



Efeitos da Exposição ao Fungicida Mancozebe no Comportamento Sexual de Camundongos Machos

***Náya Oliveira Dias Silva¹ (IC) (nayradias@hotmail.com), Kayo Rodrigo dos Santos Borges¹ (IC), Renata Mazaro e Costa² (PQ), Walter Dias Júnior¹ (PQ).**

¹Universidade Estadual de Goiás - Câmpus Ceres, ²Universidade Federal de Goiás - Câmpus Samambaia.

Resumo: O mancozebe é um fungicida etileno bisditiocarbamato (EBDC) que há 70 anos vem demonstrando efetividade nas aplicações agrícolas e industriais, apesar disso, diversos estudos comprovam a baixa intensidade de toxicidade aguda. Porém, a exposição crônica tem revelado efeitos disruptores endócrinos, teratogênicos, mutagênicos, e riscos carcinogênicos para a saúde humana. Foram utilizados 40 camundongos Swiss, sendo 20 machos e 20 fêmeas, pesando aproximadamente 50g e com 50 dias de idade, sexualmente maduros, provenientes da UFG, divididos em 2 grupos: Controle: água; Mancozebe: 0,37 mg/KgPC; tratados durante 30 dias por via oral (gavagem). Após tratamento, cada macho foi colocado com uma fêmea nulípara, em estro, madura, e o comportamento sexual filmado por 30 minutos. A exposição ao mancozebe em 30 dias promoveu aumento na frequência de montas, latência de primeira monta e no total de montas, sugerindo que à baixa dose utilizada contribuiu para esse resultado. Concluimos que o mancozebe não prejudicou o comportamento sexual de camundongos swiss machos adultos.

Palavras-chave: Agrotóxicos. Camundongos. Comportamento Sexual. Fungicida.



Introdução

Atualmente os pesticidas são as substâncias mais utilizadas na eliminação e no controle de pragas em ambientes agrícolas, no entanto, o uso indiscriminado gera resíduos no solo, água, ar e alimentos. Entre as rotas de exposição, a principal via é a dieta, podendo causar diversos distúrbios na saúde do homem a curto e longo prazo. Devido à grande atividade agrícola, o Brasil é hoje o maior consumidor de agrotóxicos no mundo, sendo os herbicidas a classe que representa 45% do total comercializado (CASSAL et al., 2014; CALDAS; DE SOUZA; JARDIM, 2011; DO NASCIMENTO et al., 2017; MELNYK et al., 2016; PIGNATI et al., 2017).

O mancozebe é um fungicida etileno bisditiocarbamato (EBDC), que há 70 anos vem demonstrando efetividade nas aplicações agrícolas e industriais, além de atuar contra cerca de 400 patógenos diferentes de culturas como batata, tomate, videira, entre outras. Apesar disso, diversos estudos comprovam a baixa intensidade de toxicidade aguda. Porém, a exposição crônica tem revelado efeitos disruptores endócrinos, teratogênicos, mutagênicos e riscos carcinogênicos para a saúde humana (AXELSTAD et al., 2011; CALDAS; DE SOUZA; JARDIM, 2011; RUNKLE et al., 2016).

Há estudos que associam o aumento da infertilidade à exposição a substâncias químicas, como os disruptores endócrinos (ABACI et al., 2009; GUERRERO-BOSAGNA; SKINNER, 2009; SCHELL; GALLO, 2010) e relacionados ao comportamento, como a exposição ao estresse constante (RIVIER; RIVEST, 1991; STRATAKIS; CHROUSOS, 1997). Dentre os disruptores, os agrotóxicos assumem grande importância, devido ao seu uso indiscriminado, e aos resíduos permanecerem nos alimentos.

Embora vários estudos confirmem os efeitos prejudiciais devido a esse pesticida, o efeito no comportamento sexual através da exposição subcrônica ainda permanece pouco explorado, sendo essa avaliação muito importante para traçar a dimensão dos efeitos desse sobre o sistema reprodutor masculino. Além disso, buscar embasamento científico para a conscientização da sociedade quanto à importância dos riscos do consumo diário de alimentos contaminados com agrotóxicos.



Material e Métodos

Foram utilizados 40 camundongos Swiss, sendo 20 machos e 20 fêmeas, pesando aproximadamente 50g e com 50 dias de idade, sexualmente maduros, provenientes da UFG, divididos em 3 grupos: Controle: água; Mancozebe: 0,37 mg/KgPC v.o (gavagem), tratados durante 30 dias, via oral (gavagem). A dose do fungicida foi calculada com base na ingestão diária aceitável (IDA) definida pela ANVISA, e corrigida, pela área superficial do corpo para camundongos, como recomendado por Reagan-Shaw et al., (2008). Após os 30 dias de tratamento, cada macho foi colocado com uma fêmea nulípara, em estro, madura, e o comportamento sexual filmado por 30 minutos. Posteriormente, foi realizada análise dos vídeos para avaliação dos parâmetros reprodutivos masculinos: frequência e latência de montas, intromissões e ejaculações, total de montas e eficiência copulatória utilizando o Teste t, com 5% de significância para análise estatística. O estudo foi realizado no Laboratório de Fisiologia e Bioquímica Toxicológica da UEG Campus Ceres, após ter sido avaliado e aceito pela Comissão de Ética no Uso de Animais da UEG (protocolo de aprovação n. 059/14).

Resultados e Discussão

Antes da apresentação dos resultados de comportamento sexual é importante destacar que todos os animais foram colocados em alojamento conjunto para o ganho de experiência sexual antes da intoxicação e filmagem, ou seja, tanto as fêmeas quanto os machos passaram por experiência sexual prévia, antes do início do experimento.

Foi constatado que os machos expostos ao mancozebe apresentaram um aumento de 100% na frequência de monta em relação ao seu controle, assim como o total de montas (TM), um aumento de 107,8% (Tabela 1). Por outro lado, o tratamento durante 30 dias com macozebe promoveu uma diminuição de 71,8% na



latência de primeira monta (LPM) (Tabela 1). Os outros parâmetros estudados não sofreram nenhum efeito do tratamento com o fungicida (Tabela 1).

Vieira et al. (2017) constataram em seu estudo, que a exposição a produtos químicos na fase adulta pode ser um fator determinante para a ausência de alterações negativas no comportamento sexual, podendo estar relacionadas ao não comprometimento hormonal nesse período, uma vez que a maturidade sexual já foi atingida, pois já ocorreu o aumento da secreção pulsátil da gonadotropina hormonal no hipotálamo, originando a secreção de hormônios esteróides e maturação gonadal.

A redução na LPM indica um melhor desempenho no comportamento sexual do macho, uma vez que, ele levou menos tempo para realizar a primeira monta na fêmea, ou seja, iniciar o comportamento sexual (Tabela 1). Esse parâmetro está relacionado principalmente à motivação ou apetite sexual do animal. Assim, os animais expostos ao mancozebe durante 30 dias apresentaram maior motivação sexual (RODRIGUES-ALVES, 2003) devido a diminuição de 71,8% na LPM comparada com seu controle (Tabela 1). Nesse sentido, Axelstad et al. (2011) sugerem que a exposição ao fungicida mancozebe provoca ruptura do hormônio tireoidiano em ratos, mas não há efeitos comportamentais na prole.

Outros estudos de comportamento sexual também corroboram com esse achado (GRAY; OSTBY, 1998; VIEIRA et al., 2017), demonstrando que a capacidade reprodutiva, neurocomportamental e morfológica podem ser alteradas mediante a exposição a produtos químicos, especialmente nos períodos pré e pós-natal, infantil e puberal, fase de desenvolvimento sexual em que ocorrem eventos hormonais complexos e estão mais suscetíveis a alterações comportamentais.

Tabela 1. Parâmetros reprodutivos de camundongos machos tratados com baixas doses de mancozebe (HED: 0, 369 mg/KgPC mouse) durante 30 dias.

Parâmetros	Controle	Mancozebe
Frequência de Montas	17,80 ± 20,87	38,50 ± 29,36*
Frequência de Intromissão	1,40 ± 4,43	1,40 ± 3,27
Frequência de Ejaculação	0,00 ± 0,00	0,10 ± 0,32
Latência de Primeira Monta (min)	11,87 ± 12,93	3,34 ± 6,15*
Latência de Primeira Intromissão (min)	27,42 ± 8,17	24,10 ± 12,45



Latência de Primeira Ejaculação (min)	30,00 ± 0,00	29,59 ± 1,29
Total de Montas	19,20 ± 22,89	39,90 ± 29,49*
Eficiência Copulatória (%)	2,59 ± 8,20	3,98 ± 8,46

* (p<0,05) versus controle.

Considerações Finais

Os camundongos machos tratados com mancozebe (na dose de 0,37 mg/KgPC ao dia) durante 30 dias consecutivos apresentaram alterações não prejudicou o comportamento sexual aumentando a frequência e o total de montas, como também, uma diminuição na latência de primeira monta . O que pode sugerir que essa dose de mancozebe atue melhorando o interesse sexual.

Agradecimentos

PVIC/UEG.

Referências

ABACI, A. et al. Endocrine disrupters - with special emphasis on sexual development. **Pediatr. Endocrinol. Rev.** Jun; v.6, p.464-75, 2009.

AXELSTAD, M. et al. Exposure to the widely used fungicide mancozeb causes thyroid hormone disruption in rat dams but no behavioral effects in the offspring. **Toxicological Sciences**, [S.l.], v. 120, n. 2, p. 439-446, jan. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21266532>>. Acesso em: 19 set. 2017.

CALDAS, E.D.; DE SOUZA, M. V.; JARDIM, A. N. Dietary risk assessment of organophosphorus and dithiocarbamate pesticides in a total diet study at a Brazilian university restaurant. **Food Additives and Contaminants**, [S.l.], v. 28, n. 1, p. 71-79, jan. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21240829>>. Acesso em: 02 ago. 2018.



CASSAL, V. B. et al. Agrotóxicos: uma revisão de suas consequências para a saúde pública. **REGET**, [S.l.], v. 18, n. 1, p. 437-445, abr. 2014. Disponível em: <<https://periodicos.ufsm.br/reget/article/download/12498/pdf>>. Acesso em: 03 ago. 2018.

DO NASCIMENTO, C. P. et al. Methamidophos, an Organophosphorus Insecticide, Induces Pro-aggressive Behaviour in Mice. **Neurotoxicity Research**, [S.l.], v. 32, n. 3, p. 398-408, out. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28540662>>. Acesso em: 25 jul. 2018.

GRAY, L. J.; OSTBY, J. Effects of pesticides and toxic substances on behavioral and morphological reproductive development: endocrine versus nonendocrine mechanisms. **Toxicology and Industrial Health**, [S.l.], v. 14, p. 159-184, abr. 1998. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9460174>>. Acesso em: 26 jul. 2018.

GUERRERO-BOSAGNA, C. M.; SKINNER, M. K. Epigenetic transgenerational effects of endocrine disruptors on male reproduction. **Seminars in Reproductive Medicine**, Sep. v.27, n.5, p.403-8. 2009.

MELNYK, L. J. et al. Prioritization of pesticides based on daily dietary exposure potential as determined from the SHEDS model. **Food and Chemical Toxicology**, [S.l.], p. 167-173, out. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27497764>>. Acesso em: 02 ago. 2018.

PIGNATI, W. A. et al. Distribuição espacial do uso de agrotóxicos no Brasil: uma ferramenta para a Vigilância em Saúde. **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 10, p. 3281-3293, out. 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S141381232017021003281&script=sci_abstract&tlng=pt>. Acesso em: 03 ago. 2018.

REAGAN-SHAW, S. et al. Dose translation from animal to human studies revisited. **The FASEB Journal, Life Sciences Forum**. v.22, p.659-661, 2008.

RIVIER, C.; RIVEST, S. Effect of stress on the activity of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis: peripheral and central mechanisms. **Reproductive Biology**, v.45, n.4, p.523-532. Review. 1991.

RODRIGUES-ALVES, P. S. B. **Efeitos da Moxidectina no Comportamento Sexual de Ratos Machos**. 2003. 55 p. Dissertação de Mestrado (Neurociências e



Comportamento)- Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003. Disponível em: <[http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/47/47135/tde-29062006-](http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/47/47135/tde-29062006-183245/publico/RodriguesAlves.pdf)

183245/publico/RodriguesAlves.pdf>. Acesso em: 20 fev. 2017.

RUNKLE, J. et al. A systematic review of Mancozeb as a reproductive and developmental hazard. **Environment International**, [S.l.], v. 99, p. 29-42, nov. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27887783>>. Acesso em: 25 maio 2017.

SCHELL, L. M.; GALLO, M. V. Relationships of putative endocrine disruptors to human sexual maturation and thyroid activity in youth. **Physiology & Behavior**, FEB v.99, n.2, p.246-53, 2010.

STRATAKIS C. A.; CHROUSOS, G. P. The case of urinary growth hormone. **Endocrine Practice**, v.3, n.6, p.389-391, 1997.

VIEIRA, M. L. et al. Chronic exposure to the fungicide propiconazole: Behavioral and reproductive evaluation of F1 and F2 generations of male rats. **Toxicology**, [S.l.], v. 389, p. 85-93, jul. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28743513>>. Acesso em: 14 set. 2017