



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

JULIANA VERAS ROCHA

**INTOXICAÇÃO POR GLIFOSATO EM CRIANÇAS: UMA  
REVISÃO DA LITERATURA**

Recife – PE

2023

JULIANA VERAS ROCHA

**INTOXICAÇÃO POR GLIFOSATO EM CRIANÇAS: UMA  
REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à disciplina de TCC2 como parte dos requisitos para conclusão do Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Brandão

Recife – PE

2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Rocha, Juliana Veras.

Intoxicação por glifosato em crianças: uma revisão da literatura /  
Juliana Veras Rocha. - Recife, 2023.

48

Orientador(a): Ricardo Brandão  
(Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro  
de Ciências da Saúde, , 2023.

1. Toxicologia. 2. Intoxicação. 3. Efeitos tóxicos. 4. Glifosato. 5.  
Crianças. I. Brandão, Ricardo. (Orientação). II. Título.

610 CDD (22.ed.)

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**

**REITOR**

Prof. Dr. Alfredo Macedo Gomes

**VICE-REITOR**

Prof. Dr. Moacyr Cunha de Araújo Filho

**DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Cinthia Kalyne de Almeida Alves

**VICE-DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Daniela da Silva Feitosa

**CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Elba Lúcia Cavalcanti de Amorim

**VICE-CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Danielle Patrícia Cerqueira Macêdo

**COORDENADOR DO CURSO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Jane Sheila Higinio

**VICE-COORDENADOR DO CURSO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

Prof. Dr. Antônio Jose Alves



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA**



Aprovada em: 05/05/2023.

**BANCA EXAMINADORA**

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** RICARDO BRANDAO  
Data: 05/05/2023 11:06:08-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

**Prof. Dr. Ricardo Brandão**  
(Presidente e Orientador)  
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** JANE SHEILA HIGINO  
Data: 08/05/2023 15:22:36-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

**Profa. Dra. Jane Sheila Higino**  
(Examinador)  
Universidade Federal do Pernambuco

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** ELBA LUCIA CAVALCANTI DE AMORIM  
Data: 05/05/2023 23:21:31-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

**Profa. Dra. Elba Lúcia Cavalcanti de Amorim**  
(Examinador)  
Universidade Federal do Pernambuco

---

**Profa. Ma. Silvana Maggi**  
(Suplente)  
Universidade Federal de Pernambuco

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus pelo amor, graça e vida.

Aos meus pais e irmãos, pelo incentivo, carinho e amor ilimitado.

Ao Professor Ricardo Brandão pela excelente orientação e ensinamentos.

À professora Jane Higino pela contribuição no trabalho e por acreditar em meu potencial.

Às professoras Elba Cavalcanti e Silvana Maggi pela disponibilidade em participar da banca.

## RESUMO

O Glifosato (Gli) é o ingrediente ativo (IA) presente na formulação de diferentes herbicidas desde 1974 dos quais se destacam quatro tipos: Glifosato-isopropilamônio, Glifosato-sal de dimetilamina, Glifosato-sal de potássio e Glifosato-sal de amônio. O mesmo é um herbicida não seletivo, sistêmico, pós-emergente amplamente utilizado em todo o mundo destinado a matar ervas daninhas monocotiledôneas e dicotiledôneas devido à sua elevada eficiência. Tem aplicabilidade em agrotóxicos, mas também é destinado ao uso não ocupacional em áreas urbanas e domésticas compondo fórmula de produtos domissanitários e em jardinagem. O glifosato tem como metabólito primário o ácido aminometilfosfônico (AMPA) o qual é amplamente dosado em solos, água, plantas, alimentos e amostras biológicas. Em se tratando de humanos, os indicadores biológicos os quais determinam o Glifosato ou AMPA são dosados em amostras de urina, sangue e cabelo, de modo especial na exposição de trabalhadores para fins de monitoramento. Outro grupo que pode estar exposto ao glifosato é o das crianças. Desta forma o objetivo deste trabalho é avaliar a intoxicação por glifosato em crianças abordando toda uma estrutura de pesquisa relacionada ao assunto. Para isto, foi realizada uma revisão da literatura nos bancos de dados “*ScienceDirect*”; “*Scientific Electronic Library Online (SCIELO)*”; “*Periódicos Capes*”; “*Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)*” e “*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)*” via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), com a finalidade de aprofundar os conhecimentos acerca do tema. Os resultados obtidos demonstram que os efeitos tóxicos nas crianças não estão totalmente claros, mas efeitos renais e neurológicos podem ser observados. Os principais marcadores laboratoriais são o glifosato e o AMPA, dosados na urina de crianças. Também foi observado que a dieta pode influenciar nos marcadores laboratoriais e que em geral as crianças das zonas rurais são as mais afetadas. Concluímos que com a presença de resíduos de agrotóxicos nos alimentos e a exposição das crianças em zonas rurais aos agentes químicos, ocorreu maiores riscos de diversas patologias, porém dependendo do tempo de exposição dos indivíduos aos mesmos.

**Palavras-chave:** Glifosato. Ácido aminometilfosfônico (AMPA). Glifosato crianças. Glifosato infância. Biomonitoramento humano. Toxicocinética. Efeitos tóxicos.

## ABSTRACT

Glyphosate (Gly) is the active ingredient (AI) present in the formulation of different herbicides since 1974 of which four types stand out: Glyphosate-isopropylammonium, Glyphosate-dimethylamine salt, Glyphosate-potassium salt and Glyphosate-ammonium salt. It is a non-selective, systemic, post-emergent herbicide widely used worldwide to kill monocot and dicot weeds due to its high efficiency. It has applicability in agrochemicals, but is also intended for non-occupational use in urban and domestic areas in household formulae for household and gardening products. Glyphosate's primary metabolite is aminomethylphosphonic acid (AMPA), which is widely measured in soil, water, plants, food and biological samples. In humans, the biological indicators that determine glyphosate or AMPA are measured in urine, blood and hair samples, especially in exposed workers for monitoring purposes. Another group that may be exposed to glyphosate is children. Thus, the aim of this paper is to evaluate glyphosate intoxication in children by addressing a whole framework of research related to the subject. For this, a literature review was carried out in the databases "ScienceDirect"; "Scientific Electronic Library Online (SCIELO)"; "Periódicos Capes"; "Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)" and "Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)" via the Virtual Health Library (BVS), in order to deepen the knowledge about the subject. The results obtained show that the toxic effects in children are not entirely clear, but kidney and neurological effects can be observed. The main laboratory markers are glyphosate and AMPA, measured in the urine of children. It was also observed that diet can influence laboratory markers and that in general children in rural areas are the most affected. We conclude that with the presence of pesticide residues in food and the exposure of children in rural areas to chemical agents, there is a greater risk of various pathologies, depending on the time of exposure of individuals to them.

**Keywords:** Glyphosate. Aminomethylphosphonic acid (AMPA). Glyphosate children. Glyphosate childhood. Human biomonitoring. Toxicokinetics. Toxic effects.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Representação da Estrutura Química do Glifosato.....	13
<b>Figura 2:</b> Mecanismo de Ação do Herbicida Glifosato.....	14
<b>Figura 3:</b> Glifosato biodegradado em AMPA .....	19
<b>Figura 4:</b> Fluxograma da seleção dos artigos pesquisados.....	25

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1:</b> Resumo dos Estudos incluídos na Revisão de Literatura.....	27
<b>Quadro 2:</b> Medidas (Concentrações e Frequências de detecção), principais preditores e biomarcadores de exposição encontradas em crianças.....	31

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Gli	Glifosato
AMPA	Ácido aminometilfosfônico
IARC	Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer
IA	Ingrediente ativo
EPSPS	Enzima 5-enolpiruvil chiquimato-3-fosfato sintase
KIM-1	Molécula de lesão renal
NGAL	Lipocalina associada à gelatina neutrófila
ALB	Albumina
sCr	Creatinina de soro
pCr	Creatinina de plasma
BUN	Nitrogênio de ureia sanguínea
HB	Biomonitoramento humano
Opn	Osteopontina
Cys-C	Cistatina C

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	11
<b>2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	13
<b>2.1 IDENTIFICAÇÃO QUÍMICA E MODO DE AÇÃO DO GLIFOSATO</b> .....	13
<b>2.2 TOXICOCINÉTICA</b> .....	13
2.2.1 Absorção.....	13
2.2.2 Distribuição.....	13
2.2.3 Biotransformação .....	13
2.2.4 Excreção .....	19
<b>2.3 BIOMONITORAMENTO HUMANO</b> .....	19
<b>2.4 BIOMARCADORES DE LESÃO RENAL APÓS EXPOSIÇÃO AO GLIFOSATO</b> ..	19
<b>2.5 POTENCIAIS EFEITOS DO GLIFOSATO EM HUMANOS</b> .....	20
<b>2.6 APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA INTOXICAÇÃO AGUDA POR GLIFOSATO E GESTÃO DE DESCONTAMINAÇÃO</b> .....	22
2.6.1 Ingestão.....	22
2.6.2 Exposição dérmica.....	22
2.6.3 Inalação.....	23
2.6.4 Exposição ocular.....	23
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	24
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	25
<b>4.1 QUESTÃO DE REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	25
<b>4.2 ESTRATÉGIA DE PESQUISA</b> .....	25
4.2.1 Critérios de seleção.....	25
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	27
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	40
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	42

## 1 INTRODUÇÃO

O glifosato (gli) é o ingrediente ativo mais utilizado no mundo, tem como formulação conhecida o Roundup. Pertence ao grupo dos organofosforados e embora outros compostos pertencentes a esse grupo tenham como modo de ação inibir a enzima acetilcolinesterase (BRADBERRY et al., 2004), o glifosato age interferindo na produção de aminoácidos aromáticos essenciais através da via do chiquimato nas plantas. Por esta via o glifosato inibe a enzima 5-enolpiruvil-chiquimato-3-fosfato sintase (EPSPS) que não está presente em células de mamíferos (PEILLEX; PELLETIER, 2020).

Muitas avaliações acadêmicas e de entidades reguladoras atestaram a baixa toxicidade relativa do glifosato como um herbicida, porém as muitas controvérsias têm se confirmado em estudos mais recentes a sua toxicidade, que por sua vez iremos apresentar neste trabalho de pesquisa. A exposição, direta e indireta do ser humano a esses agentes químicos, pode gerar efeitos negativos na saúde, desde simples náuseas, vômitos, diarreia, fraqueza, desorientação, tremores musculares, até problemas crônicos como anomalias congênitas, convulsões generalizadas, podendo evoluir para coma e depressão respiratória, acidose metabólica, arritmias e etc. (MORONTE, 2017).

As vias de penetração do glifosato encontram-se, principalmente, nas vias respiratórias, dérmica e por meio da ingestão alimentar. Atualmente, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) vem alertando acerca dos riscos de ingestão e exposição abundante a essas substâncias químicas, pois quantidades acima dos limites aceitáveis podem ocasionar vários danos à saúde das crianças e que essas quantidades variam de acordo o peso, tipo e estrutura do alimento, como também o tipo utilizado, pelo qual os dados são avaliados pelo LMR (Limite Máximo Permitido). Em meados de 2003, a ANVISA criou o Programa de Análise de Resíduo de agrotóxicos (PARA), com o objetivo de promover e avaliar a qualidade dos alimentos em relação aos agrotóxicos (TEIXEIRA, 2016). Entre os anos de 2017 e 2018 o PARA liberou o relatório das amostras de alimentos, que continha 4.616 amostras de 14 alimentos de origem vegetal, sendo esses: abacaxi, alface, alho, arroz, batata-doce, beterraba, cenoura, chuchu, goiaba, laranja, manga, pimentão, tomate e uva. Conforme a análise, apenas o alho, batata doce e chuchu encontravam-se com quantidades de agrotóxicos abaixo do esperado em relação aos demais pesquisados (ANVISA, 2019).

Recentemente, o Ministério da Saúde anunciou o registro de 16 novos agrotóxicos genéricos para uso dos produtores rurais, onde 14 são de produtos químicos e 2 biológicos, divulgado por meio do Diário Oficial da União (DOU), no Ato nº 13 do Departamento de Sanidade Vegetal e Insumos Agrícolas da Secretaria de Defesa Agropecuária (BRASIL, 2020).

O aumento do número de uso do glifosato presentes nas lavouras e na mesa da população brasileira representa um risco maior de intoxicação. Quanto ao risco, os estudos mostraram que a grande parte dos agrotóxicos permitidos no Brasil são utilizados em alta escala e que são proibidos em outras partes do mundo, como também muitos agricultores utilizam bastantes produtos proibidos em suas lavouras, ocasionando danos no ecossistema e na saúde humana em geral. Sendo assim, o objetivo do referido estudo foi investigar, através da revisão integrativa, os potenciais efeitos dos agrotóxicos na saúde humana com referencial partindo das crianças, como também identificar suas características e impactos ocasionados na saúde, por meio da análise de dados presentes na literatura com o intuito de propor melhorias relacionadas com a qualidade dos alimentos, assim como na saúde das crianças expostas ao uso do glifosato, proporcionando assim alimentos seguros e aumento na qualidade de vida da população.

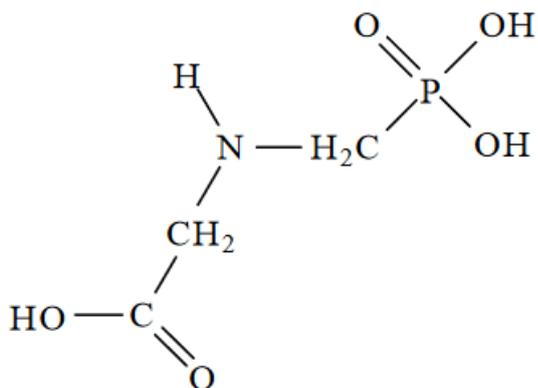
## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 IDENTIFICAÇÃO QUÍMICA E MODO DE AÇÃO DO GLIFOSATO

- Nome químico de acordo com os padrões de nomenclatura da União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC):  
Ácido 2 -(fosfometilamino)acético; N-(Fosfometil)glicina
- Sinônimos/Nomes comuns:  
Glifosato e Roundup
- Fórmula Química/Molecular (Figura 1):  
 $C_3H_8NO_5P$
- O glifosato é derivado do ácido fosfônico e da glicina;
- O glifosato é uma molécula (poliprótica) com três grupos funcionais polares (grupo amino, carboxila e fosfonato).

**Fonte:** União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC), 2021.

**Figura 1** – Representação da Estrutura Química do Glifosato



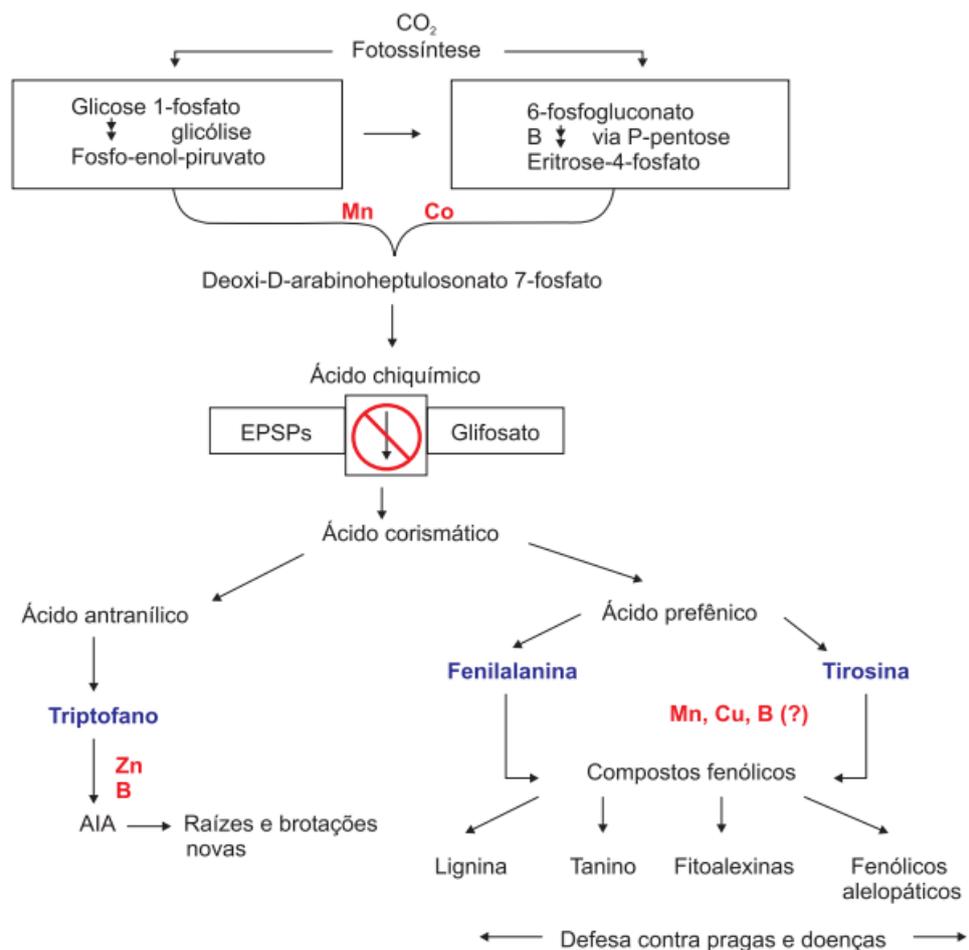
**Fonte:** PubChem, 2022.

O sítio alvo do Glifosato é inibir (através do bloqueio da via do ácido chiquímico), a enzima 5-enolpiruvil-chiquimato-3-fosfato sintase (EPSPS) responsável pela biossíntese de aminoácidos aromáticos – tirosina, triptofano e fenilalanina, presentes em plantas superiores, bactérias e fungos, ocasionando a diminuição da síntese de proteínas executoras de compostos para o crescimento das plantas. Num curto período de tempo, esse bloqueio ocasiona a morte do organismo (COSTAS-FERREIRA; DURÁN; FARO, 2022), como mostra a figura 2.

A eficácia do Glifosato como herbicida está atrelada às propriedades físico-químicas como alta solubilidade em água e baixo peso molecular aos quais auxiliam na translocação e rápida absorção através dos tecidos vegetais (ANADÓN; MARTÍNEZ-LARRAÑAGA; MARTÍNEZ; CASTELLANO; MARTÍNEZ; MARTIN; NOZAL; BERNAL, 2009).

Em animais, a via do chiquimato está ausente, e é por isso que este biocida é seletivamente mais tóxico para as plantas em comparação com animais e seres humanos (DAVOREN; SCHIESTL, 2018) e (STEINRUCKE; AMRHEIN, 1980). Já o mecanismo de toxicidade do glifosato para os seres humanos não é adequadamente retratado (LEE; CHOI; PARK; GIL; SONG; HONG, 2017).

**Figura 2** – Mecanismo de Ação do Herbicida Glifosato, que inibe especificamente a EPSP sintase na via do chiquimato.



Fonte: (PIRACICABA SP, 2007)

## 2.2 TOXICOCINÉTICA

### 2.2.1 Absorção

Através da via oral, há casos de intoxicação acidental e deliberada pela ingestão de componentes à base de glifosato, o qual é detectável com facilidade no sangue (ZOUAOUI et al., 2013). Há casos em que a depender do tipo de formulação à base de glifosato, após a ingestão, uma pode ser mais letal para os humanos que outra, por exemplo, a preparação à base de glifosato-trimesium poderia aumentar sua absorção (SORENSEN et al., 1999).

Com relação a via respiratória, devido às formulações de glifosato sal-isopropilamina apresentarem pressão de vapor muito baixa, é possível haver este tipo de inalação, porém essa via é considerada de pequena relevância (TOMLIN, 2000). A via dérmica está associada à manipulação, sobretudo de trabalhadores agrícolas que exercem a função de pulverizar as plantas. Estes indivíduos estão mais propensos a se expor, e trata-se de uma via de exposição relevante (CURWIN et al., 2007). A partir dos estudos e suas evidências científicas que correlacionam os potenciais tóxicos de glifosato na saúde humana, acima demonstrado, são notáveis as semelhanças dos sinais e sintomas ocasionados, tanto relacionado com a ingestão de alimentos contaminados, como também, a exposição as substâncias químicas presentes no mesmo. Alguns estudos não evidenciaram os efeitos ocasionados pelo glifosato, mas relataram casos de intoxicações produzidas por estes compostos em intervalos de tempo pós exposição.

Segundo Carneiro et al. (2015), os principais agrotóxicos encontrados nos alimentos de acordo com análise do PARA são pertencentes aos grupos inseticidas, fungicidas e herbicidas. Estes grupos, embora bastante utilizados, foram encontrados em quantidades acima dos limites máximos permitidos ou em culturas para as quais não são autorizados, proporcionando efeitos crônicos na saúde das crianças que podem se manifestar em meses, anos ou até décadas após a exposição aos agentes químicos. O autor ainda afirma que representam apenas uma “ponta do iceberg” e que as pessoas podem ingerir apenas um alimento e nesse conter mais de um grupo distinto para intoxicação.

O estudo de Shinohara et al. (2017), apresentou os principais fatores associados ao uso, entre estes incluíram a grande demanda de alimentos para a população e as pragas agrícolas resistentes aos venenos aplicados, promovendo assim maior utilização, contaminando tanto os alimentos como o meio ambiente e os seres humanos.

A toxicidade dessas substâncias químicas, na saúde de pessoas vulneráveis (crianças, idosos e trabalhadores) é bastante preocupante, pois, na maioria das vezes, esses grupos

possuem o sistema imunológico comprometido por causa da idade e da exposição a substâncias químicas presente no solo, ar, água e alimentos (SOUZA et al., 2017).

### **2.2.2 Distribuição**

Não há dados muito concretos sobre a distribuição de glifosato nos tecidos que compõem o sistema humano, mas a substância segue percurso através da circulação sanguínea, uma vez que o sangue é um indicador biológico e é possível aferir as concentrações deste agrotóxico (ZOUAOUI et al., 2013).

Outros estudos levantaram à possibilidade de o glifosato fazer ligação com à albumina sérica humana através das ligações de hidrogênio (presentes no glifosato entre átomos de hidrogênio e um grupo amino), entretanto, o quanto da fração de glifosato poderia se ligar à essa proteína ainda não foi totalmente quantificado (YUE et al., 2008).

### **2.2.3 Biotransformação**

A biotransformação ocorre quando a estrutura química da substância é alterada no organismo e as propriedades físico-químicas predizem a ação cinética da substância química (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2008); como o glifosato possui as características de ser altamente polar/iônico, tem a absorção baixa, sua excreção é principalmente pela via renal (BOTERO-COY; IBÁÑEZ; SANCHO; HERNÁNDEZ, 2013).

Em estudos com animais, foi verificado que o glifosato não é abrangentemente metabolizado no corpo humano, e, por causa disso, foi excretado inalterável rapidamente nas fezes, primordialmente. Já em estudos recentes em humanos, após a absorção oral, a excreção urinária de glifosato é baixa e em torno de 1% da dose recuperada, ao contrário de 20%, pois não é eficazmente metabolizado, sendo excretado na urina de modo inalterado, e o restante é excretado também inalterado pelas fezes (CONNOLLY; COGGINS; KOCH, 2020). A faixa de metabolização do glifosato em ácido aminometilfosfônico (AMPA) foi de 0,2 a 0,3%, em voluntários, e num estudo mais atual, de apenas 0,01 a 0,04% da dose total de glifosato metabolizado em AMPA (RUIZ; DUALDE; COSCOLLÀ; FERNÁNDEZ; CARBONELL; YUSÀ, 2021).

Estudos em animais mostraram que quando da ingestão deliberada do herbicida com ingrediente ativo de glifosato, quantidades pequenas de AMPA foram detectáveis no sangue e plasma, propondo que essa via de metabolização pode ocorrer em humanos. Em estudos nas linhagens de células hepáticas humanas foram evidenciados, através do tratamento com formulações de herbicidas à base de glifosato, que houve um aumento dos níveis de CYP1A2 (integra o sistema oxidase de função mista do citocromo P450, que exerce a função de metabolização de xenobióticos no organismo humano) e CYP3A4 (enzima que exerce a função de oxidar pequenas moléculas orgânicas estranhas para serem removidas do organismo) e níveis de glutathione transferase foram diminutos, sem contudo, haver precisão quanto aos efeitos serem devidos ao glifosato em si ou dos adjuvantes que compõem a formulação (IARC, 2016).

#### **2.2.4 Excreção**

A recuperação de glifosato inalterado na urina, de acordo com estudos atuais em humanos, pode ser de aproximadamente 1% da dose total, o que confronta com cálculos passados que propuseram de 20 a 30%. Outro estudo recente considerando a via de administração oral, sugeriu que a meia-vida de eliminação humana é de 9 horas, e outros pesquisadores estimaram a faixa de meia-vida humana que ficou compreendida entre 5,5 a 10 horas. Já para a AMPA, 23% da dose administrada via oral de AMPA foi excretada na urina, em estudo com voluntários (RUIZ; DUALDE; COSCOLLÀ; FERNÁNDEZ; CARBONELL; YUSÀ, 2021).

A meia-vida biológica humana bem como as taxas de excreção do glifosato, ou seja, a cinética de eliminação, é incerta e limitada, há também estudos toxicológicos em modelos animais, contudo não refletem a realidade metabólica humana. Portanto, devido a essas inconsistências, o desenvolvimento de estudos fundamentados em fisiologia, cujas informações sejam mais precisas, ajudaria muito na avaliação de exposição (CONNOLLY et al., 2019) e (FANIBAND; NORÉN; LITTORIN; LINDH, 2021).

### **2.3 BIOMONITORAMENTO HUMANO**

O biomonitoramento humano é a determinação dos agentes químicos ou biomarcadores específicos e de seus metabólitos em matrizes biológicas, como urina, sangue, tecidos, leite

materno ou cabelo, para análise e avaliação da exposição a pesticidas e o risco à saúde do indivíduo (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2008). Devido à facilidade na coleta da amostra, a urina é a matriz mais constantemente utilizada (CONNOLLY et al., 2019).

Para tanto, são necessários conhecimentos das propriedades químicas e toxicológicas das substâncias como a toxicocinética (por exemplo, meia-vida biológica no organismo humano ou taxa de excreção, quando da utilização de amostras de urina), a matriz biológica analisada e as variáveis do metabolismo entre as pessoas, para que os dados sejam interpretados precisamente (CONNOLLY et al., 2019). O biomonitoramento, desta forma, se baseia na toxicocinética dos analitos, pois os achados são relevantes para a quantificação do glifosato e AMPA, de modo a avaliar o grau da exposição ao glifosato (RUIZ; DUALDE; COSCOLLÀ; FERNÁNDEZ; CARBONELL; YUSÀ, 2021).

Todos os biomarcadores têm suas complexidades dada a variabilidade nos níveis das substâncias nas amostras, assim como também dos métodos analíticos utilizados (CONNOLLY et al., 2019). A complexidade de aferir o glifosato e o AMPA é devida também as suas características físico-químicas que são moléculas altamente polares e solúveis em água, pequenas, não voláteis e anfotéricas, somado a isso, também não possuem estruturas de ligação cromófora, portanto, devido a esses aspectos, a determinação de ambos se torna uma atividade difícil (ZHANG; ROSE; VAN ZWIETEN, 2019).

Para efeito da detecção e quantificação, há muitos métodos destinados a mensurar o glifosato e seu principal metabólito – AMPA, contudo, há questões inconvenientes pois o glifosato tem alta polaridade, baixa solubilidade e problemas de evaporação, devido à ausência ou indisponibilidade de grupos cromóforos e fluoróforos em sua molécula. Para contornar esses vieses, a derivatização foi implementada como etapa preparatória complementar regularmente necessária nas análises dos analitos, Gli e AMPA. De modo geral, os métodos analíticos mais utilizados são: cromatografia gasosa com espectrometria de massa (GC-MS/MS), cromatografia iônica (IC), cromatografia líquida com espectrometria de massa em tandem (LC-MS/MS), cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massa em tandem (HPLC-MS/MS), ensaio imunoenzimático (ELISA), técnicas espectrofotométricas e uso de nanossensores (IARC, 2016) e (SINGH; KUMAR; DATTA; WANI; DHANJAL; ROMERO; SINGH, 2020).

O metabólito principal do glifosato, como descrito anteriormente, é o AMPA, que em condições biológicas, sua principal biodegradação microbiológica ocorre no solo e se acumula nele (JACOB et al., 1988), como mostra a figura 3. Então, além do biomarcador principal ser analisado, a AMPA é outra matriz potencial de toxicidade, cujo perfil toxicológico é análogo



associada à gelatina neutrófila (NGAL) e osteopontina (Opn) que são destinadas para fins de detecção sensível e precoce de lesão renal aguda e perda de função (WUNNAPUK et al., 2014).

## **2.5 POTENCIAIS EFEITOS DO GLIFOSATO EM HUMANOS**

É uma questão que continua sem desfecho. Estudos epidemiológicos em humanos demonstraram uma correlação importante entre o mieloma múltiplo e o linfoma de células B, bem como linfoma de não-Hodgkin com exposição de pesticidas à base de glifosato. Motivos que justificam essas associações são explicados pelos mecanismos estudados, um desses infere que o glifosato é análogo da glicina (aminoácido) que é importante para que ocorra o desenvolvimento de linhagens tumorais, em contrapartida, outro mecanismo prova o contrário quanto aos malefícios do glifosato e AMPA, sugerindo que os mesmos poderiam agir inibindo o crescimento de apenas parte de células cancerígenas. Assim, este último poderia ser promissor nas pesquisas de medicamentos quimioterápicos. Desta forma, os resultados são conflitantes em relação ao glifosato atuar como o fator de risco para potencial promoção tumoral (PEILLEX; PELLETIER, 2020).

Estudos independentes mais extensos sobre o glifosato, mostram evidências dos efeitos adversos de herbicidas contendo glifosato em pessoas vivendo em áreas onde são muito usados. Trabalhadores agrícolas que lidam com compostos relataram problemas durante a gravidez; mulheres expostas durante a gravidez mostraram um aumento na porcentagem de filhos com malformações congênitas, incluindo microcefalia, anencefalia e malformações cranianas (KUMAR; SHARMA apud BONFÁ, 2019). São produtos químicos persistentes amplamente utilizado em produtos de consumos de cuidados pessoais. Entretanto, mulheres grávidas expostas a esses agentes, ainda que sendo em pequena porcentagem, podem ter uma baixa teratogenicidade sobre o embrião ou feto (GORE et al, 2015).

Vários estudos transversais levantaram preocupações de uma possível associação entre exposição a esses produtos químicos a hipertensão em gestantes adultas (WAREMBOURG et al., 2019). Esses problemas são consideráveis para as mães, mas é ainda mais importante para bebês e crianças. Essas duas categorias mostram uma taxa metabólica rápida em comparação ao estágio adulto com a consequência de diferentes habilidades de fazer ativação, desintoxicação e excreção de espécies (MEEKER, 2012).

Os recém-nascidos são ainda mais diferentes quando falamos sobre seres humanos, anatomicamente e fisiologicamente, do que os adultos. Esse nicho da população, exibe a maior sensibilidade aos agrotóxicos: dados bem-sucedidos sugerem que uma das causas da malformação congênita (MC) pode estar relacionada a exposição de ambos ou de um dos genitores aos agrotóxicos, levando ao aumento do risco de teratogenicidade e suscetibilidade no desenvolvimento fetal. A MC representa a segunda principal causa de mortalidade infantil e pós-neonatal no Brasil. Devido à falta de conhecimento sobre o potencial tóxico do mesmo, favorece a invisibilidade desse importante problema de saúde pública (SILVA; PACHECO, 2019).

Uma pesquisa realizada em comunidades escolares rurais revela o interesse em desenvolver projetos para reduzir a exposição a pesticidas, demonstrando os diversos danos a nível mundial, em prol de mudança na qualidade de vida e saúde das crianças em especial devido às consequências estarem associadas à idade e em crianças os danos serem severos, como citado no estudo que 20% das crianças nascidas expostas a agrotóxicos apresentavam malformações congênitas. Mas como forma preventiva na comunidade em geral, pois a exposição afeta a todos, assim desenvolvendo projetos para viver livre da poluição ambiental utilizando o princípio da precaução, e dando direito igualitário a viver em um ambiente limpo e saudável (QUEZADA, 2019).

No sistema nervoso humano, o glifosato pode causar distúrbios de curto ou longo prazo, pois pesquisas mostraram que o mesmo pode atravessar a barreira hematoencefálica (BHE), como demonstrado através de casos de intoxicações agudas com alterações neurológicas. Portanto, em caso de envenenamento agudo podem desenvolver doenças neurológicas (PEILLEX; PELLETIER, 2020).

A exposição ao glifosato está vinculada ao desenvolvimento de doenças inflamatórias, segundo relatos de alguns estudos. Após a exposição ao glifosato, uma mulher foi acometida por pneumonia eosinofílica duas vezes, por exemplo. Outro estudo, após a inalação crônica de formulações à base de glifosato, as investigações sugeriram que a longo prazo, essa exposição poderia ter como desfecho alguns tipos de inflamação das vias aéreas. Portanto, dados como esses podem efetivar no desenvolvimento, sejam agudas ou crônicas, de síndromes inflamatórias (PEILLEX; PELLETIER, 2020).

Os potenciais efeitos sobre a saúde humana nem sempre aparecem imediatamente após a exposição, mas podem levar dias, meses ou anos depois para fazê-los. E os dados analisados mostram que a exposição produz vários tipos de efeitos nos sistemas, como cardiovascular, cerebral, reprodutivo, digestivo, endócrino, celular, sequelas mantidas ao longo do tempo e até

carcinogenicidade. Os estudos se fundamentam em observações de sinais e sintomas clínicos em indivíduos expostos a pesticidas intencionalmente ou acidentalmente, assim como também com base de estudos in vitro com linhagens celulares humanas (COSTAS-FERREIRA; DURÁN; FARO, 2022).

## **2.6 APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA INTOXICAÇÃO AGUDA POR GLIFOSATO E GESTÃO DE DESCONTAMINAÇÃO**

### **2.6.1 Ingestão**

Após a ingestão de pequenas quantidades, na maioria das vezes acidental, poderão ocorrer sintomas gastrointestinais, leves e transitórias, comuns como náuseas, vômitos e diarreia, podendo também provocar hipersalivação, queimaduras na boca e garganta. Quando da ingestão deliberada, por vezes em quantidade maior, poderão ocorrer sequelas sistêmicas graves, como efeitos corrosivos gastrointestinais, como boca, garganta, disfagia e dor epigástrica, assim como também lesões nas mucosas gástrica e esofágica. O sistema cardiovascular também poderá ser afetado, pois a exposição por Gli poderá conduzir ao choque cardiogênico, quando da depressão do miocárdio. Outra ocorrência sistêmica grave é o da insuficiência ventilatória, pois poderá ser devida à aspiração pulmonar ou por causa do edema no pulmão não cardiogênico. Outros sistemas que poderão ser afetados são os renais e os hepáticos (BRADBERRY et al., 2004).

A gestão de descontaminação consiste em não realizar nenhum procedimento quando da ingestão de baixa concentração ou diluída e quando a ingestão for maior a lavagem gástrica é recomendada (BRADBERRY et al., 2004).

### **2.6.2 Exposição dérmica**

Poderá causar irritação e dermatite de contato, não somente devido ao glifosato, mas pelos componentes adjuvantes da formulação. Quando ocorre manipulação do rosto com as mãos contaminadas, poderá causar inchaço, edema ao redor dos olhos ou parestesia, reportados

em estudos, já as queimaduras graves da pele são raras. Uma vez que a absorção dérmica é baixa, não ocorre manifestações sistêmicas (BRADBERRY et al., 2004).

A gestão de descontaminação da pele é retirar a vestimenta contaminada e lavagem com sabão e água como suporte de apoio, e em casos de lesões graves tratar como queimaduras químicas (BRADBERRY et al., 2004).

### **2.6.3 Inalação**

É a menor via de exposição, poderá causar irritação e formigamento da garganta, paladar desagradável na boca e desconforto nasal ou oral, devido ao aerossol formado (BRADBERRY et al., 2004).

A gestão de descontaminação é remover a exposição e tratar sintomas e dar suporte de apoio (BRADBERRY et al., 2004).

### **2.6.4 Exposição ocular**

Poderá ocasionar conjuntivite e lesão superficial da córnea, quando esta não tiver sido manejada a tempo (BRADBERRY et al., 2004).

A gestão da descontaminação é feita por irrigação, como lavagem dos olhos com água ou soro fisiológico (BRADBERRY et al., 2004).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

- Avaliar através da Revisão de Literatura a intoxicação por glifosato em crianças.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Pesquisar de que forma as crianças podem estar expostas ao glifosato;
- Identificar qual a principal amostra biológica utilizada na avaliação laboratorial de crianças expostas ao glifosato;
- Evidenciar se a dieta pode interferir nos marcadores laboratoriais utilizados;
- Investigar quais os principais efeitos tóxicos que podem ser ocasionados em crianças expostas ao glifosato e ao meio em que vivem.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 QUESTÃO DE REVISÃO DE LITERATURA

Quais os principais efeitos tóxicos do glifosato em crianças?

Há dados consistentes de intoxicação por glifosato em crianças?

### 4.2 ESTRATÉGIA DE PESQUISA

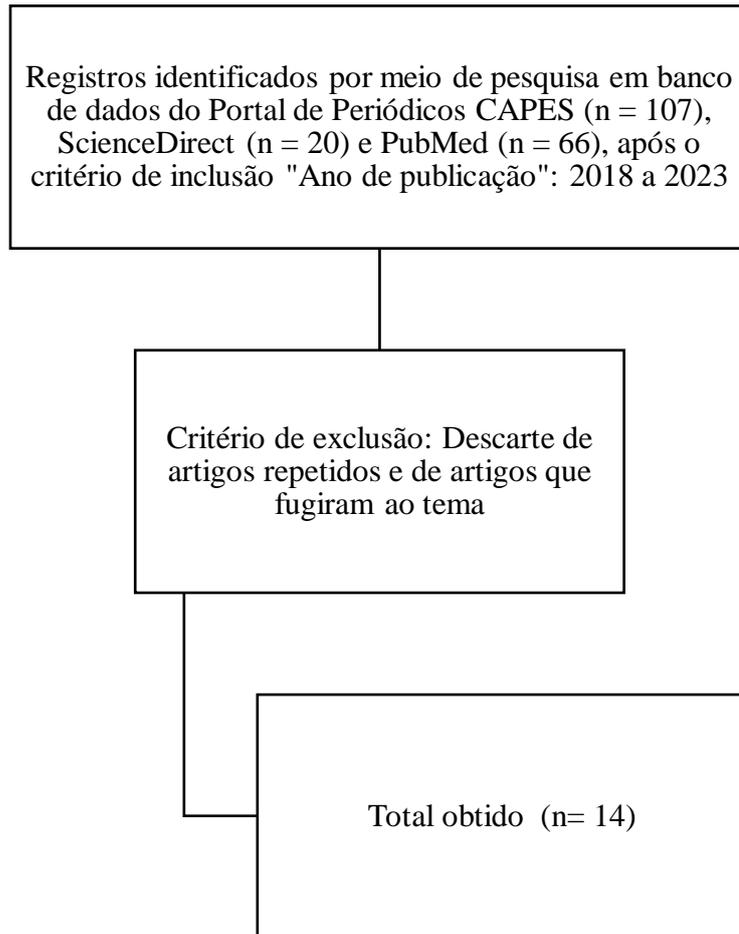
A literatura integrativa foi criada para identificar artigos publicados sobre a associação de exposição do glifosato em crianças. As buscas eletrônicas foram realizadas nos bancos de dados “Portal de Periódicos CAPES”, “PubMed” e “ScienceDirect”, no período de data de publicação iniciado em 2018 até 2023.

Os seguintes descritores foram empregados: “Glyphosate children”, “Glyphosate infants”, “Glyphosate childhood”. Para a elaboração da pergunta norteadora utilizou-se o modelo “PICO”, que consiste em determinar a População do estudo da qual se refere à criança, o Interesse que diz respeito ao glifosato, a Comparação que não se aplica e por fim, Desfecho/Outcome que versa sobre verificar os efeitos tóxicos.

#### 4.2.1 Critérios de Seleção

Com base nos critérios de inclusão e exclusão, os estudos foram incluídos apenas se tratasse da exposição do glifosato em crianças e fossem dos últimos cinco anos, de 2018 a 2023. As referências duplicadas foram excluídas, bem como artigos cuja temática proposta não se referira ao tema, por exemplo estudos em ratos, em gestantes e análise genômica de presença de genes que conferem resistência ao pesticida. Como mostra a figura 4 abaixo:

**Figura 4** – Fluxograma da seleção dos artigos pesquisados



**Fonte:** a autora, 2022.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Seguem abaixo o quadro 1 com o resumo dos artigos selecionados e o quadro 2 com algumas descrições relacionadas ao estudo analítico e respectivos autores como referência para o devido estudo:

**Quadro 1 – Resumo dos Estudos incluídos na Revisão de Literatura**

Título	Autores e ano	Objetivos	Principais descobertas
Urinary Pesticide Levels in Children and Adolescents Residing in Two Agricultural Communities in Mexico	Sierra-Diaz et al., 2019	Determinar a concentração e frequência de detecção de pesticidas em crianças e adolescentes e contrastar resultados obtidos entre duas comunidades agrícolas	Frequência de detecção (Água Caliente = 72,91% de 140; (Ahuacapán = 100% de 89). Resultado positivo para o Gli em mais de 70% dos menores analisados. Concentrações mínimas e máximas 0,002 ng/mL e 2,63 ng/mL, respectivamente
Glyphosate: exposures and kidney injury biomarkers in infants and young children	Transade et al., 2020	Avaliar potenciais associações entre níveis urinários de Gli e biomarcadores de lesão renal em crianças e medir níveis urinários de Gli em três fases do desenvolvimento infantil	Glifosato detectado em 11,1% do total de 103 indivíduos analisados, destes com maior frequência em recém-nascidos que configuram 30%, seguidos de 12,5% das crianças em idade escolar e 7,6% para as crianças pequenas. Concentração média de Gli urinária = 0,278 µg/mL e variação de min. e máx. de 0,105-2,125 µg/mL
Seasonal Glyphosate and AMPA levels in urine of children and adolescents living in rural regions of Northeastern Slovenia	Stajnko et al., 2020	Determinar o efeito da aplicação sazonal de Gli sobre os níveis urinários de Gli e AMPA em crianças e adolescentes, bem como determinar potenciais determinantes relevantes da exposição e investigar a co-exposição com elementos químicos	Tanto as crianças quanto os adolescentes foram expostos a níveis baixos de glifosato e AMPA, com mediana e média geométrica $\leq$ LOQ. Na estação do inverno (total de 246) as frequências de detecção foram de 27% e 50% para Gli e AMPA, respectivamente; na estação do final da primavera/início do verão (total de 225) as frequências de detecção foram de 22% e 56% para Gli e AMPA, respectivamente. As crianças apresentaram maior exposição em relação aos adolescentes. Foram encontrados correlação entre os elementos As, Pb, Cu,

			Zn e Co e níveis de Gli e AMPA, estes com $\geq$ LOQ
Organic diet intervention significantly reduces urinary glyphosate levels in U.S. children and adults	Fagan et al., 2020	Pesquisar níveis de glifosato e seu metabólito AMPA em amostras de urina de adultos e crianças nos EUA, e investigar a implicação desses níveis frente a uma dieta orgânica	Em seis dias de dieta orgânica, obteve-se uma diminuição de 70,93% e 76,71% dos níveis médios de Gli e AMPA, respectivamente. Nas crianças em destaque, as reduções foram de 70,85% e 69,85% dos níveis médios de Gli e AMPA, respectivamente. Em crianças, a concentração média na fase da dieta convencional foi de 1,03 ng/mL e com máx. de 6,22 ng/mL, enquanto na fase orgânica a concentração média foi de 0,25 ng/mL e máx. de 2,80 ng/mL
Update on human exposure to Glyphosate, with a complete review of exposure in children	Gillezeau et al., 2020	Revisão da literatura sobre os níveis de exposição ao glifosato em crianças e atualização da literatura a respeito dos níveis de Gli em exposição ocupacional	Em crianças especificamente, as concentrações mínimas e máximas de Gli foram de 0,28 $\mu$ g/L e 2,5 $\mu$ g/L, respectivamente. No estudo dos EUA, o nível médio de Gli foi de 0,28 $\mu$ g/L; no México, o nível médio de Gli em Água Caliente foi de 0,363 $\mu$ g/L e em Ahuacapán foi de 0,606 $\mu$ g/L; outro estudo nos EUA, a faixa de concentração de Gli foi de 0,10-9,4 $\mu$ g/L para crianças não agrícolas e de 0,022-18 $\mu$ g/L para crianças grávidas e níveis de exposição das crianças superaram a dos adultos pais; no estudo da Dinamarca, a concentração média aritmética de Gli foi de 1,96 $\mu$ g/L
Glyphosate and aminomethylphosphonic acid (AMPA) in urine of children and adolescents in Germany – Human biomonitoring results of the German Environmental Survey 2014–2017 (GerES V)	Lemke et al., 2021	Determinar as concentrações de Glifosato e AMPA, e relacionar essas concentrações com fatores que podem interferir na exposição, a saber, sociodemográficos, ambiente residencial e hábitos alimentares	Gli e AMPA foram detectados em 52% (total de 1118) e 46% (total de 990), respectivamente. As concentrações médias geométricas obtidas foram de 0,107 $\mu$ g/L para Gli e 0,100 $\mu$ g/L para AMPA. As crianças de 11 a 13 anos apresentaram maior exposição de Gli e AMPA e as de 14 a 17 anos, as menores exposição

Seasonal Urinary Levels of Glyphosate in Children From Agricultural Communities	Lozano-Kasten et al., 2021	Medir níveis urinários de glifosato em crianças e verificar a associação desses níveis com fatores determinantes da exposição, idade e estação do ano (nível de exposição envolvido ou não com atividades agrícolas)	Foi detectado níveis de Gli em 100% do total de 95 crianças; crianças foram expostas em todos os períodos de amostragem do ano (baixa e altas atividades agrícolas e período extra sem contato direto ao Gli), mas de modo especial, na alta estação do uso de pesticidas os valores foram maiores, os níveis médios de Gli foram de 3,2 ng/mL e na baixa estação, os níveis médios de Gli foram de 0,37 ng/mL. A média da idade configurou em participação indireta à atividade agrícola
Urine biomonitoring of glyphosate in children: Exposure and risk assessment	Ferreira et al., 2021	Medir níveis de Glifosato em amostras de urinas de crianças e conhecer os potenciais determinantes da exposição	De um total de 41 amostras 95,1 %, ou seja, 39, o glifosato foi detectado. As concentrações médias foram de 1,77 µg/L e máx. de 4,35 µg/L. Considerando a faixa etária de 2 a 13 anos, a de 7 a 9 anos foi a que apresentou maiores níveis de exposição ao Gli. As crianças do sexo feminino tiveram níveis de exposição maiores que as do sexo masculino. Níveis de exposição ao Gli aumentou com a idade. Maiores níveis de Gli foram verificadas em crianças residentes de proximidades de áreas agrícolas, em até 1 km. Quanto maior o nível educacional dos pais, menores a exposição ao Gli. E por fim, níveis maiores de Gli em crianças cujos pais referiram uso de agrotóxicos em comparação aos que não relataram o uso

<p>Identification of pesticides exposure biomarkers for residents living close to vineyards in France</p>	<p>Dereumeaux et al., 2021</p>	<p>Determinar níveis de exposição ao Gli e a AMPA urinários e de outros pesticidas em moradores, adultos e crianças, que vivem nas proximidades de vinhedos (a 500 metros) e investigar outros potenciais determinantes que possam afetar a exposição</p>	<p>Do total de 61 crianças, em 88% foi detectado AMPA, com concentração média geométrica de 0,15 µg/L. A frequência de detecção não mostrou diferença entre as crianças residentes que viviam perto ou não de vinhedos. A exposição a AMPA foi menor em crianças cujos pais não usavam agrotóxicos em ambiente ocupacional. As atividades relacionadas à exposição ambiental, como por exemplos, tempo de lazer ao ar livre e ventilação da residência, fizeram com que os níveis de pesticidas fossem relacionados</p>
<p>Glyphosate and AMPA in Human Urine of HBM4EU Aligned Studies: Part A Children</p>	<p>Buekers et al., 2022</p>	<p>Investigar dados coletados do Programa HBM4EU (Biomonitoramento sobre a exposição interna na Europa) de cinco países europeus, Bélgica, França, Alemanha, Eslovênia e Chipre sobre a exposição de crianças ao Gli e a AMPA</p>	<p>Não houve associação entre fatores determinantes da exposição e biomarcadores da exposição urinária. Concentrações medianas de Gli ≤LOQ (0,1 µg/L); maior exposição a Gli e AMPA ocorreu em Chipre</p>
<p>Temporal trend and cross-sectional characterization of urinary concentrations of glyphosate in Japanese children from 2006 to 2015</p>	<p>Nomura et al., 2022</p>	<p>Investigar as diferenças sazonais, de gênero e a tendência temporal nas concentrações urinárias de glifosato em crianças e pesquisar a co-exposição de glifosato a outros biomarcadores de exposição a inseticidas</p>	<p>Concentrações de glifosato detectáveis em 41% do total de 234 crianças; concentração máxima obtida de 1,33 µg/L. Com relação à tendência temporal, as concentrações urinárias aumentaram com o decorrer dos anos: em 2006 a frequência de detecção foi de 18%, em 2011 de 30% e 2015 de 50%</p>
<p>Exposure of children to Glyphosate in Morocco: Urinary levels and predictors of exposure.</p>	<p>Berni et al., 2022</p>	<p>Determinar concentrações urinárias de glifosato e AMPA, descobrir os preditores principais e avaliar o risco à saúde</p>	<p>Gli – taxa de detecção = 73%, concentração média = 0,97 µg/L e concentração máx. = 2,71 µg/L; AMPA – taxa de detecção = 75%, concentração média = 0,79 µg/L e concentração máx. = 2,9 µg/L; maiores concentrações urinárias de Gli (média de 4,05 µg/L) e AMPA (média de 2,24 µg/L) em crianças de 3-5 anos do que as de 6-12 anos; maiores concentrações urinárias a mais de Gli e AMPA, 14,91 µg/L e 2,35 µg/L, respectivamente, em crianças residentes próximas de</p>

			campos de pulverização de agrotóxicos, se comparadas às crianças que vivem em cidades urbanas; em relação à fonte de água, a aberta a concentração de AMPA foi maior do que fonte de água fechada
Oxidative stress of Glyphosate, AMPA e metabolites of pyrethroids and Chlorpyrifos pesticides among primary school children in Cyprus	Makris et al., 2022	Medir níveis urinários de Gli e AMPA e examinar a associação entre os biomarcadores de pesticidas urinários e os biomarcadores de estresse oxidativo e identificar potenciais determinantes da exposição a pesticidas	AMPA teve associação positiva com o biomarcador de dano oxidativo do DNA, 8-OHdG, no entanto não com Gli
Quantifiable urine Glyphosate levels detected in 99% of the French population, with higher value in men, in younger people, and in farmers	Grau et al., 2022	Analisar níveis urinários de Gli e investigar associações desses com estação do ano, estilo de vida, características biológicas, hábitos alimentares e exposição ocupacional que são potenciais determinantes da exposição na população francesa geral	Do total de 6795 o Gli foi detectado em 99,8% (em 6781). A concentração média de 1,19 ng/mL. Os níveis mais elevados de exposição ao glifosato foram observados em crianças (<16 anos), estas com concentração média de 2,05 ng/mL, sendo observada uma diminuição à medida que a idade aumenta. Os níveis de Gli foram maiores na estação da primavera-verão, com concentração média de 1,40 ng/mL do que na estação outono-inverno, 1,05 ng/mL

**Fonte:** a autora, 2022.

**Quadro 2** – Medidas (Concentrações e Frequências de detecção), principais preditores e biomarcadores de exposição encontrados em crianças

Biomarcador de exposição	Faixa etária	Total de crianças (tamanho da amostra)	Potenciais Determinantes de exposição (Preditores)	Frequência (Taxa) de detecção (% acima de LOD/LOQ)	Concentrações – médias, mínimas e máximas de Gli e/ou AMPA	Autores/ País

Glifosato urinário	3-6 anos	234	Tendência temporal, Diferenças sazonais e de gênero e biomarcadores de exposição a outros pesticidas (Co-exposição)	41% do total de 234 crianças; frequência de detecção de Gli urinário ao longo dos anos: 2006 (18%), 2011 (30%) e 2015 (50%); frequência de detecção nas estações inverno e verão, 55% e 60%, respectivamente	O percentil 75 de 0,20 µg/L e concentração máx. de 1,33 µg/L	Nomura et al. (2022) / Japão
Glifosato urinário	< 15 anos (5-15 anos; 5-13 anos)	281 (192 Agua Caliente e 89 Ahuacapán)	Não investigado	Água Caliente: 140(192) – 72,91%;  Ahuacapán: 89(89) – 100%	Faixa de concentração: 0,002 µg/L (min.) - 2,63 µg/L (máx.);  Concentrações médias de Gli = 0,363 µg/L (Água Caliente) e 0,61 µg/L (Ahuacapán)	Sierra-Diaz et al. (2019) / México
Glifosato e AMPA urinários	3-12 anos	48	Fatores sociodemográficos e socioeconômicos, exposição a herbicidas (autorrelatado) e fatores dietéticos	73% Gli e 75% AMPA	Concentrações médias (Gli = 0,97 µg/L; AMPA = 0,79 µg/L) e máx. (Gli = 2,71 µg/L; AMPA = 2,9 µg/L)	Berni et al. (2022) / Marrocos
Glifosato e AMPA urinários	7-10 anos (crianças) e 12-15 anos (adolescentes)	246 (149 crianças e 97 adolescentes) (Amostragem 246: inverno; 225: final da primavera/início do verão)	Sazonalidade, idade, sexo, IMC, exposição dietética, uso de herbicidas em ambientes de residência, co-exposição com elementos químicos e biomarcadores de lesão renal	Dados de crianças (7-10 anos)  Coleta das amostras nas Estações: Inverno Gli = 27% (40 de 149) e AMPA = 50%; Final da primavera/início do verão Gli = 22% (33/149) e AMPA = 56%	Níveis médios inferior ou no limite de quantificação: <LOQ (Gli); 0,1 µg/L (AMPA), ou seja, exposição muito baixa a Gli e AMPA	Stajnko et al. (2020) / Eslovênia
AMPA urinário	6-17 anos	121 (60 adultos e 61 crianças)	Ambiente de residência (residir próximo a vinhedo)	88% AMPA do total de 61 crianças	Concentração média geométrica de AMPA = 0,15 µg/L	Dereumeaux et al. (2021) / França

Glifosato e AMPA urinários	10 e 11 anos	177	Características sociodemográficas (Idade, sexo, IMC e escolaridade dos pais) e Biomarcadores de estresse oxidativo	Não relatado	Níveis medianos (Mediana) para Gli = <LOQ e AMPA = 0,18 µg/L	Makris et al. (2022) / Chipre
Glifosato e AMPA urinários	3-17 anos	3-5 anos (358); 6-10 anos (709); 11-13 anos (438); 14-17 anos (640)	Fatores sociodemográficos e dietéticos e ambiente residencial	Do total de 2144, Gli: 52% e AMPA: 46%  3-5 anos: 51%; 6-10 anos: 54%; 11-13 anos: 58%; 14-17: 46%	Média geométrica (Gli = 0,107 µg/L e AMPA = 0,100 µg/L); Média aritmética (Gli = 0,164 µg/L e AMPA = 0,161 µg/L)	Lemke et al. (2021) / Alemanha
Glifosato urinário	<30 dias, 10-19 meses e 3-8 anos	Recém-nascidos (10), bebês (66) e crianças (32) Total = 108	Idade, sexo e escolaridade materna	Deteção de 12/108 (11%);  Frequência de deteção recém-nascidos (<30 dias): 3/10 (30%); bebês lactentes (10-19 meses): 8/66 (12,5%) e crianças pequenas (3-8 anos): 2/32 (7,6%)	Concentrações médias de Gli = 0,278 µg/mL;  Variação da concentração (ou faixa de contaminação ou faixa de valores detectáveis) = 0,105-2,125 µg/mL	Trasande et al. (2019) / EUA
Glifosato urinário	6-16 anos e 3-6 anos (amostragem extra)	95 crianças	Idade e estação do ano	100% das amostras detectaram Gli	Níveis médios em ng/mL = 0,3 (Out – baixa temporada de uso de agrotóxicos) e 3,28 (Mai – alta temporada de uso)	Lozano-Kasten et al. (2021) / México
Glifosato urinário	2-13 anos (categorias etárias: <3 anos; 4-6 anos; 7-9 anos; 10-13 anos)	41	Idade, sexo, ambiente residencial (viver nas proximidades de campos agrícolas), uso de agrotóxicos e fatores dietéticos	95,12% (39 do total de 41)	Concentração média = 1,77 µg/L;  Concentração máx. = 4,35 µg/L;  Intervalo de concentração 0,87-4,35 µg/L	Ferreira et al. (2021) / Portugal
Glifosato urinário	< 16 anos (crianças); 16-39; 40-49; 50-59; 60-69;	6795 (271 crianças)	Exposição ocupacional, exposição dietética, estilo de vida, estações do ano	Gli detectado em 99,8 % da população	Nível médio de Gli 1,19 ng/mL ±0,84; e 2,05 ng/mL ± 1,29 para < 15 anos	Grau et al. (2022) / França

	70-79; >79 anos		e características sociodemográficas			
Glifosato e AMPA urinários	9 crianças (4-15 anos) e adultos (36-52 anos)	16 pessoas (crianças e adultos) e 158 amostras	Fatores dietéticos	Gli e AMPA detectados em 93,7% e 96,9% das amostras, respectivamente. Para crianças redução dos níveis médios de Gli e AMPA 70,85 e 69,85%, respectivamente	Níveis de Gli intervalo de não detectado a 6,22 ng/mL e para AMPA de não detectado a 1,96 ng/mL	Fagan et al. (2020) / EUA

Fonte: a autora, 2022.

## 5.1 Determinantes da exposição que influenciam nos níveis de Glifosato e/ou AMPA

O uso de questionários/entrevistas é uma ferramenta de pesquisa/medida para investigar e caracterizar os possíveis fatores determinantes que influenciam a exposição ao Gli e/ou a AMPA. As concentrações urinárias de Gli e/ou AMPA são, portanto, analisadas em relação às características sociodemográficas, socioeconômicas, do ambiente residencial, do estilo de vida e das estações do ano, uso de herbicidas, exposição ocupacional, tendência temporal e exposição dietética. Além desses preditores à exposição, foram analisadas outras variáveis como biomarcadores de exposição e elementos químicos (co-exposição), biomarcadores de lesão renal e biomarcadores de estresse oxidativo cujas correlações podem ou não alterar os níveis de Gli e/ou AMPA nas amostras em crianças.

### 5.1.1 A idade

A idade é um fator determinante de exposição pois os níveis de Gli diferem especificamente quanto aos estágios do desenvolvimento. E de modo geral, as concentrações de Gli e/ou AMPA estão associadas à idade de modo inverso, ou seja, o aumento da idade tem como desfecho o decréscimo das concentrações. Quando analisamos a população pediátrica entre si, a tendência é a fase mais imatura ser a mais exposta (susceptível), já quando comparamos crianças com adolescentes e adultos, esses dois últimos apresentam uma concentração média menor do que os infantes. Contudo, de acordo com Gillezeau et al. (2020), as crianças tiveram menores exposições quando comparadas aos adultos cuja exposição seja de fonte ocupacional ou ambiental.

As crianças de 3 a 5 anos apresentaram concentrações urinárias de glifosato e AMPA maiores que as de 6 a 12 anos de acordo com Berni et al. (2022). Fato esse que corrobora com o estudo de Stajniko et al. (2020), em que as crianças de 7 a 10 anos tenderam a apresentar níveis de exposição maiores que dos adolescentes, de 12 a 15 anos. Assim como também Lemke et al. (2021) mostraram que, a faixa etária que ocorreu maior exposição interna de glifosato e AMPA foi a de 11 a 13 anos (frequência de 58%) e menor em adolescentes de 14 a 17 anos (46%). Nos resultados obtidos por Grau et al. (2022), a população pediátrica/jovem (<15 anos) apresentou maiores níveis de Gli, 2,05 ng/mL, do que o restante da população geral, 1,19 ng/mL. No estudo de Trasande et al. (2020), foi avaliado os níveis urinários de Gli em diferentes fases do desenvolvimento infantil, a saber, recém-nascidos (<30 dias), bebês/lactentes (10-19 meses) e crianças pequenas (3-8 anos), para investigar em qual dessas fases ocorre maiores níveis de exposição. Os neonatos foram os que apresentaram maior frequência de detecção (30%), seguidos das crianças em idade escolar (12,5%) e bebês (7,6%). Em contraste com os resultados padronizados dos estudos mencionados, as concentrações médias (níveis médios) de Gli urinário de modo geral aumentou com a idade, sendo a faixa etária de 7 a 9 anos a de maior concentração, 2,1 µg/L, segundo Ferreira et al. (2021).

### **5.1.2 Diferenças de Gênero (sexo)**

De modo geral, não foram observadas diferenças de sexo na exposição das crianças, uma vez que o funcionamento hormonal não é tão diferente. Contudo, Ferreira et al. (2019) verificaram que os valores médios e máximos foram maiores no gênero feminino em comparação com o gênero masculino, 2,00 µg/L vs. 1,56 µg/L e 4,35 µg/L versus 3,18 µg/L, respectivamente.

### **5.1.3 Fatores dietéticos**

Foram analisadas informações sobre frequência de consumo alimentar, consumo de alimentos produzidos na área da residência e consumo (acesso a) de alimentos orgânicos ou não, a fim de verificar possível associação entre níveis de Gli e/ou AMPA urinário e hábitos alimentares.

O estudo de Ferreira et al. (2021) revelou que as concentrações urinárias de Gli foram maiores na urina das crianças cujo consumo era oriundo da produção alimentar própria, tendo

valor médio de 2,72 µg/L. Entre os indivíduos que relataram maiores frequências de consumo de nozes e arroz integral, os níveis de Gli e AMPA urinários foram maiores, segundo Stajnko et al. (2020), sendo observadas essas diferenças nas concentrações no período de amostragem da estação primavera/verão, contudo não houve discriminação entre adolescentes e crianças. E por fim, Fagan et al. (2020) verificaram a associação entre consumo de alimentos orgânicos e níveis de exposição ao Gli e AMPA. A substituição da dieta convencional por orgânica, reduziu os níveis urinários de Gli e AMPA para crianças em 70,85% e 69,85%, respectivamente, houve, então, uma diminuição estatisticamente significativa nos níveis. Em termos comparativos, os níveis médios de Gli para crianças, na fase da dita convencional, foi 1,03 ng/mL (máx. de 6,22 ng/mL) e na fase orgânica, foi de 0,25 ng/mL (máx. de 2,80 ng/mL).

#### **5.1.4 Ambiente residencial: influência da proximidade de áreas agrícolas, vinhedos, acesso a espaços verdes (quintal, jardim) – locais onde comumente ocorre aplicação de pesticidas**

De modo geral, as crianças que residem nas proximidades às áreas agrícolas – onde ocorre maior pulverização de pesticidas apresentaram maiores níveis de exposição ao Gli. Pode-se verificar no estudo de Ferreira et al. (2021) que, das 39 amostras positivas, as crianças que residiam em até 1 km de distância ao campo agrícola apresentaram maior nível médio de Gli urinário, 2,0 µg/L, em contraste às distâncias de até 5 km e 10 km ao campo, 1,58 µg/L e 1,57 µg/L, respectivamente.

Berni et al. (2022) verificaram que crianças residentes próximas às áreas agrícolas, no caso, há uma distância menor que 50 metros, foram mais propensas a ter maior exposição ao glifosato e a AMPA do que as que habitam distantes como em áreas urbanas. Ou seja, as primeiras apresentaram 14,91 µg/L e 2,35 µg/L a mais de Gli e AMPA, respectivamente, do que as segundas.

Contudo, no estudo de Dereumeaux et al. (2022), os níveis urinários de AMPA não sofreram influência da proximidade da residência ao vinhedo mais próximo, mesmo à uma distância média de 202 metros, assim como também ocorreu no estudo de Stajnko et al. (2020) no qual não apresentou associação entre residir nas proximidades de locais propícios à pulverização e níveis de exposição ao Gli e AMPA.

#### **5.1.5 Uso de agrotóxicos – exposição a pesticidas (doméstica – área externa da casa da criança participante ou ocupacional)**

Em relação ao uso de agrotóxicos, os níveis de exposição ao Gli e/ou AMPA na urina são maiores quando os pais relatam fazer uso (aplicação doméstica). O estudo de Ferreira et al. (2021) mostrou que, em relação aos pais que declararam fazer uso de agrotóxicos, os valores de Gli urinário das crianças eram maiores do que os que não declararam uso, 2,09 µg/L e 1,75 µg/L, respectivamente. E que o local de aplicação no “quintal” o nível foi maior do que no “jardim”, 2,5 µg/L e 1,4 µg/L, respectivamente.

Quanto à exposição ocupacional, pode ocorrer tanto em relação aos pais que trabalham no ramo agrícola quanto as crianças que podem ter participação nessas atividades, o que se verifica no estudo de Sierra-Diaz et al. (2019) no qual as crianças exerciam a função de auxiliarem os pais no trabalho agrícola, o que foi verificado na taxa de detecção nas duas comunidades estudadas com mais de 70% dos casos. Dereumeaux et al. (2022) verificaram uma associação positiva entre os níveis urinários de AMPA e exposição profissional parental, enquanto que o não relato do uso de pesticidas na atividade ocupacional teve como efeito menores níveis de AMPA na urina das crianças.

#### **5.1.6 Estações do ano – Influência da aplicabilidade de glifosato sazonal nos níveis de exposição (Uso agrícola sazonal)**

Os níveis de Gli e/ou AMPA podem variar conforme às estações do ano, devido ao efeito do uso sazonal de herbicidas. As amostras coletadas na estação do inverno correspondem ao período de baixa atividade agrícola, já as amostras apuradas na estação do final da primavera-início do verão refletem à alta atividade agrícola, e, portanto, onde a aplicação/pulverização de pesticidas é mais intensa, e por isso, espera-se que a amostragem desta segunda época do ano reflita em níveis de Gli e AMPA superiores aos da primeira.

O estudo de Grau et al. (2022) verificou que o Gli foi detectado com níveis maiores nas amostras coletadas durante a primavera-verão, 1,40 ng/mL, do que no outono-inverno, 1,05 ng/mL. Assim como também Berni et al. (2022), em que as amostras foram coletadas durante o alto período de pulverização e por causa disso, elas tiveram percentagem de detecção e concentrações médias de Gli e AMPA na urina elevadas. Lozano-Kasten et al. (2021) verificaram que no período em que o Gli é amplamente utilizado na atividade agrícola, em maio, os níveis urinários de Gli foram os mais elevados, 3,2 ng/mL, em contrapartida, na baixa temporada de utilização de Gli, em outubro, a exposição a pesticidas foi pequena, a saber, 0,37 ng/mL.

### **5.1.7 Co-exposição com elementos químicos e associação entre os biomarcadores de exposição a inseticidas outros e as concentrações urinárias de glifosato**

Analisa a associação entre concentrações urinárias ou sangue/plasma de elementos químicos e pesticidas outros e concentrações urinárias de Gli e/ou AMPA.

Stajanko et al. (2020) verificaram concentrações maiores dos elementos As, Pb, Co, Zn, e Cd em indivíduos cujas concentrações de Gli e/ou AMPA foram detectáveis se comparados aos indivíduos cujas concentrações foram abaixo do limite de quantificação, ou seja, LOQ < 0, de modo especial no período do final da primavera/início do verão. Discriminados da seguinte forma: As, Pb, Co e Zn presentes em Gli  $\geq$  LOQ, Pb, Co e Zn presentes em AMPA  $\geq$  LOQ e para Cd Gli/AMPA  $\geq$  LOQ.

### **5.1.8 Efeito da exposição ao glifosato e/ou AMPA na função renal**

Dois estudos examinaram biomarcadores de lesão renal a fim de verificar associação entre níveis urinários de Gli e/ou AMPA e efeitos adversos nos rins. Os biomarcadores microglobulina  $\alpha$ -1, albumina, N-acetil-beta-D glicosaminidase e imunoglobulina foram detectados na urina dos participantes do estudo de Stajanko et al. (2020), enquanto que albuminúria (ACR), marcador de lesão renal 1 (KIM-1) e lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL) no estudo de Trasande et al. (2020). Porém, em ambos os estudos não foram identificadas relações de exposição ao Gli e/ou AMPA com nenhum dos biomarcadores de lesão renal em crianças.

### **5.1.9 Tendência temporal**

No estudo de Nomura et al. (2022), foi analisado as tendências das concentrações urinárias de Gli nos anos de 2006, 2011 e 2015, e foram obtidas as frequências de detecção de 18%, 30% e 50%, respectivamente. Nos anos de 2011 e 2015, as concentrações urinárias de Gli foram maiores do que no ano de 2006, evidenciando a propensão de que os níveis de exposição ao herbicida aumentam ao longo do tempo.

### **5.1.10 Escolaridade dos pais (nível educacional familiar)**

É um determinante sociodemográfico de exposição que, de maneira geral crianças cujos pais possuíam maior nível de escolaridade as concentrações de pesticidas na urina diminuam. Fato este verificado nos estudos de Makris et al. (2022) e Ferreira et al. (2021).

#### **5.1.11 Associação entre níveis urinários de glifosato e AMPA e biomarcadores de estresse oxidativo (dano lipídico e dano oxidativo do DNA)**

Makris et al. (2022) investigaram possíveis efeitos da exposição ao glifosato e/ou AMPA sobre o estresse oxidativo em crianças. O biomarcador de dano oxidativo lipídico foi o 8-iso-prostaglandina F<sub>2α</sub> (8-iso-PGF<sub>2α</sub>) e o biomarcador de dano oxidativo do DNA foi o 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG). Teve como desfecho uma associação positiva entre a AMPA urinária e o biomarcador de estresse oxidativo do DNA, o 8-OHdG, mas não com relação ao glifosato, sem, contudo, haver explicação para essa relação.

### **5.2 Estudos de revisão**

O estudo de Buekers et al. (2022), apurou dados obtidos da exposição a Gli e AMPA em crianças europeias dos países Bélgica, Alemanha, França, Chipre e Eslovênia. As análises das concentrações mostraram que em Chipre ocorreu maior exposição a Gli e AMPA, pois os valores médios percentis 95 para Gli e AMPA foram 1,03 µg/L e 0,66 µg/L, respectivamente, sendo as variações percentil 95 gerais foram de 0,18 a 1,03 µg/L para Gli e 0,29 a 0,66 µg/L para AMPA. Com relação aos determinantes de exposição analisados nessa revisão, as maiores concentrações urinárias de Gli foram associadas à presença de animais domesticados em casa, uso de agrotóxicos referidos pelos pais ao ar livre na proximidade de casa e à maior idade. E menores concentrações na estação do verão quando comparada à primavera. Na revisão de Gillezeau et al. (2020), foi analisada a exposição de crianças ao Gli, sendo os níveis médios de 0,28 a 2,05 µg/L.

## 6 CONCLUSÃO

A investigação das correlações entre os fatores determinantes da exposição e as concentrações urinárias de Gli revelou uma tendência de aumento da exposição ao Gli no decorrer dos anos, a idade também mostrou ser um fator preditor de exposição, uma vez que as crianças apresentam processos fisiológicos em desenvolvimento, o sistema imunológico também ainda é imaturo. As atividades ao ar livre colaboram para a exposição ambiental a pesticidas, pois mão à boca e pés descalços são hábitos comuns das crianças, elas consomem mais alimentos e água por peso corporal para manter o metabolismo em equilíbrio, portanto, menor a idade maior a exposição. Com relação à época da amostragem para verificar o efeito da sazonalidade, não correspondeu a maior exposição, necessariamente, houveram diferenças muito pouco significativas entre as estações analisadas. As diferenças de gênero também não foram um preditor contundente, pois a fisiologia infantil pouco difere no trato do sexo.

Com relação ao tipo de origem da exposição, não têm dados suficientes para distinguir a origem, se a contaminação é por via dietética ou por via ambiental. Estudos sugerem que quanto menor a exposição, esta pode ser devida à fatores dietéticos.

A exposição decorrente de ambiente agrícola não é um preditor confiável, ou seja, residir nas proximidades de ambientes com atividades agrícolas não significa necessariamente em maior exposição. Assim como também a distância à área onde ocorre aplicação de agrotóxicos é um fator determinante relativo. Embora, quanto maior o uso de agrotóxico maior a exposição.

Os níveis de exposição ao Gli apresentaram-se em amplo espectro de faixa de contaminação, tendo como mínima concentração a indetectável até a máxima de 4,35 µg/L, e as taxas de detecção foram relativamente altas, embora sem haver desfecho na saúde pediátrica, contudo, é necessária mais investigação a respeito da associação da AMPA com o dano oxidativo do DNA. Portanto, as correlações entre níveis urinários de Gli e as variáveis possíveis da exposição são fracas, por não haver consistência nos resultados. Há vieses a serem eliminados e falta de padronização são alguns dos pontos negativos desses estudos.

O que pode ser sugerido para mitigar a exposição é, se possível, optar pela ingestão de alimentos orgânicos, educar os trabalhadores diretamente envolvidos nas atividades agrícolas quanto ao manejo correto dos produtos tóxicos, não levar as vestimentas (roupas, sapatos) contaminados para casa após o trabalho, nem reutilizar recipientes dos produtos agrícolas para armazenamento de alimentos e água, evitando assim, a contaminação para-ocupacional,

conscientizar os pais do perigo que é a exposição das crianças no auxílio dos pais nas atividades agrícolas e investir na educação das crianças quanto à higienização das mãos.

São necessárias mais pesquisas para delinear essas associações como forma de auxiliar no Biomonitoramento humano de classes sociais mais vulneráveis, como as crianças. É de extrema importância também, avaliar as concentrações urinárias de glifosato ao longo prazo para buscar possíveis efeitos tóxicos na saúde infantil.

## REFERÊNCIAS

ABREU, R. M.; TAVARES, F. G. **Panorama do uso de agrotóxicos na Bahia: desafios para a vigilância à saúde.** Revista Baiana de Saúde Pública, v. 40, p. 91- 113, 2016.

ACQUAVELLA, John F; ALEXANDER, Bruce H; MANDEL, Jack s; GUSTIN, Christophe; BAKER, Beth; CHAPMAN, Pamela; BLEEKE, Marian. **Glyphosate biomonitoring for farmers and their families: results from the farm family exposure study.** *Environmental Health Perspectives*, [S.L.], v. 112, n. 3, p. 321-326, mar. 2004.

ANADÓN, A.; MARTÍNEZ-LARRAÑAGA, M.R.; MARTÍNEZ, M.A.; CASTELLANO, V.J.; MARTÍNEZ, M.; MARTIN, M.T.; NOZAL, M.J.; BERNAL, J.L.. Toxicokinetics of glyphosate and its metabolite aminomethyl phosphonic acid in rats. *Toxicology Letters*, [S.L.], v. 190, n. 1, p. 91-95, out. 2009.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Gerência Geral de Toxicologia. Programa de análise de resíduos de agrotóxicos em alimentos – PARA.** Relatório das amostras analisadas no período de 2017 a 2018. Brasília, 2019

ANVISA. Agência nacional de vigilância sanitária. **Resolução da diretoria colegiada- RDC Nº 15, de 15 de março de 2012.** Disponível em:< [www.anvisa.gov.br/legis](http://www.anvisa.gov.br/legis)> Acessado em: 10 de jan. 2023.

BERNI, Imane; MENOUNI, Aziza; CRETA, Matteo; GHAZI, Ibrahim El; DUCA, Radu-Corneliu; GODDERIS, Lode; JAAFARI, Samir El. Exposure of children to glyphosate in Morocco: urinary levels and predictors of exposure. *Environmental Research*, [S.L.], v. 217, p. 114868, jan. 2023.

BOOCOCK, Martin R.; COGGINS, John R. **Kinetics of 5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase inhibition by glyphosate.** *Febs Letters*, [S.L.], v. 154, n. 1, p. 127-133, 5 abr. 1983.

BOTERO-COY, A.M.; IBÁÑEZ, M.; SANCHO, J.V.; HERNÁNDEZ, F.. Improvements in the analytical methodology for the residue determination of the herbicide glyphosate in soils by liquid chromatography coupled to mass spectrometry. *Journal Of Chromatography A*, [S.L.], v. 1292, p. 132-141, maio 2013.

BRADBERRY, Sally M; PROUDFOOT, Alex T; VALE, J Allister. **Glyphosate Poisoning.** *Toxicological Reviews*, [S.L.], v. 23, n. 3, p. 159-167, 2004.

BUEKERS, Jurgen; REMY, Sylvie; BESSEMS, Jos; GOVARTS, Eva; RAMBAUD, Loïc; RIOU, Margaux; TRATNIK, Janja Snoj; STAJNKO, Anja; KATSONOURI, Andromachi; MAKRIS, Konstantinos C.. Glyphosate and AMPA in Human Urine of HBM4EU Aligned Studies: part a children. *Toxics*, [S.L.], v. 10, n. 8, p. 470, 12 ago. 2022.

BUSATO, M. A. et al. **Uso e manuseio de agrotóxicos na produção de alimentos da agricultura familiar e sua relação com a saúde e o meio ambiente.** HOLOS, v. 1, p. 1-9, 2019.

CARNEIRO, F. F. et al. **Dossiê ABRASCO: um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde.** EPSJV/Expressão Popular, 2015.

CARTIGNY, Bernard; AZAROUAL, Nathalie; IMBENOTTE, Michel; MATHIEU, Daniel; PARMENTIER, Erika; VERMEERSCH, Gaston; LHERMITTE, Michel. **Quantitative determination of glyphosate in human serum by 1H NMR spectroscopy.** *Talanta*, [S.L.], v. 74, n. 4, p. 1075-1078, 15 jan. 2008.

CONNOLLY, Alison; COGGINS, Marie A.; KOCH, Holger M.. Human Biomonitoring of Glyphosate Exposures: state-of-the-art and future research challenges. *Toxics*, [S.L.], v. 8, n. 3, p. 60, 18 ago. 2020.

CONNOLLY, Alison; JONES, Kate; BASINAS, Ioannis; GALEA, Karen S.; KENNY, Laura; MCGOWAN, Padraic; COGGINS, Marie A.. **Exploring the half-life of glyphosate in human urine samples.** *International Journal Of Hygiene And Environmental Health*, [S.L.], v. 222, n. 2, p. 205-210, mar. 2019.

CURWIN, B. D.; HEIN, M. J.; SANDERSON, W. T.; STRILEY, C.; HEEDERIK, D.; KROMHOUT, H.; REYNOLDS, S. J.; ALAVANJA, M. C.. **Urinary Pesticide Concentrations Among Children, Mothers and Fathers Living in Farm and Non-Farm Households in Iowa.** *Annals Of Occupational Hygiene*, [S.L.], v. 51, n. 1, p. 53-65, 23 jun. 2006.

COSTAS-FERREIRA, Carmen; DURÁN, Rafael; FARO, Lilian R. F.. Toxic Effects of Glyphosate on the Nervous System: a systematic review. *International Journal Of Molecular Sciences*, [S.L.], v. 23, n. 9, p. 4605, 21 abr. 2022.

DAVOREN, Michael J; SCHIESTL, Robert H. **Glyphosate-based herbicides and cancer risk: a post-iarc decision review of potential mechanisms, policy and avenues of research.** *Carcinogenesis*, [S.L.], v. 39, n. 10, p. 1207-1215, 28 jul. 2018.

DEREUMEAUX, Clémentine; MERCIER, Fabien; SOULARD, Pauline; HULIN, Marion; OLEKO, Amivi; PECHEUX, Marie; FILLLOL, Clémence; DENYS, Sébastien; QUENEL, Philippe. **Identification of pesticides exposure biomarkers for residents living close to vineyards in France.** *Environment International*, [S.L.], v. 159, p. 107013, jan. 2022.

DUKE, Stephen O; POWLES, Stephen B. **Glyphosate: a once-in-a-century herbicide.** *Pest Management Science*, [S.L.], v. 64, n. 4, p. 319-325, 13 fev. 2008.

FAGAN, John; BOHLEN, Larry; PATTON, Sharyle; KLEIN, Kendra. **Organic diet intervention significantly reduces urinary glyphosate levels in U.S. children and adults.** *Environmental Research*, [S.L.], v. 189, p. 109898, out. 2020.

FANIBAND, Moosa H.; NORÉN, Erika; LITTORIN, Margareta; LINDH, Christian H.. Human experimental exposure to glyphosate and biomonitoring of young Swedish adults. *International Journal Of Hygiene And Environmental Health*, [S.L.], v. 231, p. 113657, jan. 2021.

FERREIRA, Catarina; DUARTE, Sofia C.; COSTA, Eduardo; PEREIRA, André M.P. T.; SILVA, Liliana J.G.; ALMEIDA, Anabela; LINO, Celeste; PENA, Angelina. **Urine biomonitoring of glyphosate in children: exposure and risk assessment.** *Environmental Research*, [S.L.], v. 198, p. 111294, jul. 2021.

GILLEZEAU, Christina; LIEBERMAN-CRIBBIN, Wil; TAIOLI, Emanuela. Update on human exposure to glyphosate, with a complete review of exposure in children. *Environmental Health*, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 115, 12 nov. 2020.

GOUSSARD, Pierre; MFINGWANA, Lunga; MORRISON, Julie; ISMAIL, Zane; WAGENAAR, Riegar; JANSON, Jacques. **Corrosive injury of the trachea in children. *Clinical Case Reports***, [S.L.], v. 7, n. 10, p. 1999-2003, 11 set. 2019.

GRAU, Daniel; GRAU, Nicole; GASCUEL, Quentin; PAROISSIN, Christian; STRATONOVITCH, Cécile; LAIRON, Denis; DEVAULT, Damien A.; CRISTOFARO, Julie di. **Quantifiable urine glyphosate levels detected in 99% of the French population, with higher values in men, in younger people, and in farmers. *Environmental Science And Pollution Research***, [S.L.], v. 29, n. 22, p. 32882-32893, 12 jan. 2022.

GUIMARÃES, R.M.; BUENO, P.C.; APGÁUA, G.; MOREIRA, E.M.; LUVIZOTTO, M.J; **O impacto do consumo de agrotóxicos na prevalência de desfechos perinatais no Brasil. *Bol. Mal Salud Amb. vol. 54 no.1 Maracay Jun. 2014.***

IARC, 2016, Lyon. **Some Organophosphate insecticides and herbicides: IARC MONOGRAPHS ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS.** Lyon France: International Agency For Research On Cancer, 2016. 112 v.

JACOB, G s; GARBOW, J R; HALLAS, L e; KIMACK, N M; KISHORE, G M; SCHAEFER, J. **Metabolism of glyphosate in *Pseudomonas sp. strain LBr*. *Applied And Environmental Microbiology***, [S.L.], v. 54, n. 12, p. 2953-2958, dez. 1988.

JAYASUMANA, Channa; GUNATILAKE, Sarath; SENANAYAKE, Priyantha. **Glyphosate, Hard Water and Nephrotoxic Metals: are they the culprits behind the epidemic of chronic kidney disease of unknown etiology in sri lanka?. *International Journal Of Environmental Research And Public Health***, [S.L.], v. 11, n. 2, p. 2125-2147, 20 fev. 2014.

JUNTARAWIJIT, Yuwayong; CHAICHANAWIROTE, Uraiwan; RAKMEESRI, Paphada; CHAIRATTANASAKDA, Punaphop; PUMYIM, Varintorn; JUNTARAWIJIT, Chudchawal. **Chlorpyrifos and other pesticide exposure and suspected developmental delay in children aged under 5 years: a case-control study in phitsanulok, thailand. *F1000Research***, [S.L.], v. 9, p. 1501, 24 ago. 2021.

KUNAPAREDDY T, Kalisetty S. **Glifosato envenenamento – um relatório de caso. *J Postgrad Med [serial online]***, 2021. Disponível em:< <https://www.jpgmonline.com/text.asp?2021/67/1/36/308638>>. Acesso em maio de 2022.

LEE, Jung-Won; CHOI, Young-Jin; PARK, Samel; GIL, Hyo-Wook; SONG, Ho-Yeon; HONG, Sae-Yong. Serum S100 protein could predict altered consciousness in glyphosate or glufosinate poisoning patients. ***Clinical Toxicology***, [S.L.], v. 55, n. 5, p. 357-359, 16 mar. 2017.

LEMKE, Nora; MURAWSKI, Aline; SCHMIED-TOBIES, Maria I.H.; RUCIC, Enrico; HOPPE, Hans-Wolfgang; CONRAD, André; KOLOSSA-GEHRING, Marike. **Glyphosate and aminomethylphosphonic acid (AMPA) in urine of children and adolescents in**

**Germany – Human biomonitoring results of the German Environmental Survey 2014–2017 (GerES V). *Environment International*, [S.L.], v. 156, p. 106769, nov. 2021.**

LERMEN, J. et al. **Pesticide exposure and health conditions among orange growers in Southern Brazil.** *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, v. 53, n. 4, p. 215-221, 2018.

LOPES, C.A.; **É possível produzir alimentos para o Brasil sem agrotóxicos?** *Rev. Cienc. Cult.* vol.69 n.4 São Paulo, Oct. /Dec. 2017

LOZANO-KASTEN, Felipe; SIERRA-DIAZ, Erick; CHAVEZ, Humberto Gonzalez; LUCANO, Alejandro Aarón Peregrina; CREMADES, Rosa; PINTO, Elena Sandoval. **Seasonal Urinary Levels of Glyphosate in Children From Agricultural Communities. Dose-Response**, [S.L.], v. 19, n. 4, p. 155932582110531, out. 2021.

MAKRIS, Konstantinos C.; EFTHYMIU, Nikolaos; KONSTANTINO, Corina; ANASTASI, Elena; SCHOETERS, Greet; KOLOSSA-GEHRING, Marike; KATSONOURI, Andromachi. **Oxidative stress of glyphosate, AMPA and metabolites of pyrethroids and chlorpyrifos pesticides among primary school children in Cyprus. *Environmental Research***, [S.L.], v. 212, p. 113316, set. 2022.

MEEKER, J. D. (2012) **Exposure to environmental endocrine disruptors and child development.** *Arch Pediatr Adolesc Med*, 166:E1–E7

MELLO, F. A. et al. **Agrotóxicos: impactos ao meio ambiente e à saúde humana.** In: *Colloquium Vitae*, p. 37-44, 2019.

MESNAGE, R.; DEFARGE, N.; VENDÔMOIS, J. Spiroux de; SÉRALINI, G.e.. **Potential toxic effects of glyphosate and its commercial formulations below regulatory limits. *Food And Chemical Toxicology***, [S.L.], v. 84, p. 133-153, out. 2015.

MOHAMED, Fahim; ENDRE, Zoltan H.; PICKERING, John W.; JAYAMANNE, Shaluka; PALANGASINGHE, Chathura; SHAHMY, Seyed; CHATHURANGA, Umesh; WIJERATHNA, Thilini; SHIHANA, Fathima; GAWARAMMANA, Indika. **Mechanism-specific injury biomarkers predict nephrotoxicity early following glyphosate surfactant herbicide (GPSH) poisoning. *Toxicology Letters***, [S.L.], v. 258, p. 1-10, set. 2016.

MORONTE, E. A. Intoxicação por exposição crônica aos agrotóxicos: os desafios do reconhecimento diagnóstico. *Agrotóxicos: um enfoque multidisciplinar*, p. 107, 2017.

MOTOJYUKU, M; SAITO, T; AKIEDA, K; OTSUKA, H; YAMAMOTO, I; INOKUCHI, S. **Determination of glyphosate, glyphosate metabolites, and glufosinate in human serum by gas chromatography–mass spectrometry. *Journal Of Chromatography B***, [S.L.], v. 875, n. 2, p. 509-514, 15 nov. 2008.

NOMURA, Hiroshi; HAMADA, Risa; WADA, Keiko; SAITO, Isao; NISHIHARA, Nanami; KITAHARA, Yugo; WATANABE, Satoru; NAKANE, Kunihiko; NAGATA, Chisato; KONDO, Takaaki. **Temporal trend and cross-sectional characterization of urinary concentrations of glyphosate in Japanese children from 2006 to 2015. *International Journal Of Hygiene And Environmental Health***, [S.L.], v. 242, p. 113963, maio 2022.

OGA, Seizi; CAMARGO, Márcia Maria de Almeida; BATISTUZZO, José Antonio de Oliveira. **Fundamentos de Toxicologia**. 3. ed. São Paulo: Atheneu Editora São Paulo, 2008.

PEILLEX, Cindy; PELLETIER, Martin. **The impact and toxicity of glyphosate and glyphosate-based herbicides on health and immunity**. *Journal Of Immunotoxicology*, [S.L.], v. 17, n. 1, p. 163-174, 1 jan. 2020.

PIRACICABA SP. TSUIOSHI YAMADA. . **EFEITOS DO GLIFOSATO NAS PLANTAS: IMPLICAÇÕES FISIOLÓGICAS E AGRONÔMICAS**. 2007. Disponível em:  
[https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/4120101/mod\\_resource/content/1/EfeitosGlifosatoPlantasImplica%C3%A7%C3%B5es.pdf](https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/4120101/mod_resource/content/1/EfeitosGlifosatoPlantasImplica%C3%A7%C3%B5es.pdf). Acesso em: 05 maio 2023.

QUEZADA, MTM; LUCERO, BA: **bioética e justiça ambiental; o caso da presença de agrotóxicos em escolares de comunidades rurais**: Disponível em:  
[https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-569X2019000200161&lang=p](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-569X2019000200161&lang=p) Acesso em 10 jan. de 2023.

RUIZ, Pablo; DUALDE, Pablo; COSCOLLÀ, Clara; FERNÁNDEZ, Sandra F.; CARBONELL, Elvira; YUSÀ, Vicent. Biomonitoring of glyphosate and AMPA in the urine of Spanish lactating mothers. **Science Of The Total Environment**, [S.L.], v. 801, p. 149688, dez. 2021.

SHINOHARA, N. K. S. et al. **Insegurança alimentar no uso indiscriminado de Agrotóxicos**. *Higiene Alimentar*, v. 31, n. 266/267, 2017.

SINGH, Simranjeet; KUMAR, Vijay; DATTA, Shivika; WANI, Abdul Basit; DHANJAL, Daljeet Singh; ROMERO, Romina; SINGH, Joginder. Glyphosate uptake, translocation, resistance emergence in crops, analytical monitoring, toxicity and degradation: a review. **Environmental Chemistry Letters**, [S.L.], v. 18, n. 3, p. 663-702, 15 fev. 2020.

SIERRA-DIAZ, Erick; LAROSA, Alfredo Celis-De; LOZANO-KASTEN, Felipe; TRASANDE, Leonardo; PEREGRINA-LUCANO, Alejandro; SANDOVAL-PINTO, Elena; GONZALEZ-CHAVEZ, Humberto. **Urinary Pesticide Levels in Children and Adolescents Residing in Two Agricultural Communities in Mexico**. *International Journal Of Environmental Research And Public Health*, [S.L.], v. 16, n. 4, p. 562, 15 fev. 2019.

SØRENSEN, F W; GREGERSEN, M. **Rapid lethal intoxication caused by the herbicide glyphosate-trimesium (Touchdown)**. *Human & Experimental Toxicology*, [S.L.], v. 18, n. 12, p. 735-737, dez. 1999.

STAJNKO, Anja; TRATNIK, Janja Snoj; KOSJEK, Tina; MAZEJ, Darja; JAGODIC, Marta; ERŽEN, Ivan; HORVAT, Milena. **Seasonal glyphosate and AMPA levels in urine of children and adolescents living in rural regions of Northeastern Slovenia**. *Environment International*, [S.L.], v. 143, p. 105985, out. 2020.

STEINRÜCKEN, H.C.; AMRHEIN, N.. The herbicide glyphosate is a potent inhibitor of 5-enolpyruvylshikimic acid-3-phosphate synthase. **Biochemical And Biophysical Research Communications**, [S.L.], v. 94, n. 4, p. 1207-1212, jun. 1980.

TEIXEIRA, M. T. **Saúde e direito à informação: o problema dos agrotóxicos nos alimentos.** São Paulo, v. 17, n. 3, p. 134-159, 2016.

TOMLIN CDS, editor (2000). **O manual do pesticida: um compêndio mundial.** 12º ed. Croydon: British Crop Protection Council. Disponível em: <<http://trove.nla.gov.au/work/6273016>>. Acesso em maio de 2022.

TRASANDE, Leonardo; ALDANA, Sandra India; TRACHTMAN, Howard; KANNAN, Kurunthachalam; MORRISON, Deborah; CHRISTAKIS, Dimitri A.; WHITLOCK, Kathryn; MESSITO, Mary Jo; GROSS, Rachel S.; KARTHIKRAJ, Rajendiran. **Glyphosate exposures and kidney injury biomarkers in infants and young children.** *Environmental Pollution*, [S.L.], v. 256, p. 113334, jan. 2020.

WAREMBOURG, Charline et al. **Exposure to phthalate metabolites, phenols and organophosphate pesticidemetabolites and blood pressure during pregnancy.** *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 222 (2019) 446–45

WUNNAPUK, Klintean; GOBE, Glenda; ENDRE, Zoltan; PEAKE, Philip; GRICE, Jeffrey E.; ROBERTS, Michael S.; BUCKLEY, Nicholas A.; LIU, Xin. **Use of a glyphosate-based herbicide-induced nephrotoxicity model to investigate a panel of kidney injury biomarkers.** *Toxicology Letters*, [S.L.], v. 225, n. 1, p. 192-200, fev. 2014.

YUE, Yuanyuan; ZHANG, Yaheng; ZHOU, Lei; QIN, Jin; CHEN, Xingguo. **In vitro study on the binding of herbicide glyphosate to human serum albumin by optical spectroscopy and molecular modeling.** *Journal Of Photochemistry And Photobiology B: Biology*, [S.L.], v. 90, n. 1, p. 26-32, jan. 2008.

ZHANG, Pei; ROSE, Mick; VAN ZWIETEN, Lukas. Direct Determination of Glyphosate and its Metabolite AMPA in Soil Using Mixed-Mode Solid-Phase Purification and LC-MS/MS Determination on a Hypercarb Column. *Journal Of Aoac International*, [S.L.], v. 102, n. 3, p. 952-965, 1 maio 2019.

ZOUAOU, K.; DULAURENT, S.; GAULIER, J.M.; MOESCH, C.; LACHÂTRE, G.. **Determination of glyphosate and AMPA in blood and urine from humans: about 13 cases of acute intoxication.** *Forensic Science International*, [S.L.], v. 226, n. 1-3, p. 20-25, mar. 2013.