

## **HERBICIDA GLIFOSATO INDUZ INFLAMAÇÃO EM ANIMAIS EXPOSTOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Eduardo Bortolon Ribas<sup>1</sup>; Claudriana Locatelli<sup>2</sup>

### **RESUMO**

O objetivo proposto desta revisão integrativa foi sintetizar os estudos diante do conhecimento científico já produzido e disponível na literatura sobre os efeitos inflamatórios induzidos pelo glifosato. Sendo realizada uma busca nas bases de dados da BVS, PubMed e Portal Capes, entre o período de janeiro de 2011 a novembro de 2021, com 234 estudos achados e 11 selecionados. Destes 11 estudos 90,91% (10 artigos) foram publicados nos últimos 5 anos e 63,63% (7 artigos) dos animais utilizados para a pesquisa foram ratos e, com 36,36% (4 artigos) dos estudos, tendo o fígado como o órgão mais analisado. As análises teciduais, celulares e de expressão de genes diante dos processos inflamatórios e alterações nos níveis de citocinas indicam uma atuação nociva da exposição do glifosato e seus compostos comerciais sendo necessário uma investigação mais aprofundada do efeito do glifosato em animais, humanos e no ambiente para uma regulamentação mais eficaz e um manejo mais seguro.

**Palavras-chave:** glifosato; inflamação; citocina.

## **GLYPHOSATE HERBICIDE INDUCES INFLAMMATION IN EXPOSED ANIMALS: AN INTEGRATIVE REVIEW**

### **ABSTRACT**

The proposed objective of this integrative review was to synthesize the studies in the face of scientific knowledge already produced and available in the literature on the inflammatory effects induced by glyphosate. A search was conducted in the BVS, PubMed and Portal Capes databases, between January 2011 and November 2021, with 234 studies found and 11 selected. Of these 11 studies 90.91% (10 articles) were published in the last 5 years and 63.63% (7 articles) of the animals used for the research were rats and, with 36.36% (4 articles) of the studies, having the liver as the most analyzed organ. The tissue, cellular and gene expression analyses of inflammatory processes and changes in cytokine levels indicate a harmful action of glyphosate exposure and its commercial compounds, requiring further investigation of the effect of glyphosate on animals, humans and the environment for more effective regulation and safer management.

**Keywords:** glyphosate; inflammation; cytokine.

## **EL HERBICIDA GLIFOSATO INDUCE LA INFLAMACIÓN EN ANIMALES EXPUESTOS: UNA REVISIÓN INTEGRADORA**

### **RESUMEN**

El objetivo de esta revisión integradora fue sintetizar los estudios sobre el conocimiento científico ya producido y disponible en la literatura sobre los efectos inflamatorios inducidos por el glifosato. Se realizó una búsqueda en las bases de datos BVS, PubMed y Portal Capes, entre enero de 2011 y noviembre de 2021, encontrándose 234 estudios y seleccionándose 11. De estos 11 estudios el 90,91% (10 artículos) fueron publicados en los últimos 5 años y el 63,63% (7 artículos) de los animales utilizados para la investigación fueron ratas y, con el 36,36% (4 artículos) de los estudios, el hígado fue el órgano más analizado. Los análisis tisulares, celulares y de expresión génica frente a los procesos inflamatorios y los cambios en los niveles de citoquinas indican una acción nociva de la exposición al glifosato y sus compuestos comerciales, siendo necesaria una mayor investigación del efecto del glifosato en los animales, los seres humanos y el medio ambiente para una regulación más eficaz y una gestión más segura.

**Palabras clave:** glifosato; inflamación; citoquina.

## 1 INTRODUÇÃO

O herbicida glifosato (N-[fosfonometil] glicina) é um composto sintético fosfonado que atua no controle de plantas daninhas anuais e perenes<sup>1</sup>. Atua interferindo na rota metabólica do chiquimato, afetando a biossíntese dos aminoácidos aromáticos fenilalanina, tirosina e triptofano, através da inibição da enzima 5-enolpiruvilchiquimato-3-fosfato-sintase (EPSPS), causando escassez de proteínas e impedindo o crescimento da planta, ocasionando sua morte. Como a rota metabólica do chiquimato é exclusiva de vegetais assume-se que o glifosato é seguro para humanos<sup>1,2</sup>.

Apesar de ser considerado seguro, a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e Agricultura (FAO) e a Organização Mundial de Saúde (OMS) dispõem, através de pesquisas, que o glifosato é um provável carcinógeno para humanos, entretanto, a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) classificou em 2015 o glifosato como “limitado” na sua potencialidade carcinogênica em humanos e, em animais experimentais<sup>3</sup>, resultando assim em controvérsias quanto a segurança do glifosato.

No mundo o glifosato se encontra na posição do herbicida mais amplamente consumido. Benbrook aponta em sua pesquisa que o uso global do glifosato em 1994 foi de 56,3 milhões de quilos subindo para um consumo de 825,8 milhões de quilos em 2014<sup>4</sup>. Somente no Brasil, em 2019, foram vendidos mais de 217 milhões de toneladas de compostos a base de glifosato segundo o Relatório de Comercialização de Agrotóxicos do Ibama<sup>5</sup>. A primeira formulação comercial do glifosato foi criada em 1970 e atualmente existem mais de 150 marcas, onde são acrescentados adjuvantes para melhorar a eficácia do produto, como o surfactante amina de polioxietileno (POEA), entre outros sais, que podem potencializar a toxicidade do glifosato<sup>4</sup>.

Pesquisas relatam que a presença de adjuvantes nas formulações comerciais de glifosato podem favorecer a toxicidade do herbicida, trazendo sérias consequências, como para a saúde de humanos e mamíferos<sup>6</sup>, podendo levar a alguns efeitos tóxicos adversos aos sistemas endócrino, reprodutivo, renal e imunológico<sup>7,8,9</sup>.

O sistema imunológico é a primeira linha de defesa contra patógenos e compostos químicos que invadem o organismo, as células do sistema imune, como linfócitos, macrófagos, monócitos e leucócitos, interagem de forma a combater os agentes invasores, para isso produzem moléculas receptoras que promovem uma sinalização, ou um reconhecimento molecular específico que ativam as respostas de defesa, tal como a inflamatória<sup>10</sup>.

Na resposta inflamatória, as moléculas sinalizadoras que modulam a resposta imune são chamadas de citocinas, as quais podem ser categorizadas como interleucinas, interferons, fator

de necrose tumoral, quimiocina e fator de transformação de crescimento<sup>11</sup>. Visto o envolvimento da resposta inflamatória nos processos de desenvolvimento de doenças crônicas associadas a exposição a poluentes ambientais, este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura a respeito das possíveis modulações inflamatórias induzidas pelo glifosato.

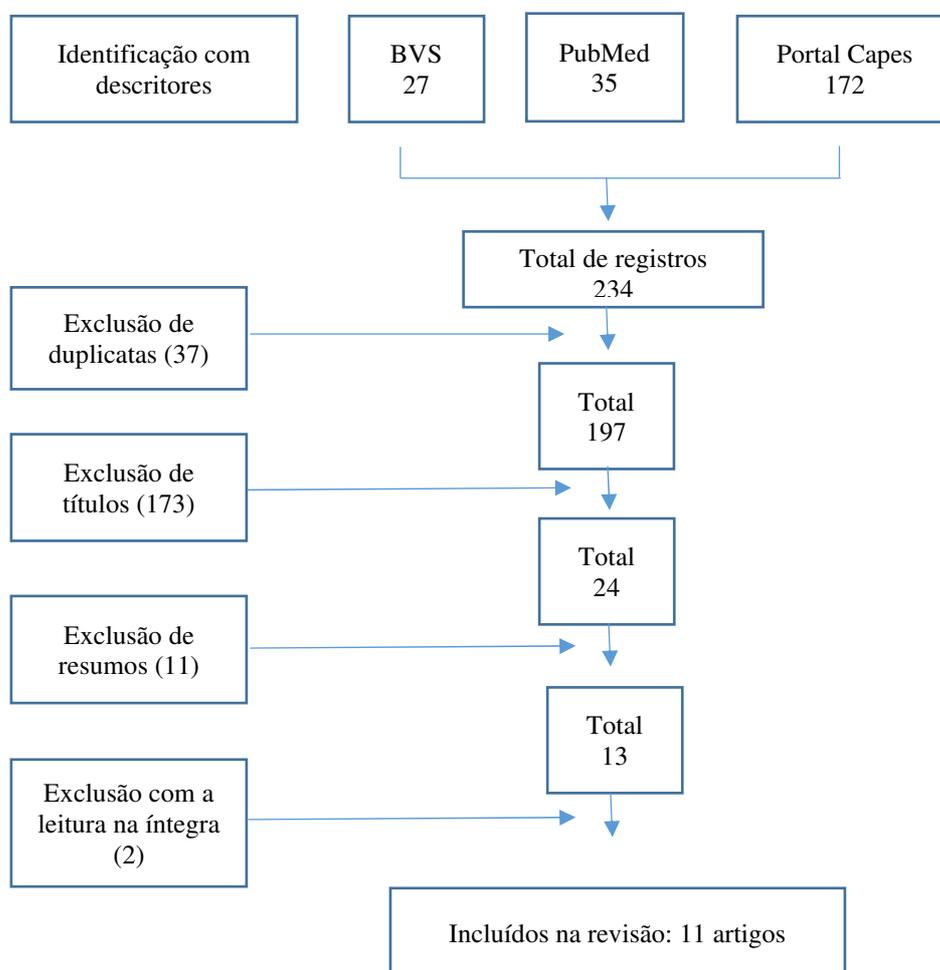
## **2 METODOLOGIA**

Este artigo constitui uma revisão integrativa da literatura em cima do tema “inflamação e alteração dos níveis de citocinas induzida pelo glifosato em animais”. A coleta de dados foi compreendida nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual da Saúde (BVS), que inclui LILACS, MEDLINE, MEDCARIB, OPAS/OMS, PAHOS E WHOLIS, PubMed e Portal Capes. Para a busca sistemática e as definições dos descritores, optou-se por utilizar os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Deste modo, os termos encontrados para a realização desta pesquisa foram testados e por fim chegou-se a seguinte combinação, nos idiomas português, espanhol e inglês: “glifosato”, “inflamação” e “citocina”, totalizando 234 estudos, sendo selecionados 11 estudos entre artigos publicados em periódicos entre os anos de janeiro de 2011 a novembro de 2021. Para selecionar os estudos investigados nesta revisão foram excluídos aqueles com títulos duplicados e que não correspondessem ao desfecho a partir da leitura do título, resumo e palavras-chave (FIG. 1).

Nos demais artigos selecionados os seguintes critérios de inclusão e exclusão foram abordados: inclusão dos artigos que abrangessem os últimos 10 anos, de estudos originais e na íntegra, somente pesquisa com delineamento experimental e que correspondessem ao desfecho de inflamação e alteração dos níveis de citocinas induzida pelo glifosato; como critério de exclusão os artigos de revisão (narrativa, sistemática e/ou meta-análise), relatórios e literatura cinza no geral. Após a seleção dos artigos foi realizada a leitura exploratória, coletando as informações essenciais para realização dessa revisão integrativa além de informações pertinentes sobre o assunto pesquisado.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

**Figura 1** - Fluxograma de identificação e seleção dos artigos para a revisão integrativa.



**Fonte:** O Autor (2022).

No total de 11 artigos selecionados para o estudo, 90,91%, ou seja, 10 artigos foram publicados nos últimos 5 anos, demonstrando o quão recente foram as investigações acerca do tema inflamação e alteração de níveis de citocinas em exposição ao glifosato. Quanto à amostra, apenas 1 artigo (9,09%) utilizou um animal invertebrado (crustáceo), sendo em sua maioria (90,91%) animais vertebrados, destes 27,27% são peixes e 63,63% são ratos.

Os órgãos, tecidos e células analisados foram variados, sendo o fígado 36,36% (4 artigos) o órgão mais analisado, seguido de pulmão e cérebro com 2 artigos cada (18,18%) (TAB 1.). Quanto as dosagens, foram administradas em quantias diversas dependendo do animal utilizado, da via administrada e baseadas nos limites máximos permitidos pelos órgãos regulamentadores internacionais ou de cada país onde foram feitas as pesquisas.

**Tabela 1** – Características e resultados dos artigos incluídos na revisão integrativa.

Autor	Ano	Amostra	Órgão/célula	Dose/Concentração	Resultados
FORNER-PIQUER et al. <sup>12</sup>	2021	Zebrafish ( <i>Danio rerio</i> )	Cérebro	0.05, 0.1, 0.5, 1, 10, 100, 1.000, 10.000 µg/L (glifosato)	Indicação de uma possível inflamação neural devido a reação de células da glia.
LIU et al. <sup>13</sup>	2021	Carpa comum ( <i>Cyprinus carpio</i> )	Plasma e fígado	5 e 50 mg/L (glifosato)	Hepatotoxicidade com geração de resposta pró e anti-inflamatória.
PANDHER et al. <sup>14</sup>	2021	Ratos C57BL/6	Fluido e tecido pulmonar	50 µg/m <sup>3</sup> LPS (lipopolissacarídeo) + 1 µg/m <sup>3</sup> (glifosato)	Aumento da inflamação pulmonar; aumento da expressão do receptor TLR-2 e de linfócitos T e B.
ZHANG et al. <sup>15</sup>	2021	Ratos	Tecido renal	100 mg/kg (Roundup <sup>®</sup> ) + água dura (2500 mg/L CaCO <sub>3</sub> e 250 mg/L Ca <sup>2+</sup> )	Ativação da piroptose celular mediada pela Nlrp3/caspase1 que amplificou a resposta inflamatória. Liberação das citocinas IL-1b e IL-18.
ZHENG et al. <sup>16</sup>	2021	Tilápia do Nilo ( <i>Oreochromis niloticus</i> )	Sangue, fígado, brânquias e baço	0.2, 0.8, 4 e 16 mg/L (glifosato)	Aumento do fator de transcrição NF-κB2. Produção de fatores pró-inflamatórios TNF-α e IL-1β.
HAMDAOUI et al. <sup>17</sup>	2020	Ratos <i>Wistar</i>	Plasma e tecido ósseo-	126 mg/kg e 315 mg/kg (Kalach 360 SL <sup>®</sup> )	Apoptose de osteoclastos via citocinas através do aumento de produção do TGF-β.
SUPPA et al. <sup>18</sup>	2020	Crustáceo ( <i>Daphnia magna</i> )	Tecido	1 mg/L (glifosato e Roundup <sup>®</sup> )	Falhas no desenvolvimento embrionário com alteração das vias imunitárias e inflamatórias.
PANDEY; DHABADE; KUMARASAMY. <sup>19</sup>	2019	Ratos	Fígado e tecido adiposo	5, 10, 25, 50, 100 e 250 mg/kg/dia (Roundup <sup>®</sup> )	Aumento de citocinas como TNF-α, IL-6 e IL-1β.
SOUZA et al. <sup>20</sup>	2019	Ratos <i>Wistar</i>	Cérebro	5 e 50 mg/kg/dia (Roundup <sup>®</sup> )	Aumento da atividade da expressão dos genes (PTGS1 e HIF-1-α) no cerebelo.

---

REUS et al. <sup>21</sup>	2016	Ratos <i>Wistar</i>	Fígado	50 mg/kg + sacarose (Credit <sup>®</sup> )	Alterações histológicas hepáticas (esteatose, inflamação e fibrose)
KUMAR et al. <sup>22</sup>	2014	Ratos C57BL/6	Tecido pulmonar	100 ng, 1 ug e 100 µg (glifosato)	Alta produção de IL-10, IL-13, IL-5 e IFN - $\gamma$ . Indução a inflamação através das citocinas IL-33 e da TSLP da IL-2.

---

**Fonte:** O Autor (2022)

O impacto do glifosato no cérebro de larvas de Zebrafish relatados por Forner-Piquer e colaboradores em baixas e alta concentrações, demonstraram um possível sinal de neuroinflamação devido a reatividade de sinais das microglias<sup>12</sup>, assim como Souza et al. que encontraram um aumento na atividade da expressão do gene prostaglandina-endoperóxido sintase (PTGS) 1 e do fator induzível por hipóxia 1-alfa (HIF-1- $\alpha$ ) na resposta inflamatória do cerebelo na prole de ratos na dosagem de 50 mg/kg/dia após a exposição perinatal ao Roundup<sup>®</sup>, porém não obteve aumento da expressão do mesmo gene no córtex, e não achou diferença significativa na expressão de citocinas IL6, IL10 e PTGS2 tanto no córtex quanto no cerebelo<sup>20</sup>.

As prostaglandinas são sinais químicos celulares que recrutam macrófagos e fornecem uma vasodilatação para melhorar o fluxo sanguíneo como resposta durante um evento inflamatório em um tecido lesionado ou diante de uma doença<sup>23,24</sup>.

De modo geral as atividades inflamatórias em formações neurovasculares e a expressão de genes sugerem que a exposição maternal tanto pelo glifosato quanto a uma formulação comercial podem desempenhar danos neurais irreversíveis aos seus descendentes, possivelmente favorecendo o desenvolvimento de doenças neurológicas, como Alzheimer e distúrbios do espectro autista, como já sugerem alguns estudos epidemiológicos acerca do sistema nervoso central<sup>25,26,27,28</sup>.

A geração de citocinas como resposta inflamatória hepática confirmou o risco da hepatotoxicidade associado à exposição a outros organofosforados e compostos agrotóxicos em peixes e ratos analisados e demonstrou alguns mecanismos metabólicos envolvidos<sup>29,30,31</sup>. Liu et al. obtiveram uma alta no nível da expressão genética das interleucinas IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 e do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), e obtiveram uma baixa no nível da expressão de citocinas anti-inflamatórias como IL-10 e TNF- $\beta$ , no fígado de carpa comum em ambos os tratamentos<sup>13</sup>.

O fator de transcrição NF- $\kappa$ B é um regulador primário na ativação da resposta inflamatória em um corpo estimulado por algum xenobiótico, e atua em múltiplos órgãos<sup>32</sup>, e estão incluídos na família NF- $\kappa$ B, as proteínas RELA, REL, NF- $\kappa$ B1 e NF- $\kappa$ B2, analisados por Zheng et al., que encontraram uma supra regulação nos níveis dos marcadores genéticos de inflamação NF- $\kappa$ B2 e RELA no fígado na dosagem de 16mg/L de glifosato, e também um acréscimo na expressão dos marcadores REL, IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$  nos tratamentos de 4 e 16mg/L. Porém NF- $\kappa$ B1 não teve efeito observado nos tratamentos. Nas brânquias os níveis de mRNA de NF- $\kappa$ B2, REL, RELA, TNF- $\alpha$  tiveram um acréscimo nas dosagens de 4 e 16mg/L. No baço

Revista Saúde e Meio Ambiente- UFMS- Campus Três Lagoas (Julho a Dezembro de 2022)-RESMA, Volume 14, número 2, 2022. Pág. 14-27

houve uma elevação do mRNA de NF- $\kappa$ B2, RELA e IL-1 $\beta$ , nas concentrações de 0,8, 4 e 16mg/L, e um aumento de REL no grupo de 16mg/L<sup>16</sup>.

Pandey, Dhabade e Kumarasamy analisaram o fígado e tecido adiposo de ratos machos adultos expostos a Roundup<sup>®</sup> e obtiveram níveis elevados de citocinas IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$  nas dosagens de 100 e 250 mg/kg no fígado se comparado com o grupo controle, e por outro lado obtiveram um acréscimo na expressão da citocina IL-6 no grupo que recebeu 25 mg/kg. No tecido adiposo foi observado que ocorreu um aumento significativo da IL-1 $\beta$  e na IL-6 no grupo que recebeu a dose de 250 mg/kg se comparado com o grupo controle e para o TNF- $\alpha$  não foi encontrado diferença significativa. Quanto a expressão do gene PTGS houve uma supra regulação do tecido adiposo de ratos tratados a partir de 10 mg/kg e um acréscimo significativo na dosagem de 100mg/kg<sup>19</sup>. Reus e colaboradores em um estudo com ratos insulinoresistentes induzidos com uma dieta rica em sacarose, observaram diferenças significativas de infiltrado inflamatório periportal em análises histológicas do fígado em todas as dosagens (glifosato 50mg/kg e glifosato50mg/kg+sacarose) comparado com o grupo controle<sup>21</sup>.

Essas citocinas e a expressão de marcadores inflamatórios ocasionaram uma inflamação crônica promovendo uma acumulação lipídica no fígado através da desregulação do metabolismo lipídico e da geração de estresse oxidativo, concluindo que o glifosato e seus compostos comerciais podem levar a um quadro de acúmulo de gordura no fígado<sup>13,16,19,21</sup>.

Pela afinidade com moléculas orgânicas, particularmente com os tamanhos de partículas inaláveis e a associação de doenças respiratórias em trabalhadores agrícolas expostos ao glifosato e suas formulações com surfactantes que Pandher et al. e Kumar et al. investigaram tecidos pulmonares e encontraram níveis elevados de eosinófilos, neutrófilos e citocinas pró e anti-inflamatórias, que podem ser uma potencial explicação para a indução ou aumento de patologias das vias aéreas<sup>14,22</sup>.

Em seu estudo Pandher et al. analisaram a potencial toxicidade do glifosato combinado com lipopolissacarídeo (LPS) em ratos e relataram quem em cinco dias de tratamento o grupo do glifosato junto com LPS apresentou uma alta na contagem de neutrófilos, de TNF-  $\alpha$ , IL-6 e aumento da expressão do receptor TLR-2 se comparado com os grupos LPS e glifosato sozinhos, e no grupo de dez dias de tratamento com glifosato combinado com LPS observaram que as respostas inflamatórias decaíram porém persistindo a formação de leucócitos junto com o aumento de IL-4<sup>14</sup>.

A partir das análises em ratos tratados com uma solução contendo diferentes dosagens de glifosato eluidos de amostras de ar que foram coletadas em filtros durante a aplicação do

herbicida em lavouras, Kumar et al. concluíram que o glifosato tem o potencial de induzir inflamação pulmonar devido aos resultados encontrados como uma abundância de eosinófilos e neutrófilos no tecido pulmonar após as dosagens utilizadas, além de citocinas relacionadas a asma como IL-5, IL-10, IL-13, IL-33 e TSLP<sup>22</sup>.

Evidências acumuladas por estudos com glifosato sobre o efeito renal demonstraram uma deficiência fisiológica e até mesmo apoptose celular do sistema túbulo-renal e mudanças na expressão de genes associados a inflamação e estresse oxidativo<sup>33,34,35</sup>. Zhang et al. observaram uma nefrotoxicidade inflamatória em ratos a partir de um aumento da piroptose nas células epiteliais do túbulo proximal, intermediado pela Nlrp3/caspase1 e com liberação de IL-1 $\beta$  e IL-18, e inflamação túbulo intersticial devido ao excesso de fissão mitocondrial<sup>15</sup>.

Hamdaoui e colaboradores, relataram a geração de desequilíbrios no processo da remodelação nos tecidos ósseos em ratos expostos a um herbicida a base de glifosato em que os resultados bioquímicos histológicos e histomorfométricos sugerem que estes desequilíbrios levam a um quadro de osteoporose através de desarranjos da geração de hormônios da tireoide, como o estrogênio, que é responsável por modular a formação de osteoclastos, que participam nos processos de reparação ósseas em um processo inflamatório<sup>17</sup>.

A análise em um crustáceo de água doce realizada por Suppa et al., destacaram que o Roundup<sup>®</sup> ocasionou uma alteração nas funções metabólicas e uma desregulação nos caminhos inflamatórios, levando a um quadro de perturbação no processo de cicatrização e remodelação dos tecidos<sup>18</sup>.

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Como sendo o agrotóxico com a maior demanda e uso em todo planeta por várias décadas, muitos resíduos do glifosato foram liberados no ambiente o que levanta preocupações sobre o seu potencial tóxico ao meio ambiente e à saúde pública.

O glifosato é capaz de ocasionar danos ecotoxicológicos pois tem uma persistência contaminante em corpos d'água afetando diretamente o ecossistema aquático e as teias alimentares, com uma possibilidade de comprometer os serviços ecossistêmicos e o consumo humano de água potável fazendo com que toda a população esteja suscetível a exposição ao glifosato e seus possíveis efeitos deletérios<sup>18</sup>.

A implicação de inflamação devido a reatividade de células do sistema imune do cérebro e no acréscimo da atividade de expressão de genes ligado a resposta inflamatória não são conclusivos, necessitando da repetição de análises e pesquisas mais amplas para fornecer uma

ligação contundente entre o risco de danos neurológicos e a exposição ao agrotóxico glifosato, assim como a indução do glifosato no desarranjo do metabolismo dos lipídios hepáticos, sendo necessário um estudo mais aprofundado sobre a relação entre inflamação, metabolismo dos lipídeos e outros fatores observados, como o estresse oxidativo.

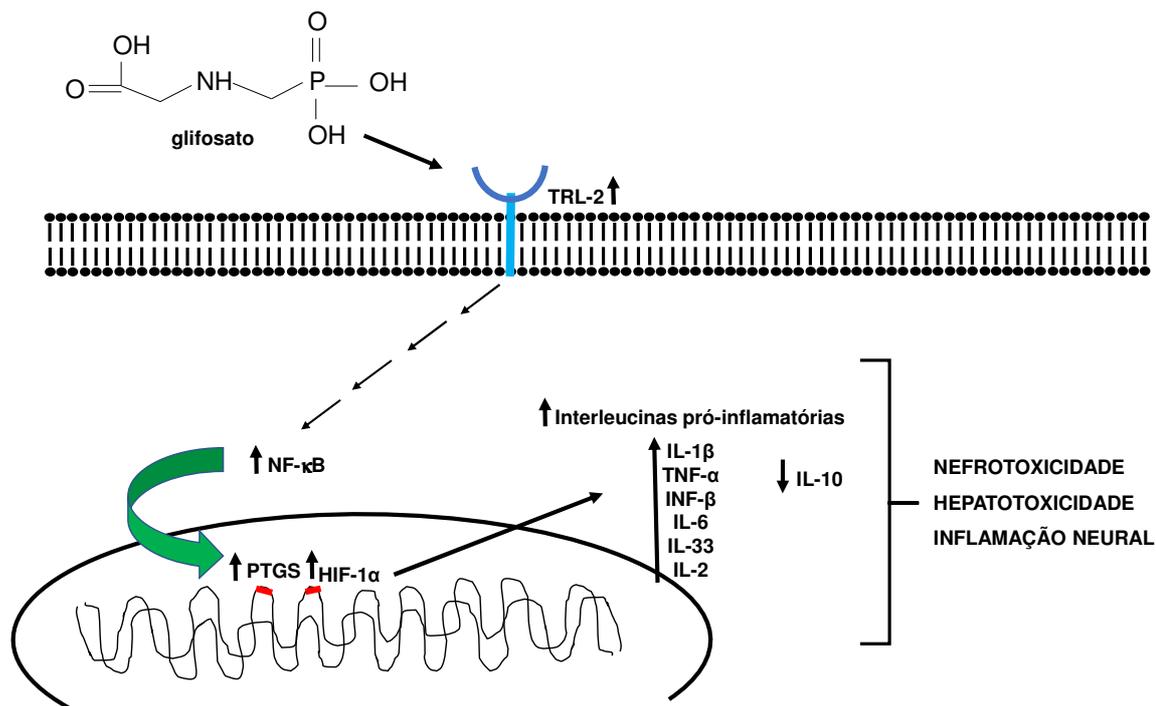
O glifosato é o ingrediente ativo mais utilizado na agricultura mundial e atualmente é observado uma grande ocorrência de trabalhadores rurais desenvolvendo asma, rinite e outras doenças respiratórias crônicas, e estudos diante destes quadros inflamatórios a partir da utilização de glifosato, sozinho ou combinado com outras endotoxinas e com moléculas comuns à agricultura, ainda são escassos, e demandam de mais análises para se entender os mecanismos em que o glifosato age em inflamações pulmonares.

Da mesma forma é necessário um estudo mais aprofundado sobre o uso do glifosato como contaminante dos corpos d'água referente a danos renais levando a doenças crônicas, como a nefrite intersticial crônica entre outras, constatadas em estudos que apontam uma elevação de casos, principalmente em comunidades agrícolas, desde os anos 90<sup>36,37</sup>.

No geral as análises teciduais, celulares e de expressão de genes diante dos processos inflamatórios e alterações nos níveis de citocinas indicam uma atuação nociva da exposição do glifosato e seus compostos comerciais (FIG. 2). Diante da análise dos artigos incluídos nesta revisão constata-se que é relevante e necessário a investigação mais acentuada do efeito do glifosato em humanos e no ambiente para uma regulamentação mais eficaz e um manejo mais seguro.

Desta forma esta pesquisa é de pertinência acadêmica pois produz impactos devido ao acúmulo do conhecimento, que proporciona um alicerce e expõe lacunas para a investigação acerca do tema para futuros pesquisadores.

**Figura 2** - Proposta de ação inflamatória induzida pelo glifosato em animais.



Fonte: O Autor (2022).

## REFERÊNCIAS

1. Zhan H, Feng Y, Fan X, Chen S. Recent advances in glyphosate biodegradation. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2018;102(12):5033-5043.
2. Mesnage R, Defarge N, Vendômois JS, Seralini GE. Potential toxic effects of glyphosate and its commercial formulation below regulatory limits. *Food and Chemical Toxicology*. 2015a;84:133-153.
3. Chang ET, Delzell E. Systematic review and meta-analysis of glyphosate exposure and risk of lymphohematopoietic cancers. *Journal of Environmental Science and Health*. 2016;51(6):402-428.
4. Benbrook CM. Trends in glyphosate herbicide use in the United States and globally. *Environmental Sciences Europe*. 2016;28(3).
5. Ibama – Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis. Relatório de Comercialização de Agrotóxicos. 2019. Disponível em: <<http://ibama.gov.br/agrotoxicos/relatorios-de-comercializacao-de-agrotoxicos#boletinsanuais>>. Acesso em: 08 de nov. 2021.

6. Mesnage R, Defarge N, Vendômois JS, Séralini GE. Major pesticides are more toxic to human cells than their declared active principles. *Biomed Research International*. 2014;1-8.
7. Gasnier C, Dumont C, Benachour N, Clair É, Chagnon MC, Séralini GE. Glyphosate-based herbicides are toxic and endocrine disruptors in human cell lines. *Toxicology*. 2009;262(3):184-191.
8. Clair É, Mesnage R, Travert C, Séralini GE. A glyphosate-based herbicide induces necrosis and apoptosis in mature rat testicular cells *in vitro*, and testosterone decrease at lower levels. *Toxicology In Vitro*. 2012;26(2):269-279.
9. Mink PJ, Mandel JS, Scurman BK, Lundin JL. Epidemiologic studies of glyphosate and cancer: a review. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2012;63(3):440-452.
10. Reece JB, Urry LA, Cain ML, Steven AW, Minorsky PV, Jackson RB. *Biologia de Campbell*. 10. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.
11. Murphy K. *Imunobiologia de Janeway*. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
12. Forner-piquer I, Faucherre A, Byram J, Blaquiére M, Bock F, Gamet-payrastré L, et al. Differential impact of dose-range glyphosate on locomotor behavior, neuronal activity, glio-cerebrovascular structures, and transcript regulations in zebrafish larvae. *Chemosphere*. 2021;267.
13. Liu J, Dong C, Zhai Z, Tang L, Wang L. Glyphosate-induced lipid metabolism disorder contributes to hepatotoxicity in juvenile common carp. *Environmental Pollution* 2021;269.
14. Pandher U, Kirychuk S, Schneberger D, Thompson B, Aulakh G, Sethi RS, et al. Pulmonary inflammatory response from co-exposure to LPS and glyphosate. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2021;86.
15. Zhang L, Ding F, Wang R, Wu X, Wan Y, Hu J, et al. Involvement of mitochondrial fission in renal tubular pyroptosis in mice exposed to high and environmental levels of glyphosate combined with hard water. *Environmental Pollution*, 2021;283.
16. Zheng T, Jia R, Cao L, Du J, Gu Z, He Q, et al. Effects of chronic glyphosate exposure on antioxidative status, metabolism and immune response in tilapia (GIFT, *Oreochromis niloticus*). *Comparative Biochemistry Part C: Toxicology and Pharmacology*. 2021;239.
17. Hamdaoui L, Oudadesse H, Lefeuvre B, Mahmoud A, Naifer M, Badraoui R, et al. Sub-chronic exposure to Kalach 360 SL<sup>®</sup>, glyphosate-based herbicide, induced bone rarefaction in female Wistar rats. *Toxicology*. 2020;436.
18. Suppa A, Kvist J, Li X, Dhanpani V, Almulla H, Tian AY, et al. Roundup causes embryonic development failure and alters metabolic pathways and gut microbiota functionality in non-target species. *Microbiome*. 2020;8(1).

19. Pandey A, Dhabade P, Kumarasamy A. Inflammatory effects of subacute exposure of Roundup<sup>®</sup> in rat liver and adipose tissue. *Dose-Response*. 2019;17(2):1-11.
20. Souza JS, Laureano-melo R, Herai RH, Conceição RR, Oliveira KC, Silva IDCG, et al. Maternal glyphosate-based herbicide exposure alters antioxidant-related genes in the brain and serum metabolites of male rat offspring. *Neurotoxicology*. 2019;74:21-131.
21. Reus V, Huespe I, Contini MC, Cabagna MRC, Jauregui S, Andres D, et al. Efectos de um herbicida a base de glifosato sobre la generación de alteraciones metabólicas sistêmicas y câmbios histológicos hepáticos en un modelo animal de insulinoresistencia. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes*. 2016;50(1).
22. Kumar S, Khodoun M, Kettleison EM, Mcknight C, Reponen T, Grinshpun AS, et al. Glyphosate-rich air samples induce IL-33, TSLP, and generate IL-13 dependent airway inflammation. *Toxicology*. 2014;325:42-51.
23. Harris SG, Padilla J, Koumas L, Ray D, Phipps RP. Prostaglandins as modulators of immunity. *Trends in Immunology*. 2002;23(3):144-150.
24. Theoharides TC, Angelidou A, Alysandratos KD, Zhang B, Asadi S, Francis K, et al. Mast cell activation and autism. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2012;1822(1):34-41
25. Hernández AF, González-alzaga B, López-flores I, Lacasaña M. Systematic disorders linked to pesticide exposure: methodological features and impact on risk assessment. *Environment International*. 2016;92-93:657-679.
26. Roberts JR, Dawley EH, Reigart JR. Children's low-level pesticide exposure and association with autism and ADHD: a review. *Pediatric Research*. 2019;85:234-241.
27. Von Ehrenstein OS, Ling C, Cui X, Cockburn M, Park AS, Yu F, et al. Prenatal and infant exposure to ambient pesticides and autism spectrum disorder in children: population based case-control study. *BMJ*. 2019;365.
28. Ongono JS, Béranger R, Baghdali A, Mortamais M. Pesticides used in Europe na autism spectrum disorder risk: can novel exposure hypotheses be formulated beyond organophosphates, organochlorines, pyrethroids and carbamates? – a systematic review. *Environmental Research*. 2020;187.
29. Anderson N, Borlak J. Molecular mechanisms and therapeutic targets in steatosis na steatohepatitis. *Pharmacological Reviews*. 2008;60(3):311-357.
30. Shiohiri NS, Paulino MG, Carraschi SP, Baraldi FG, Cruz C, Fernandes MN. Acute exposure of a glyphosate-based herbicide effects the gills and liver of the neotropical fish, *Piaractus mesopotamicus*. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2012;34(2):388-396.
31. Dos Santos APR, Rocha TL, Borges CL, Bailão AM, Soares CMA, De Sabóia-Moraes SMT. A glyphosate-base herbicide induces histomorphological and protein expressio

- Changes in the liver of the female guppy *Poecilia reticulata*. *Chemosphere*. 2017;168:933-943.
32. Liu SF, Malik AB. NF- $\kappa$ B activation as a pathological mechanism of septic shock and inflammation. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2006;290(4):L622-L645.
  33. Mesnage R, Arno M, Costanzo M, Malatesta M, S eralini GE, Antonious MN. Transcriptome profile Analysis reflects rat liver and kidney damage following chronic ultra-low dose Roundup<sup> </sup> exposure. *Environmental Health*. 2015b;14(1).
  34. Gao H, Chen J, Ding F, Chou X, Zhang X, Wan Y, et al. Activation of the N-methyl-d-aspartate receptor is involved in glyphosate-induced renal proximal tubule cell apoptosis. *Journal of Applied Toxicology*. 2019;39(8):1096-1107.
  35. Turkmen R, Birdane YO, Demirel HH, Yavuz H, Kabu M, Ince S. Antioxidant and cytoprotective effects of N-acetylcysteine against subchronic oral glyphosate-based herbicide-induced oxidative stress in rats. *Environmental Science and Pollution Research*. 2019.
  36. Jha V, Garcia-garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *The Lancet*. 2013;382(9888):260-272.
  37. Wang F, Yang C, Long J, Zhao X, Tang W, Zhang D, et al. Executive summary for the 2015 annual data report of the China kidney disease network (CK-NET). *Kidney International*. 2019;95(3):501-505.