, 11*. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.580124>

Hassanin, H. M., Kamal, A. A., & Ismail, O. I. (2024). Resveratrol ameliorates atrazine-induced caspase-dependent apoptosis and fibrosis in the testis of adult albino rats. *Scientific Reports*, 14*. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-67636-z>

Horzmann, K. A., Lin, L. F., Taslakjian, B., Yuan, C., & Freeman, J. L. (2020). Embryonic atrazine exposure and later in life behavioral and brain transcriptomic, epigenetic, and pathological alterations in adult male zebrafish. *Cell Biology and Toxicology*, 37*, 421-439. <https://doi.org/10.1007/s10565-020-09548-y>

Javier, N. (2022). Entisolos propiedades químicas en el sistema de agricultura orgánica. *International Journal of Science and Society*, 4*(3). <https://doi.org/10.54783/ijssoc.v4i3.513>

Lakatos, E. M., & Marconi, M. A. (2003). *Fundamentos de metodologia científica*. São Paulo, SP: Atlas.

Leet, J. K., Richter, C. A., Gale, R. W., Tillitt, D. E., & Jenkins, J. A. (2022). Declines in reproductive condition of male largemouth bass (*Micropterus salmoides*) following seasonal exposure to estrogenic endocrine-disrupting compounds. *International Journal of Molecular Sciences*, 23. <https://doi.org/10.3390/ijms232416131>

Kolaitis, N. D., Finger, B. J., Merriner, D. J., Nguyen, J., Houston, B. J., O'bryan, M. K., Stringer, J. M., Zerafa, N., Nguyen, N., & Hutt, K. J. (2023). Impact of chronic multi-generational exposure to an environmentally relevant atrazine concentration on testicular development and function in mice. **Cells**, 12, 648. <https://doi.org/10.3390/cells12040648>

Martínez-Alfaro, A., & Zuñiga-Orozco, A. (2024). **Mucuna pruriens** (L) DC. peletizada y **Tricoderma harzianum** Rifai aplicados en tomate (**Solanum lycopersicum** L.) como enmienda y biocontrolador. **Agronomía Mesoamericana**, 35. <https://doi.org/10.15517/am.2024.55389>

Mohammed, E. T., Safwat, G. M., Bahnasawy, E. A., Abdelyrazik, H. A., & Mohamed, D. S. (2023). Zinc oxide nanoparticles and vitamin C ameliorate atrazine-induced hepatic apoptosis in rat via CYP450s/ROS pathway and immunomodulation. **Biological Trace Element Research**, 201, 5257-5271. <https://doi.org/10.1007/s12011-023-03587-2>

Nassar, S. E., Mohamed, A. A., & Said, R. M. (2022). Effects of herbicide atrazine on reproductive hormonal levels, cytochrome P450, and gonadal structure of adult male and female crayfish, **Procambarus clarkii**. **Egyptian Journal of Aquatic Biology & Fisheries**, 26, 1095-1114. <https://doi.org/10.21608/ejabf.2022.279076>

Pandey, N., Maske, P., Mote, C., & Dighe, V. (2021). Exposure to atrazine through gestation and lactation period led to impaired sexual maturation and subfertility in F1 male rats with congenital deformities in F2 progeny. **Food and Chemical Toxicology**, 157. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112586>

Puvvula, J., Bartelt-Hunt, S. L., Ouattara, B. S., Kolok, A. S., Bell, J. E., & Rogan, E. G. (2021). Association between aqueous atrazine and pediatric cancer in Nebraska. **Water**, 13. <https://doi.org/10.3390/w13192727>

Riera, J., Matus, E., Matus, L., & Molino, J. (2022). Toxicity of commercial atrazine in **Rattus norvegicus** organs as a function of concentration: Histopathological, ultrastructural and hematological evaluation. **An Acad Bras Cienc**, 94. <https://doi.org/10.1590/0001-3765202220201125>

Rodríguez-Robledo, V., Vendrell, A., García-Cifuentes, A., Villaseca-González, N., Guiberteau-Cabanillas, C., Martínez, L. L., Garde, J. J., & Fernández-Santos, M. R. (2022). Determination of atrazine and propazine metabolites deemed endocrine disruptors in human seminal plasma by LC-ESI-MS/MS. **Chemical and Biological Technologies in Agriculture**, 9. <https://doi.org/10.1186/s40538-022-00285-4>

Rotimi, D. E., Ojo, O. A., & Adeyemi, L. S. (2024). Atrazine exposure caused oxidative stress in male rats and inhibited brain-pituitary-testicular functions. **Journal of Biochemical and Molecular Toxicology**, 38. <https://doi.org/10.1002/jbt.23579>

Rotimi, D. E., & Adeyemi, O. S. (2023). Plantain-based diet modulates atrazine-induced testicular toxicities in rats. **Asian Pacific Journal of Reproduction**, 12(4), 170-181. <https://doi.org/10.4103/2305-0500.380984>

Sass, J. B., & Colangelo, A. (2006). European Union bans atrazine, while the United States negotiates continued use. **International Journal of Occupational and Environmental Health**, 12(3), 260–267. <https://doi.org/10.1179/oeh.2006.12.3.260>

Tan, H., Wu, G., Wang, S., Lawless, J., Sinn, A., Chen, D., & Zheng, Z. (2021). Prenatal exposure to atrazine induces cryptorchidism and hypospadias in F1 male mouse offspring. **Birth Defects Research**, 113, 469-484. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1865>

Thorson, J. L. M., Beck, D., Maamar, M. B., Nilsson, E. E., McBirney, M., & Skinner, M. K. (2020). Epigenomewide association study for atrazine-induced transgenerational DNA methylation and epigenetic biomarkers of histone retention for illnesses. **PLoS One**, 15(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239380>

Vizioli, B. C., Silva, G. S., Medeiros, J. F., & Montagner, C. C. (2023). Atrazine and its degradation products in drinking water source and supply: Risk assessment for environmental and human health in Campinas, Brazil. **Chemosphere**, 336. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2023.139289>

Vera, Y. M., Carvalho, R. J., Torem, M. L., & Calfa, B. A. (2009). Atrazine degradation by in situ electrochemically generated ozone. **Chemical Engineering Journal**, 155(3), 691-697. <https://doi.org/10.1016/j.ccej.2009.09.001>

Li, X-W., Guo, K., Wang, C-C., Yang, Y., Li, W., Talukder, M., Li, X-N., & Li, J-L. (2024). The NRF2/ARE pathway as a potential target to ameliorate atrazine-induced endocrine disruption in granulosa cells. **Poultry Science**, 103(6). <https://doi.org/10.1016/j.psj.2024.103730>

Zhao, H., Qian, H., Cui, J., Ge, Z., Shi, J., Huo, Y., Zhang, Y., & Ye, L. (2024). Endocrine toxicity of atrazine and its underlying mechanisms. **Toxicology**, 505. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2024.153846>

Zhu, S., Zhang, T., Wang, Y., Zhou, X., Wang, S., & Wang, Z. (2021). Meta-analysis and experimental validation identified atrazine as a toxicant in the male reproductive system. **Environmental Science and Pollution Research**, 28(28), 37482-37497. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-13396-6>