

O IMPACTO DO GLIFOSATO PARA A SAÚDE DO HOMEM E PARA O MEIO AMBIENTE

Gomes, Ellen Carolina Zawoski¹
Oliveira, Juliano Karvat²

RESUMO

A exposição aos agrotóxicos, tais como o glifosato, constitui importante fator de risco para a saúde do homem e para o meio ambiente, representando um dos mais importantes problemas de saúde pública do mundo. O glifosato é considerado o principal poluente de rios e águas superficiais, podendo contaminar diversos organismos, inclusive os seres humanos. Todavia, devido a alta especificidade de seu mecanismo de ação nas plantas, e pela rápida mineralização no ambiente, autores afirmam que o glifosato não representa potenciais riscos para a saúde do homem. Diante disso, este estudo buscou demonstrar os efeitos nocivos da exposição ao glifosato em diversas células, tecidos e órgãos do organismo e em diferentes espécies. Para isso, realizou-se pesquisa bibliográfica de caráter analítico em três bases de dados, considerando artigos publicados e disponíveis online em texto completo dos últimos 20 anos. Os resultados revelam que a exposição ao glifosato e/ou suas formulações comerciais provocam efeitos adversos em diferentes organismos. Em cultura de células, o glifosato provocou danos ao DNA, estresse oxidativo, aumento de aberrações cromossômicas e diminuição na atividade da acetilcolinesterase. Tanto em espécies aquáticas, quanto em espécies terrestres, a exposição ao glifosato provocou diversas alterações metabólicas, hematológicas e afetou a regulação do ciclo celular. Além disso, em mamíferos os efeitos nocivos do glifosato também foram observados na descendência.

PALAVRAS-CHAVE: Glifosato, Roundup, Pesticidas.

THE IMPACT OF GLYPHOSATE TO THE HUMAN HEALTH AND TO THE ENVIRONMENTAL

ABSTRACT

Exposure to agrochemicals, such as glyphosate, are an important risk factor for human health and the environment, and represent one of the most important public health problems in the world. The glyphosate is considered the main pollutant of rivers and surface waters, and can contaminate several organisms, including humans. However, because to the high specificity of their mechanism of action in plants and the rapid mineralization in the environment, authors affirm that glyphosate does not represent potential risks to human health. Therefore, this study aimed to demonstrate the harmful effects of glyphosate exposure in several cells, tissues and

¹ Discente de Ciências Biológicas (Licenciatura), do Centro Universitário FAG. carolinazawoski@gmail.com

² Orientador e Docente do curso de Ciências Biológicas, do Centro Universitário FAG. julianokarvat@fag.edu.br

organs of the organism and in different species. For this study, analytical bibliographic research was carried out in three databases, considering articles published and available online in full text, of the last 20 years. The results show that exposure to glyphosate and / or its commercial formulations causes adverse effects on different organisms. In cell culture, glyphosate provoked DNA damage, oxidative stress, increased chromosomal aberrations and decreased acetylcholinesterase activity. In both aquatic and terrestrial species, exposure to glyphosate caused several metabolic and hematological alterations and harmed the regulation of the cell cycle. In addition, in mammals the harmful effects of glyphosate have also been observed in offspring.

KEYWORDS: Glyphosate, Roundup, Pesticides.

INTRODUÇÃO

O uso de agrotóxicos constitui importante fator de risco para a saúde do homem e também para o meio ambiente, visto que as intoxicações decorrentes do uso dessas substâncias representam um dos mais importantes problemas de saúde pública no mundo (BOCHNER, 2015). As consequências à saúde pública devido ao uso de agrotóxicos são muito abrangentes, devido a contaminação do meio ambiente e casos de intoxicações, doenças e óbitos. Isso acontece, pois, sua exposição atinge populações de trabalhadores e moradores no entorno das fábricas, nas proximidades das áreas agrícolas e também, na população urbana (MESQUITA; RODRIGUES; JÚNIOR, 2011; ANVISA, 2012; RIGOTTO; VASCONCELOS; ROCHA, 2014).

O aumento exponencial da produção e liberação dessas substâncias sintéticas resulta em efeitos indesejados, em especial, pela introdução de substâncias tóxicas e persistentes no ambiente. Atualmente, os seres vivos são expostos a milhares de resíduos químicos, tanto pelo contato direto, quanto pelo ar, água e alimentos. Além disso, a contaminação pode ocorrer também pela inalação e absorção dérmica. Porém, as informações científicas acerca dos efeitos em baixas doses e a longo prazo desses produtos são limitadas (SWEDENBORG *et al.*, 2009; WHO, 2010; LONDRES, 2011; CARNEIRO *et al.*, 2012).

A capacidade de substâncias químicas, como os agrotóxicos, causar intoxicação, morte ou efeitos sobre os animais e humanos depende de sua concentração no corpo do indivíduo e varia de acordo com a forma de administração. A toxicidade da maior parte dos agrotóxicos é expressa em valores referentes à Dose Média Letal (DL₅₀). Esta é expressa por miligrama do ingrediente ativo do produto por quilograma de massa corporal necessária para provocar a morte de pelo menos 50% da população em estudo. A DL₅₀ é utilizada para estabelecer medidas

de segurança para, assim, reduzir os riscos à saúde humana (AGEITEC, 2017).

Devido à grande diversidade de agrotóxicos e seus diferentes potenciais de intoxicações, esses produtos são classificados de acordo com a sua ação e toxicologia, distinguindo os de maior e menor periculosidade (figura 1) (WHO, 2002).

Classe toxicológica	Toxicidade	DL ₅₀ (mg/Kg)	Cor da faixa
I	Extremamente tóxico	< 50	Vermelha
II	Altamente tóxico	50 – 500	Amarela
III	Medianamente tóxico	500 – 5.000	Azul
IV	Pouco tóxico	> 5.000	Verde

Figura 1 Classificação toxicológica dos agrotóxicos com base na DL₅₀.

Fonte: AGEITEC, 2017.

Dentre os agrotóxicos comercializados no Brasil, recebe destaque o glifosato, pois devido a sua crescente utilização posicionou o país, em 2008, como o maior consumidor de agrotóxicos do mundo (ROSSI, 2015). O glifosato (N-(fosfonometil) glicina), cuja fórmula estrutural está representada na figura 2, é classificado como um herbicida de amplo espectro, não seletivo, pós-emergente, sistêmico e pertencente ao grupo das glicinas substituídas. Além disso, é classificado como pouco tóxico, ocupando a posição IV na escala de classificação toxicológica (JUNIOR *et al.*, 2002; MENEZES *et al.*, 2004; GALLI; MONTEZUMA, 2005; CARNEIRO *et al.*, 2012; ANVISA, 2018).

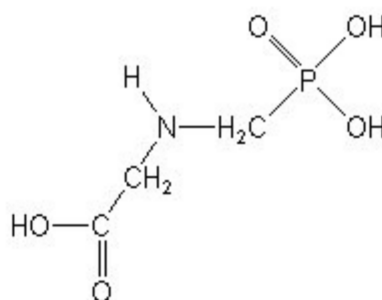


Figura 2 Fórmula estrutural do glifosato.

Fonte: ANVISA, 2018.

O glifosato apresenta-se como o principal poluente de rios e águas superficiais (COX, 1998) e pode contaminar organismos, incluindo os seres humanos, mas também alimentos, rações e ecossistemas (TAKAHASHI *et al.*, 2001; ACQUAVELLA *et al.*, 2004; CONTARDO-JARA *et al.*, 2008). Ainda, verifica-se que o glifosato está presente em 75% das plantas geneticamente modificadas, o que amplia sua inserção na cadeia alimentar (CLIVE, 2009).

Seu mecanismo de ação nas plantas dá-se pela inibição da atividade da enzima 5-enolpiruvil-shiquimato-3-fosfato-sintase (EPSPS), responsável por catalisar a condensação do

ácido chiquímico e do fosfato piruvato, atuante em reações de síntese de aminoácidos aromáticos essenciais às plantas, como fenilalanina, tirosina e triptofano (WILLIAMS; KROES; MUNRO, 2000; YAMADA; CASTRO, 2007; FREITAS *et al.*, 2013).

Devido a alta especificidade deste mecanismo, e por esta via de biossíntese ser exclusiva às plantas e, portanto, não ser expressa por nenhum membro do reino animal, autores classificam o glifosato como de baixo risco. Ainda, tal classificação dá-se pelo fato de o glifosato ser rapidamente mineralizado quando em contato com o meio ambiente, formando o seu principal metabólito, o ácido aminometilfosfônico (AMPA). Diante disso, autores afirmam que o glifosato não representa potenciais riscos à saúde do homem (WILLIAMS; KROES; MUNRO, 2000; BAI; OGBOURNE, 2016).

Todavia, a *United States Environmental Protection Agency* (USEPA) e *International Agency for Research on Cancer* (IARC) classificam alguns agrotóxicos como substâncias cancerígenas (IARC, 1991; USEPA, 2002). Além disso, estudos comprovam os efeitos deletérios do glifosato, principalmente a nível celular.

Diante disso, este estudo tem como objetivo demonstrar os efeitos deletérios do glifosato e/ou suas formulações comerciais, em diversas células, tecidos e órgãos do organismo e em diferentes espécies animais, evidenciando os riscos de tal exposição para a saúde do homem e também para o meio ambiente.

METODOLOGIA

Este estudo constitui-se de uma pesquisa bibliográfica de caráter analítico a respeito dos efeitos do herbicida glifosato e suas formulações comerciais, em diversas células, tecidos e órgãos do organismo e em diferentes espécies.

Os artigos científicos sobre a temática foram selecionados a partir de pesquisas com os seguintes descritores: glifosato, herbicida a base de glifosato e Roundup (formulação comercial de glifosato). Em inglês: *glyphosate*, *glyphosate-based herbicide* e Roundup, nas bases de dados *National Library of Medicine* (PubMed), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS).

Como critérios de inclusão, foram considerados os artigos/dissertações/teses publicados e disponíveis online em texto completo dos últimos 20 anos. Como critérios de não inclusão e/ou exclusão, foram excluídos os textos que não atenderam a temática e/ou não contemplaram o período de 20 anos.

A coleta de dados seguiu de acordo com três premissas: 1) Leitura exploratória, constituída de leitura rápida, objetivando verificar se o texto atendia os critérios pré-estabelecidos; 2) Leitura seletiva, constituída de leitura mais aprofundada, selecionando os dados de interesse para a descrição dos resultados; 3) Registro e tabulação das informações extraídas dos textos, nas quais constam: a dose e o período de exposição ao glifosato e/ou suas formulações comerciais, a espécie de estudo, os resultados obtidos e possíveis consequências decorrentes da exposição aguda e/ou crônica.

Para a análise dos dados, fez-se leitura analítica de 33 artigos, buscando ordenar e resumir as informações obtidas nos textos, com a finalidade de responder a problemática deste estudo.

RESULTADOS

Efeitos do glifosato em cultura de células

Formulações comerciais de glifosato, tais como o Roundup®, são responsáveis por causar morte de células endoteliais da veia do cordão umbilical, obtidas de neonatos em cultura primária, células embrionárias do rim e linhagem de células da placenta JEG3, em 24 horas, por meio da inibição da atividade da succinato desidrogenase mitocondrial, e necrose, por liberação de adenilato quinase citosólica. As formulações também induziram apoptose por ativação de caspases, o que se confirmou pela fragmentação no DNA, encolhimento nuclear (picnose) e fragmentação nuclear (cariorrexe). Os efeitos deletérios não são proporcionais à concentração de glifosato, mas dependem da natureza dos adjuvantes nas formulações (BENACHOUR; SÉRALINI, 2009).

Além disso, a exposição crônica ao glifosato provocou aumento de espécies reativas de oxigênio (0,01 a 5mM por 1, 4 e 24 horas) (KWIATKOWSKA; HURAS; BUKOWSKA, 2014), diminuição na atividade da enzima acetilcolinesterase (0,01 a 5 mM por 1 e 4 horas) (KWIATKOWSKA; NOWACKA-KRUKOWSKA; BUKOWSKA, 2014), danos no Ácido Desoxirribonucleico (DNA) em leucócitos e diminuição na metilação do DNA (0,1 a 10 mM por 24 horas (KWIATKOWSKA *et al.*, 2017), além de funções ovarianas deterioradas (0, 0,5, 5 µg/mL⁻¹ por 48 horas) (PEREGO *et al.*, 2017).

O experimento realizado com plaquetas do sangue de humanos em exposição *in vitro* do herbicida glifosato revelou diminuição na agregação plaquetária. A inibição significativa ocorreu a partir de 125 µg/ml dose, sendo que seu efeito mais significativo foi a 500 µg/ml dose de glifosato. Além disso, houve diminuição na produção de ATP (NEIVA *et al.*, 2010).

Em relação a genotoxicidade, a exposição de linfócitos humanos ao glifosato resultou em aumento de aberrações cromossômicas (LIOI *et al.*, 1998a) e indicadores de estresse oxidativo (LIOI *et al.*, 1998b). Ainda, o estudo prospectivo de coorte com 57.311 aplicadores de pesticida licenciados em Iowa, Carolina do Norte, USA, sugeriu a associação entre a incidência de mieloma múltiplo com a exposição ao glifosato (DE ROOS *et al.*, 2005). Os autores discutem que o mieloma tem sido associado com agentes que causam dano ao DNA e imunossupressores. Outro estudo mostrou que tanto o glifosato como a formulação comercial Roundup® causaram rápido aumento na divisão celular em células cancerígenas de mama humano (LIN; GARRY, 2000).

Efeitos do glifosato em espécies aquáticas

Diversos estudos experimentais revelam os efeitos adversos de formulações comerciais de glifosato, como o Roundup®, em diferentes espécies aquáticas.

Persch (2015) revelou que a exposição aguda ao Roundup® (18, 36, 72 e 144µg/L) provocou alterações metabólicas em indivíduos Jundiá (*Rhamdia quelen*), principalmente no tecido branquial, além de redução nos níveis de glicogênio e consumo das reservas lipídicas. Ainda, houve aumento na atividade da enzima catalase nos tecidos branquial e muscular.

Pesquisadores avaliaram a toxicidade e as alterações histopatológicas causadas pelo herbicida glifosato em peixes. As alterações ocorreram nas brânquias, fígado, estômago, pele e cérebro. Todos os grupos (T1 7,5mg/L⁻¹; T2 15 mg/L⁻¹; T3 30 mg/L⁻¹; T4 60mg/L⁻¹ e T5 120 mg/L⁻¹) apresentaram congestionamento na parede do estômago e aumento no tamanho do fígado. Os grupos denominados T4 e T5 apresentaram congestão branquial, erosão de filamentos branquiais e material cinzento no terço distal dos filamentos, além de cor esbranquiçada na superfície do fígado. T5 apresentou aumento na mucosa da pele (RAMÍREZ-DUARTE *et al.*, 2008).

Os efeitos do herbicida glifosato foram avaliados em juvenis de Piava (*Leporinus obtusidens*). Segundo os autores, a sobrevivência dos peixes não foi afetada pelos níveis do

herbicida (1,0 ou 5,0 mg/L⁻¹) em um período de 90 dias, porém, houve um aumento significativo na atividade das enzimas digestivas de todo o trato gastrointestinal em ambos tratamentos, com exceção a amilase no estômago (em peixes expostos a 1,0 mg/L⁻¹). Em conclusão, relatam que o aumento das atividades enzimáticas digestivas é um mecanismo compensatório para a obtenção de nutrientes, indicando a toxicidade do glifosato (SALBEGO *et al.*, 2014).

Jiraungkoorskul e colaboradores (2003) verificaram que Tilápias do Nilo (*Oreochromis niloticus*), expostas durante três meses a doses subletais de Roundup® (5 e 15 ppm), apresentaram proliferação de células filamentosas de brânquias, hiperplasia de células lamelares, fusão lamelar, elevação epitelial e aneurisma. No fígado, observou-se vacuolização de hepatócitos e picnose nuclear. E nos rins, houve dilatação do espaço de Bowman e acúmulo de gotículas hialinas nas células epiteliais tubulares.

Em espécies neotropicais *Leporinus obtusidens* e *Rhamdia quelen* a exposição ao glifosato (3, 6, 10, e 20 mg/L por 96 horas; 0,2 ou 0,4 mg/L por 96 horas, respectivamente) causou inibição da atividade da enzima acetilcolinesterase no cérebro, induzindo alterações metabólicas e hematológicas (GLUSCZAK *et al.*, 2006, 2007). Em *Prochilodus lineatus*, esse herbicida (10 mg/L (-1), 4 e 96 horas) induziu danos genotóxicos em eritrócitos e células branquiais (CAVALCANTE *et al.*, 2008). Çavas e Könen (2007) mostraram que *Carassius auratus* expostos ao glifosato (5, 10 e 15 ppm) apresentam aumento dose-dependente da frequência de micronúcleos, anormalidades nucleares e quebra do DNA.

De acordo com Ferreira e colaboradores (2010), a exposição aos agrotóxicos promove pequenas lesões hepáticas, mas uma elevada redução da atividade de enzimas relacionadas ao estresse oxidativo, como é o caso da Catalase. Estudos de concentração letal (10% da concentração letal, 50-96 horas) em *Rhamdia quelen* foram desenvolvidos em alevinos por Kreutz e colaboradores (2008), obtendo-se valores equivalentes a 7,3 mg/L, valor acima do recomendado como uso em atividades agrícolas. O efeito deste produto promove a diminuição de eritrócitos, trombócitos, linfócitos e leucócitos totais, em contraste com o aumento das células sanguíneas imaturas (KREUTZ *et al.*, 2011).

Marc e colaboradores (2002) verificaram que o Roundup® afeta a regulação do ciclo celular, devido ao atraso na ativação do complexo de CDK1/ciclina B, em modelo experimental ouriço do mar. Considerando a universalidade da regulação do ciclo celular entre as espécies, os autores questionam sua segurança para saúde humana.

Embora Koakoski e colaboradores (2014) demonstrarem que o glifosato não promove inibição na resposta de estresse oxidativo em alevinos, há a necessidade de novas informações sobre sua ação e sobre a atividade de enzimas essenciais para o organismo animal. O

entendimento destes mecanismos de ação em animais é necessário para estabelecer os fatores de risco que aumentam a probabilidade de ocorrência de doenças crônicas degenerativas em humanos.

Efeitos do glifosato em espécies terrestres

Em experimentos realizados com espécies terrestres, diversas alterações causadas pelo herbicida glifosato foram notadas em diferentes órgãos e tecidos do organismo. Como exemplo, Astiz e colaboradores (2009a) relatam em seu experimento realizado com ratos, que alguns agrotóxicos como o glifosato, dimenato e zinebe, induzem estresse oxidativo no fígado e no cérebro, além de perda do potencial mitocondrial transmembranar e do conteúdo cardiolipina da substância negra.

Outro experimento investigou o sistema de defesa antioxidante de ratos com os mesmos pesticidas citados anteriormente. Foram observadas alterações nos tecidos do fígado, rim e cérebro, onde houve aumento na produção de peroxidação oxidativa e espécies reativas de nitrogênio. Outros estresses oxidativos observados são: superóxido dismutase diminuído no fígado e cérebro, glutatona redutase diminuída no fígado, níveis de glutatona no plasma com uma diminuição na concentração de α -tocoferol, entre 30 a 60% em relação ao grupo controle nos tecidos do fígado e do cérebro, aumento de plasma de lactato desidrogenase e atividade γ -glutamyl transpeptidase (ASTIZ *et al.*, 2009b).

Chan e colaboradores (2007) observaram os efeitos cardiovasculares decorrentes da exposição a herbicidas na aorta isolada e no coração de ratos. Vários herbicidas foram utilizados no experimento, assim como formulações adjuvantes. As alterações observadas pelo uso do glifosato foram vasodilatação em aorta geralmente endotélio-dependente, e inibição de contrações normais do coração.

George e colaboradores (2010), utilizando modelo de carcinogênese de pele de rato e análise proteômica, evidenciaram os efeitos cancerígenos do glifosato, por meio de sua ação sobre nove proteínas, as quais estão envolvidas em processos metabólicos relativos a apoptose, inibição de crescimento, resposta antioxidante, entre outros, e que podem ser utilizadas como biomarcadores da carcinogênese em pele induzida pelo glifosato. Um estudo também mostrou os efeitos clastogênicos do glifosato em células da medula óssea de ratos albinos suíços (PRASAD *et al.*, 2009).

Estudos em ratas prenhez mostraram que herbicidas podem alterar importantes vias metabólicas, como da síndrome metabólica e Diabetes *Mellitus* do tipo 2 (DIRINCK *et al.*, 2011). Além disso, tem efeito na atividade enzimática citosólica de importantes vias metabólicas hepáticas, cardíacas e cerebrais. Tais efeitos também podem ser observados na prole (DARUICH *et al.*, 2001), todavia, os mecanismos envolvidos com estas alterações são desconhecidos.

Um estudo semelhante, no período perinatal de ratas Wistar, mostrou que a exposição ao glifosato resultou na redução do número de espermatozoides e da produção diária durante a idade adulta em todas as doses utilizadas (50, 150 e 450 mg/Kg). Além disso, foi observada redução na concentração sérica de testosterona. Na prole feminina, o herbicida provocou abertura tardia do canal vaginal. No entanto, a exposição ao glifosato não induziu toxicidade materna. Tais alterações caracterizam o glifosato como provável desregulador endócrino químico (DALLEGRAVE *et al.*, 2007).

Pesquisadores verificaram que co-formulações do glifosato apresentam toxicidade em concentrações muito abaixo da diluição agrícola recomendada (1%). Inibições na atividade da enzima aromatase (DEFARGE *et al.*, 2016), alterações na progressão da puberdade e redução na produção de testosterona foram observadas, confirmando o potencial efeito endócrino desregulador das formulações comerciais de glifosato (ROMANO *et al.*, 2010).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados apresentados revelam que a exposição ao herbicida glifosato representa uma grave ameaça para a saúde do homem e para o meio ambiente, tendo em vista as diversas alterações encontradas tanto *in vitro*, como *in vivo*. Apesar disso, ainda não é possível atribuir ao glifosato uma classificação clara e inequívoca, devido à adição de adjuvantes nas formulações comerciais, tornando este produto, muitas vezes, mais tóxico do que o ingrediente ativo isolado.

Embora o uso excessivo do glifosato e/ou suas formulações comerciais devessem ser reduzidos imediatamente, tendo em vista as alterações causadas, infelizmente há um enorme interesse econômico no mercado. Diante disso, sugere-se que novas pesquisas sejam realizadas, para que se possa definir a gravidade da exposição ao glifosato, em baixas doses e um longo período de tempo.

BIBLIOGRAFIA

ACQUAVELLA, J. F.; BRUCE, H.; ALEXANDER, B. H.; MANDEL, J. S.; GUSTIN, C.; BAKER, B.; et al. Glyphosate biomonitoring for farmers and their families: results from the farm family exposure study. **Environmental Health Perspectives**, v. 112, n. 3, p. 321-326, 2004.

AGEITEC. Agência Embrapa de Informação e Tecnologia. **Uso de agrotóxicos**, 2017.

Disponível em:

<<http://www.agencia.cnptia.embrapa.br/gestor/arroz/arvore/CONT000fohgb6co02wyiv8065610dc2ls9ti.html#>>. Acesso em: 08 out. 2018.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **G01 Glifosato**, 2018. Disponível em:

<<http://portal.anvisa.gov.br/documents/111215/117782/G01%2B%2BGlifosato.pdf/6a549ab8-990c-4c6b-b421-699e8f4b9ab4>> Acesso em: 10 out. 2018.

_____. **Segundo Seminário Mercado de Agrotóxicos e Regulação**, 2012. Disponível em:

<<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/sala+de+imprensa/menu++noticias+anos/2012+noticias/seminario+volta+a+discutir+mercado+de+agrotoxicos+em+20+12>>.

Acesso em: 23 set. 2018.

ASTIZ, M.; ALANIZ, M. J.; MARRA, C. A. Antioxidant defense system in rats simultaneously intoxicated with agrochemicals. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 28, p. 465-473, 2009b.

_____. Effect of pesticides on cell survival in liver and brain rat tissues. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 72, p. 2025-2032, 2009a.

BAI, S. H.; OGBOURNE, S. M.; Glyphosate: environmental contamination, toxicity and potential risks to human health via food contamination. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 23, n. 19, p. 18988–19001. 2016.

BENACHOUR, N.; SÉRALINI, G. E. Glyphosate formulations induce apoptosis and necrosis in human umbilical, embryonic, and placental cells. **Chemical research in toxicology**, v. 22, n. 1, p. 97-105, 2009.

BOCHNER, R. Óbito ocupacional por exposição a agrotóxicos utilizado como evento sentinela: quando pouco significa muito. **Vigilância Sanitária em debate**, v. 3, n. 4, p. 39-49, 2015.

CARNEIRO, F. F.; PIGNATI, W.; RIGOTTO, R. M.; AUGUSTO, L. G. S.; RIZZOLO, A.; FARIA, N. M. X.; ALEXANDRE, V. P.; FRIEDRICH, K.; MELLO, M. S. C. **Dossiê ABRASCO – Um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde**. ABRASCO, Rio de Janeiro, 1ª parte, 2012, 88 p.

CAVALCANTE, D. G.; MARTINEZ, C. B.; SOFIA, S. H. Genotoxic effects of Roundup on the fish *Prochilodus lineatus*. **Mutation Research**, v. 665, n. 1-2, p. 41-46, 2008.

CHAN, Y.-C.; CHANG, S. C.; HSUAN S. L.; CHIEN, M. S.; LEE W. C.; KANG, J. J.; et al. Cardiovascular effects of herbicides and formulated adjuvants on isolated rat aorta and heart. **Toxicology in Vitro**, v. 21, p. 595-603, 2006.

CONTARDO-JARA, V.; KLINGELMANN, E.; WIEGAND, C. Bioaccumulation of glyphosate and its formulation Roundup Ultra in *Lumbriculus variegatus* and its effects on biotransformation and antioxidant enzymes. **Environmental Pollution**, v. 157, n. 1, p. 57-63, 2008.

COX, C. Glyphosate (Roundup). **Journal of Pest Science**, v. 18, p. 3-17, 1998.

ÇAVAŞ, T.; KÖNEN, S. Detection of cytogenetic and DNA damage in peripheral erythrocytes of goldfish (*Carassius auratus*) exposed to a glyphosate formulation using the micronucleus test and the comet assay. **Mutagenesis**, v. 22, n. 4, p. 263-268, 2007.

DALLEGRAVE, E.; MANTESE, F. D.; OLIVEIRA, R. T.; ANDRADE, A. J. M.; DALSENTER, P. R.; LANGELOH, A. Pre- and postnatal toxicity of the commercial glyphosate formulation in Wistar rats. **Archives of Toxicology**, v. 81, p. 665-673, 2007.

DARUICH, J.; ZIRULNIK, F.; GIMENEZ, M. S. Effect of the herbicide glyphosate on enzymatic activity in pregnant rats and their fetuses. **Environmental Research**, v. 85, n. 3, p. 226-231, 2001.

DEFARGE, N.; TAKÁCS, E.; LOZANO, V. L.; MESNAGE, R.; SPIROUX DE VENDÔMOIS, J.; SÉRALINI, G. E.; SZÉKÁCS, A. Co-Formulants in Glyphosate-Based Herbicides Disrupt Aromatase Activity in Human Cells below Toxic Levels. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 13, n. 3, p. 264, 2016.

DE ROOS, A. J.; BLAIR, A.; RUSIECKI, J. A.; HOPPIN, J. A.; SVEC, M.; DOSEMECI, M.; SANDLER, D. P.; ALAVANJA, M. C. Cancer incidence among glyphosate-exposed pesticide applicators in the Agricultural Health Study. **Environmental Health Perspectives**, v. 113, n. 1, p. 49-54, 2005.

DIRINCK, E.; JORENS, P. G.; COVACI, A. GEENS, T.; ROOSENS, L.; NEELS, H.; MERTENS, I.; VAN GAAL, L. Obesity and persistent Organic pollutants: possible Obesogenic Effect of Organochlorine pesticides and polychlorinated Biphenyls. **Obesity**, v. 19, n. 4, p. 709-714, 2011.

FERREIRA, D.; MOTTA, A. C.; KREUTZ, L. C.; TONI, C.; LORO, V. L.; BARCELLOS, L. J. G. Assessment of oxidative stress in *Rhamdia quelen* exposed to agrichemicals. **Chemosphere**, v. 79, n. 9, p. 914-921, 2010.

FREITAS, R. F.; ALBARELLO, J. B.; DAL MAGRO, R.; ZALAMENA, J.; OLIVEIRA, P. D.; RODIGHERO, K.; MELO, G. W. B. Fitotoxicidade indireta do herbicida glifosato na videira. In: Encontro de Iniciação Científica, XI, 2013, Bento Gonçalves. **Anais do 7º Encontro de Pós-Graduandos da Embrapa Uva e Vinho**, 2013, p. 29. Disponível em: <<http://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/97290/1/freitas-Resumos-IC-2013.pdf>>. Acesso em: 18 set. 2018.

GALLI, A. J. B.; MONTEZUMA, M. C. **Glifosato**: alguns aspectos da utilização do herbicida glifosato na agricultura. São Paulo: ACADCOM, 2005, 66 p.

GEORGE, J.; PRASAD, S.; MAHMOOD, Z.; SHUKLA, Y. Studies on glyphosate-induced carcinogenicity in mouse skin: a proteomic approach. **Journal of Proteomics**, v. 73, n. 4, p. 951-964, 2010.

GLUSCZAK, L.; DOS SANTOS MIRON, D.; CRESTANI, M.; BRAGA DA FONSECA, M.; DE ARAÚJO PEDRON, F.; DUARTE, M. F.; VIEIRA, V. L. Effect of glyphosate herbicide on acetylcholinesterase activity and metabolic and hematological parameters in piava (*Leporinus obtusidens*). **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 65, n. 2, p. 237-241, 2006.

GLUSCZAK, L.; MIRON DDOS, S.; MORAES, B. S.; SIMÕES, R. R.; SCHETINGER, M. R.; MORSCH, V. M.; LORO, V. L. Acute effects of glyphosate herbicide on metabolic and enzymatic parameters of silver catfish (*Rhamdia quelen*). **Comparative Biochemistry and Physiology - Part C: Toxicology & Pharmacology**, v. 146, n. 4, p. 519-524, 2007.

IARC. *International Agency for Research on Cancer*. Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans occupational exposures in insecticide application, and some pesticides. **Lyon: IARC Press**, v. 9, 1991.

JIRAUNGKOORSKUL, W.; UPATHAM, E. S.; KRUATRACHUE, M.; SAHAPHONG, S.; VICHASRI-GRAMS, S.; POKETHITIYOOK, P. Biochemical and histopathological effects of glyphosate herbicide on Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). **Environmental Toxicology**, v. 18, n. 4, p. 260-267, 2003.

JUNIOR, O. P. DE A.; SANTOS, T. C. R.; BRITO, N. M.; RIBEIRO, M. L. Glifosato: Propriedades, toxicidade, usos e legislação. **Química Nova**, v. 24, n. 4, p. 589-593, 2002.

KOAKOSKI, G.; QUEVEDO, R. M.; FERREIRA, D.; OLIVEIRA, T. A.; DA ROSA, J. G.; DE ABREU, M. S.; GUSSO, D.; MARQUEZE, A.; KREUTZ, L. C.; GIACOMINI, A. C.; FAGUNDES, M.; BARCELLOS, L. J. Agrichemicals chronically inhibit the cortisol response to stress in fish. **Chemosphere**, v. 112, p. 85-91, 2014.

KREUTZ, L. C.; GIL BARCELLOS, L. J.; DE FARIA VALLE, S.; DE OLIVEIRA SILVA, T.; ANZILIERO, D.; DAVI DOS SANTOS, E.; PIVATO, M.; ZANATTA, R. Altered hematological and immunological parameters in silver catfish (*Rhamdia quelen*) following

short term exposure to sublethal concentration of glyphosate. **Fish and Shellfish Immunology**, v. 30, n. 1, p. 51-57, 2011.

KWIATKOWSKA, M.; HURAS, B.; BUKOWSKA, B. The effect of metabolites and impurities of glyphosate on human erythrocytes (*in vitro*). **Pesticide Biochemistry and Physiology**, v. 109, p. 34-43 2014.

KWIATKOWSKA, M.; NOWACKA-KRUKOWSKA, H.; BUKOWSKA, B.; The effect of glyphosate, its metabolites and impurities on erythrocyte acetylcholinesterase activity. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 37, n. 3, p. 1101-1108, 2014.

KWIATKOWSKA, M.; RESZKA, E.; WOŹNIAK, K.; JABŁOŃSKA, E.; MICHAŁOWICZ, J.; BUKOWSKA, B. DNA damage and methylation induced by glyphosate in human peripheral blood mononuclear cells (*in vitro* study). **Food and Chemical Toxicology**, v. 105, p. 93-98, 2017.

LIN, N.; GARRY, V. F. In vitro studies of cellular and molecular developmental toxicity of adjuvants, herbicides, and fungicides commonly used in Red River Valley, Minnesota. **Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A**, v. 60, n. 6, p. 423-439, 2000.

LIOI, M. B.; SCARFI, M. R.; SANTORO, A.; BARBIERI, R.; ZENI, O.; DI BERARDINO, D.; URSINI, M. V. Genotoxicity and oxidative stress induced by pesticide exposure in bovine lymphocyte cultures in vitro. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, v. 403, n. 1-2, p. 13-20, 1998a.

LIOI, M. B.; SCARFI, M. R.; SANTORO, A.; BARBIERI, R.; ZENI, O.; SALVEMINI, F.; DI BERARDINO, D.; URSINI, M. V. Cytogenetic damage and induction of pro-oxidant state in human lymphocytes exposed in vitro to glyphosate, vinclozolin, atrazine, and DPX-E9636. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, v. 32, n. 1, p. 39-46 1998b.

LONDRES F. **Agrotóxicos no Brasil: um guia para ação em defesa da vida**. 1. ed. Rio de Janeiro: AS-PTA – Assessoria e Serviços a Projetos em Agricultura Alternativa, 2011, 190 p.

MARC, J.; MULNER-LORILLON, O.; BOULBEN, S.; HUREAU, D.; DURAND, G.; BELLÉ, R. Pesticide Roundup Provokes Cell Division Dysfunction at the Level of CDK1/Cyclin B Activation. **Chemical Research in Toxicology**, v. 15, n. 3, p. 326-331, 2002.

MENEZES, S.M.; TILLMANN, M. A. A.; DODE, L. B.; VILLELA, F. A. Detecção de soja geneticamente modificada tolerante ao glifosato por métodos baseados na atividade de enzimas. **Revista Brasileira de Sementes**, v. 26, n. 2, p. 150-155, 2004.

MESQUITA, H. C.; RODRIGUES, A. P. M. S.; JÚNIOR, A. F. M. Riscos toxicológicos do herbicida glyphosate. **ACSA – Agropecuária Científica no Semi-Árido**, v. 7, n. 2, p. 01-05, 2011.

NEIVA, T. DE J. C.; MORAES, A. C. R.; SCHWYZER R.; VITURI, C. DE L.; ROCHA, T. R. F.; FRIES, D. M.; et al. In vitro effect of the herbicide glyphosate on human blood platelet aggregation and coagulation. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 4. p. 291-294, 2010.

PEREGO, C. M.; SCHUTZ, L. F.; CALONI, F.; CORTINOVIS, C.; ALBONICO, M.; SPICER, L. J. Evidence for direct effects of glyphosate on ovarian function: glyphosate influences steroidogenesis and proliferation of bovine granulosa but not theca cells in vitro. **Journal of Applied Toxicology**, v. 37, n. 6, p. 692-698, 2017.

PERSCH, T. S. P. **Efeito dos herbicidas Roundup®, Primoleo® e Facet® sobre o metabolismo intermediário, o estresse oxidativo e a sobrevivência de *Rhamdia quelen* em diferentes fases de desenvolvimento**. Tese (Doutorado). Programa de Pós-Graduação em Zoologia, Faculdade de Biociências, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, 2015.

PRASAD, S.; SRIVASTAVA, S.; SINGH, M.; SHUKLA, Y. Clastogenic Effects of Glyphosate in Bone Marrow Cells of Swiss Albino Mice. **Journal of Toxicology**, v. 2009, n. 5, 2009.

RAMÍREZ-DUARTE, W. F.; RONDON-BARRAGAN, I. S.; ESLAVA-MOCHA, P. R. Acute toxicity and histopathological alterations of Roundup® herbicide on “cachama blanca” (*Piaractus brachipomus*) **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 28, n. 11, p. 547-554, 2008.

RIGOTTO, R. M.; VASCONCELOS, D. P.; ROCHA, M. M. Uso de agrotóxicos no Brasil e problemas para a saúde pública. **Caderno de Saúde Pública**, v. 30, n. 7, p. 1-3, 2014.

ROMANO, R. M.; ROMANO, M. A.; BERNARDI, M. M.; OLIVEIRA, C. A.; FURTADO, P. V. Prepubertal exposure to commercial formulation of the herbicide glyphosate alters testosterone levels and testicular morphology. **Archives of Toxicology**, v. 84, p. 309-317, 2010.

ROSSI, M. **O “alarmante” uso de agrotóxicos no Brasil atinge 70% dos alimentos**, 2015. Disponível em: <http://brasil.elpais.com/brasil/2015/04/29/politica/1430321822_851653.html>. Acesso em: 23 set. 2018.

SALBEGO, J.; PRETTO, A.; SILVA, V. M. M.; LORO, V. L.; LAZZARI, R.; GIODA, C. R.; et al. Glyphosate on digestive enzymes activity in piava (*Leporinus obtusidens*). **Ciência Rural**, v. 44, n. 9, p. 1603-1607, 2014.

SWEDENBORG, E.; RÜEGG, J.; MÄKELÄ, S.; PONGRATZ, I. Endocrine disruptive chemicals: mechanisms of action and involvement in metabolic disorders. **Journal of Molecular Endocrinology**, v. 43, p. 1-10, 2009.

TAKAHASHI, M.; HORIE, M.; AOBA, N. Analysis of glyphosate and its metabolite, aminomethylphosphonic acid, in agricultural products by HPLC. **Shokuhin Eiseigaku Zasshi**, v. 42, n. 5, p. 304-308, 2001.

USEPA. *United States Environmental Protection Agency*. Department of Environmental Protection. Washington, DC: Office of Pesticide Programs; 2002.

Varios, "Evaluación del impacto en la salud, Sección 11", Disponível em:

<<http://ctb.ku.edu/es/tabla-de-contenidos/vision-general/modelos-de-desarrollo-para-la-salud-en-la-comunidad/evaluacion-del-impacto-en-la-salud/principal>>. Acesso em: 10 set. 2018.

WHO. *World Health Organization*. **Persistent Organic Pollutants: Impact on Child Health**, 2010. Disponível em:

<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44525/1/9789241501101_eng.pdf>. Acesso em: 03 out. 2018.

WILLIAMS, G. M.; KROES, R.; MUNRO, I. C. Safety Evaluation and Risk Assessment of the Herbicide Roundup and Its Active Ingredient, Glyphosate, for Humans. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, v. 3. p. 117-165, 2000.

YAMADA, T.; CASTRO, P. R. C. Efeitos do glifosato nas plantas: implicações fisiológicas e agronômicas. **International Plant Nutrition Institute**, Piracicaba: Informações Agronômicas, 2007. 24.p (Boletim Técnico nº 119).