



Efeitos da ingestão do herbicida glifosato na função renal de ratos em uma dieta balanceada


Effects of glyphosate herbicide ingestion on kidney function in rats on a balanced diet

Autores


Bruno Reis Moreira Nacano¹ 

Marcia Bastos Convento² 


Andréia Silva de Oliveira² 

Rafaela Castino¹ 

Bianca Castino¹ 

Clara Versolato Razvickas² 

Eduardo Bondan³ 

Fernanda Teixeira Borges^{1,2} 

¹Universidade Cruzeiro do Sul, Programa de Pós-Graduação Interdisciplinar em Ciências da Saúde, São Paulo, SP, Brasil.

²Universidade Federal São Paulo, Departamento de Medicina, São Paulo, SP, Brasil.

³Universidade Paulista, Programa de Pós-Graduação em Patologia Ambiental e Experimental, São Paulo, SP, Brasil.

Data de submissão: 09/04/2023.

Data de aprovação: 30/09/2023.

Data de publicação: 01/12/2023.

Correspondência para:

Fernanda Teixeira Borges.

E-mail: ft.borges@unifesp.br

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2023-0043pt>

RESUMO

Introdução: O glifosato é o herbicida mais utilizado no mundo e no Brasil. Atualmente, há uma preocupação crescente com os efeitos do glifosato na saúde humana. O Instituto Brasileiro de Defesa do Consumidor apresentou dados sobre a presença de glifosato em alguns dos produtos ultraprocessados mais consumidos no Brasil. Atualmente, as regulamentações sobre o limite máximo desses resíduos em alimentos ultraprocessados ainda não foram estabelecidas pela Vigilância Sanitária Nacional, e o consumo de alimentos ultraprocessados está independentemente associado a um risco maior de doença renal crônica incidente. **Métodos:** Como uma dieta desbalanceada pode interferir na função renal, este estudo tem como objetivo investigar o efeito da ingestão diária de 5 mg/kg pc de glifosato em conjunto com uma dieta equilibrada e o possível impacto na função renal em ratos. Foram avaliados função renal, peso dos rins, marcadores de lesão renal e estresse oxidativo. **Resultados:** Houve redução no peso dos rins. As principais alterações histopatológicas nos tecidos renais foram vacuolização no estágio inicial e regulação positiva do marcador de lesão renal KIM-1. A lesão renal está associada à produção aumentada de espécies reativas de oxigênio nas mitocôndrias. **Conclusão:** Esse estudo mostrou alterações nos rins de ratos expostos a uma dieta balanceada com glifosato, sugerindo um risco potencial ao rim humano. Presumivelmente, alimentos ultraprocessados que contenham glifosato podem potencializar esse risco. A relevância desses resultados está no fato de chamar a atenção para a necessidade de regulamentar a concentração de glifosato em alimentos ultraprocessados no futuro.

Descritores: Glifosato; Dieta; Nefrotoxicidade; Estresse Oxidativo; Insuficiência Renal, Crônica.

ABSTRACT

Introduction: Glyphosate is the most widely used herbicide worldwide and in Brazil. There is currently increasing concern about the effects of glyphosate on human health. The Brazilian Institute for Consumer Protection showed data on the presence of glyphosate in some of Brazil's most consumed ultra-processed products. Currently, regulations on the upper limit for these residues in ultra-processed foods have yet to be established by the National Health Surveillance, and ultra-processed food consumption is independently associated with an increased risk of incident chronic kidney disease. **Methods:** Since an unbalanced diet can interfere with kidney function, this study aims to investigate the effect of daily intake of 5 mg/kg bw glyphosate in conjunction with a balanced diet and the possible impact on renal function in rats. Kidney function, kidney weight, markers of renal injury, and oxidative stress were evaluated. **Results:** There was a decrease in kidney weight. The main histopathological alterations in renal tissues were vacuolation in the initial stage and upregulation of the kidney injury marker KIM-1. Renal injury is associated with increased production of reactive oxygen species in mitochondria. **Conclusion:** This study showed changes in the kidney of rats exposed to a balanced diet with glyphosate, suggesting a potential risk to human kidney. Presumably, ultra-processed food that contain glyphosate can potentiate this risk. The relevance of these results lies in drawing attention to the need to regulate glyphosate concentration in ultra-processed foods in the future.

Keywords: Glyphosate; Diet; Nephrotoxicity; Oxidative Stress; Renal Insufficiency, Chronic.



INTRODUÇÃO

O glifosato [N-(fosfonometil) glicina] é o herbicida mais utilizado em todo o mundo¹. Na agricultura, é usado principalmente na produção de soja, milho, algodão e pastagens. Também pode ser usado como um regulador de crescimento de plantas que acelera a colheita de certos grãos e legumes quando aplicado como agente de secagem. Os usos não agrícolas do glifosato incluem silvicultura, manutenção de casas e controle de vegetação em terras industriais e rotas de transporte (como trilhos de trem e rodovias)¹. O glifosato é o pesticida mais utilizado comercializado no Brasil e responde por 31,45% do mercado².

Após a exposição, as concentrações teciduais de glifosato são mais elevadas nos rins, seguidas por baço, gordura e fígado⁴. Ele é eliminado nas fezes (60–70%), e os 20 a 30% restantes são rapidamente eliminados na urina após 48 horas e, após sete dias, é completamente excretado do corpo⁴.

Atualmente, há uma preocupação crescente sobre os efeitos do glifosato na saúde humana, que foram explorados em diversos estudos^{5–7} para demonstrar que o glifosato e os herbicidas à base de glifosato interrompem a via do estrogênio, prejudicam determinadas funções cerebrais, apresentam efeitos citotóxicos e genotóxicos, aumentam o estresse oxidativo, causam inflamação, afetam as funções dos linfócitos e supostamente se correlacionam com alguns tipos de câncer e com a doença renal crônica (DRC) de etiologia desconhecida.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) do Brasil fornece os seguintes valores toxicológicos de referência do glifosato que são seguros para os seres humanos: (1) uma ingestão diária aceitável de 0,5 mg/kg de peso corporal (pc); (2) uma dose aguda de referência de 0,5 mg/kg de peso corporal; e (3) uma exposição aceitável do operador de 0,1 mg/kg de peso corporal⁸.

Em 2021 e 2022, o Instituto Brasileiro de Defesa do Consumidor publicou dados de um estudo inédito no Brasil intitulado “Há Veneno Nessa Embalagem (Volumes 1 e 2)”. A publicação incluiu dados sobre a presença e identificação de resíduos de agrotóxicos em alguns dos produtos ultraprocessados mais consumidos no Brasil⁹. O estudo analisou 24 produtos divididos em oito categorias de carnes e derivados de leite. Os resultados mostraram que 14 dos 24 produtos testados continham pesticidas. O glifosato

e seus metabólitos foram os compostos mais comuns, representando 9 dos 24 produtos analisados.

Nilson et al.¹⁰ mostraram que o consumo de alimentos ultraprocessados esteve correlacionado com 57 mil óbitos prematuros no Brasil em 2019, representando 10,5% de todos os óbitos evitáveis naquele ano, com base em dados extraídos do DataSUS no Brasil¹¹. A questão problemática agora é se a presença do glifosato em produtos ultraprocessados pode agravar esses números.

Alterações na matriz alimentar (uma textura macia que requeira menos mastigação), densidade energética e o uso de aditivos no processo industrial amplificam propriedades sensoriais que elevam a taxa de ingestão e retardam a sinalização de saciedade. Tais alterações modulam o consumo excessivo¹², o que pode levar a uma ingestão diária de glifosato a uma dose superior à recomendada pela ANVISA⁸. Atualmente, não existe regulamentação sobre o limite máximo desses resíduos em alimentos ultraprocessados; a ANVISA monitora essas substâncias apenas em alimentos naturais⁹.

Conforme relatado anteriormente na literatura, o Ministério da Saúde do Brasil também alerta que alimentos ultraprocessados contêm níveis elevados de açúcares, gorduras e sódio e estão ligados ao desenvolvimento de doenças crônicas¹³. Dietas desbalanceadas estão fortemente associadas a doenças renais¹⁴, e já demonstramos anteriormente os efeitos deletérios de uma dieta rica em gordura/frutose na função renal em ratos¹⁵.

Uma vez que uma dieta desequilibrada pode interferir na função renal, este estudo teve como objetivo investigar o efeito da ingestão de glifosato 10 vezes superior à dose segura indicada pela ANVISA e o possível impacto na função renal em ratos submetidos a uma dieta balanceada.

MÉTODOS

DESENHO EXPERIMENTAL

Ratos Wistar machos pesando de 250–300 gramas (g) aos 30 dias foram alojados em caixas individuais com serragem de madeira e mantidos a 22–24°C, com umidade relativa de 10% e um ciclo alternado claro/escuro de 12/12 horas. A dieta balanceada para os grupos foi a seguinte: 20% de proteínas, 61% de carboidratos, 17% de lipídios e 10% de sacarose (Nuvilab, Colombo, Brasil) e água *ad libitum*. O desenho experimental *in vivo* foi conduzido de

acordo com as diretrizes brasileiras¹⁶ e foi aprovado pelo comitê de ética (Comitê de Ética em Pesquisa 13667748/2019).

Após aclimação por sete dias, os ratos foram designados aleatoriamente para o grupo controle (n = 6) ou grupo glifosato (n = 6). Os ratos foram tratados diariamente durante 25 dias com veículo (PBS; o grupo controle) ou glifosato (5 mg/kg [Sigma Aldrich, MO, EUA]) por gavagem oral. Eles foram colocados em gaiolas metabólicas por 24 horas (h) para coleta de urina, e coletaram-se amostras de sangue da veia caudal lateral.

Os ratos foram eutanasiados 30 dias após o início do protocolo experimental por meio de injeção intraperitoneal de uma dose tóxica de 10 mg/kg de xilazina (Agribands do Brasil, São Paulo, Brasil) e 90 mg/kg de cetamina (Agribands do Brasil) e ambos os rins foram removidos para análise histológica e de peso.

O peso corporal foi monitorado para caracterizar cuidadosamente o ganho de peso. O peso absoluto dos rins e o peso relativo dos rins/peso corporal foram medidos com uma balança AD-5000 (Marte Científica Ltda., SP, Brasil), e os resultados são expressos em gramas.

ANÁLISE BIOQUÍMICA IN VIVO

Os níveis de ureia e creatinina no plasma e na urina foram analisados por espectrofotometria de acordo com procedimentos padrão, usando kits de diagnóstico disponíveis comercialmente (Labtest Diagnóstica, Lagoa Santa, Brasil). Os resultados são expressos como mg/mL. O clearance de creatinina foi calculado de acordo com a equação: (concentração de creatinina na urina × volume de urina) / (concentração de creatinina no plasma × 1440), e os resultados são expressos em mL/min. A proteína urinária foi determinada usando um método colorimétrico baseado em vermelho de pirogalol-molibdato¹⁷, e os resultados são expressos como mg/mL de proteína/creatinina urinária e mg/24 h.

TECIDO RENAL

Os tecidos renais foram incluídos em parafina, seccionados e corados com hematoxilina e eosina (Erviagas, São Paulo, Brasil). As alterações histopatológicas foram analisadas de acordo com a gravidade da vacuolização tubular proximal. A amostra renal foi classificada da seguinte forma: 0, rim normal; 1, lesão leve (0-5%); 2, lesão moderada (5-25%);

3, lesão intermediária (25-75%); e 4, lesão grave (75-100%)¹⁸.

Os cortes de parafina foram submetidos a soluções gradientes de álcool e xileno, recuperação de antígeno e bloqueio de proteínas. Os cortes foram primeiro incubados com anticorpos primários contra a molécula de lesão renal-1 (KIM-1 [1:200, IgG de coelho, H07H, Sino Biologica, BJ, CH]) durante a noite a 4°C. Em seguida, os cortes foram incubados com estreptavidina-peroxidase por 30 minutos (Dako, CA, EUA). As imagens microscópicas foram analisadas com o software de análise de imagens Leica DFC 310 FX (Leica do Brasil Importação e Comércio Ltda., SP, Brasil). Os resultados são expressos como porcentagens/áreas coradas.

ESTRESSE OXIDATIVO

As substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) na urina formam um composto vermelho, cuja concentração foi medida por espectrofotometria a 535 nm¹⁹. Os níveis de peroxidação lipídica são expressos como nmol/mg de creatinina urinária. Os peróxidos urinários foram determinados usando um método de oxidação ferrosa para xilenol laranja versão 2 (FOX-2)²⁰. Os resultados são expressos como mL/mg de creatinina urinária.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas descritivas dos dados foram realizadas com o software Action Stat (versão 3.3.2) para Windows. Os dados foram inicialmente avaliados por meio do teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Os dados com distribuição não normal foram então avaliados usando o teste de Wilcoxon, enquanto os dados com distribuição normal foram comparados por meio do teste t de Student. Os resultados são apresentados como a média ± erro padrão da média. O nível de significância estatística foi estabelecido em 5% ($p \leq 0,05$).

RESULTADOS

Os pesos corporais finais dos ratos nos grupos experimentais foram semelhantes (Controle: 352,51 ± 7,24 g; Glifosato: 355,50 ± 14,46 g). A Figura 1A mostra uma tendência de diminuição no peso absoluto dos rins (Controle: 1,64 ± 0,07 g; Glifosato: 1,43 ± 0,08 g) (Figura 1B) e uma redução significativa no peso relativo dos rins/peso corporal (Controle: 0,005 ± 0,000; Glifosato: 0,004 ± 0,000) em ratos expostos

ao glifosato em comparação ao grupo controle (Figura 1C).

A Figura 2A-F mostra os resultados da avaliação da função renal. Não houve diferenças na ureia plasmática (Controle: $41,50 \pm 5,20$; Glifosato: $35,60 \pm 5,00$), níveis de creatinina plasmática (Controle: $0,49 \pm 0,05$; Glifosato: $0,38 \pm 0,06$), clearance de creatinina (Controle: $1,87 \pm 0,35$; Glifosato: $2,34 \pm 0,08$), volume de urina (Controle: $11,57 \pm 1,38$; Glifosato: $12,25 \pm 1,92$) e uma tendência a maior proteinúria (Controle: $0,09 \pm 0,02$; Glifosato: $0,18 \pm 0,04$) em ratos expostos ao glifosato em comparação com ratos do grupo controle aos 30 dias.

As alterações histopatológicas foram analisadas quanto à gravidade da vacuolização tubular proximal aos 30 dias na Figura 3A. Foi encontrada vacuolização em células tubulares em estágio inicial em ratos expostos ao glifosato em comparação com o grupo controle (Controle: $0,50 \pm 0,20$; Glifosato: $1,00 \pm 0,00$). A Figura 3B mostra níveis significativamente mais elevados de KIM-1 em ratos expostos ao glifosato do que nos ratos do grupo controle (Controle: $5,82 \pm 0,01$; Glifosato: $14,34 \pm 0,00$).

A Figura 4 mostra os níveis urinários de TBARS (A) e FOX-2 (B). As análises dos níveis de TBARS (Controle: $0,35 \pm 0,04$; Glifosato: $0,55 \pm 0,05$) e

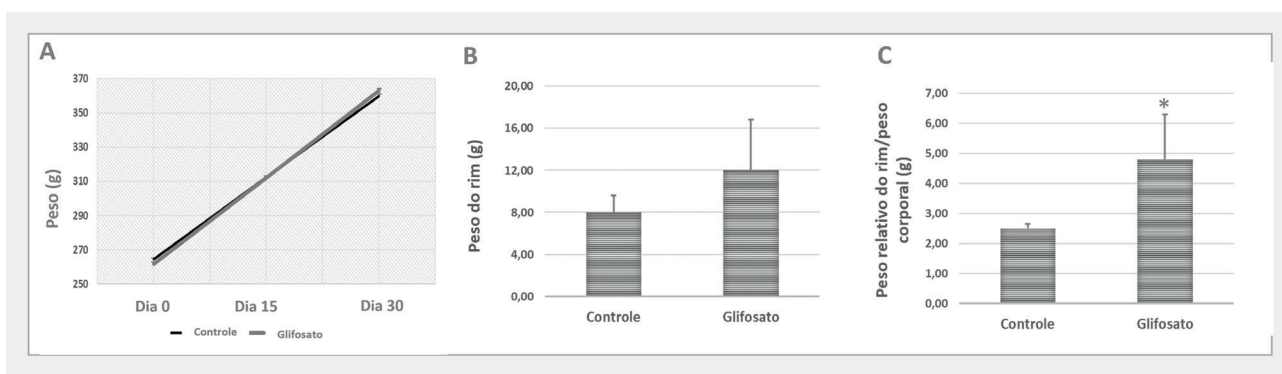


Figura 1. Parâmetros fisiológicos. Ratos foram alimentados com uma dieta balanceada (Grupo Controle), e alimentados com uma dieta balanceada e com glifosato diariamente (5mg/kg peso corporal [Grupo Glifosato]). **A.** Peso corporal. **B.** Peso do rim. **C.** Peso relativo do rim/peso corporal. O nível de significância considerado foi de 5% ($p \leq 0,05$). (*) comparado com o Grupo Controle.

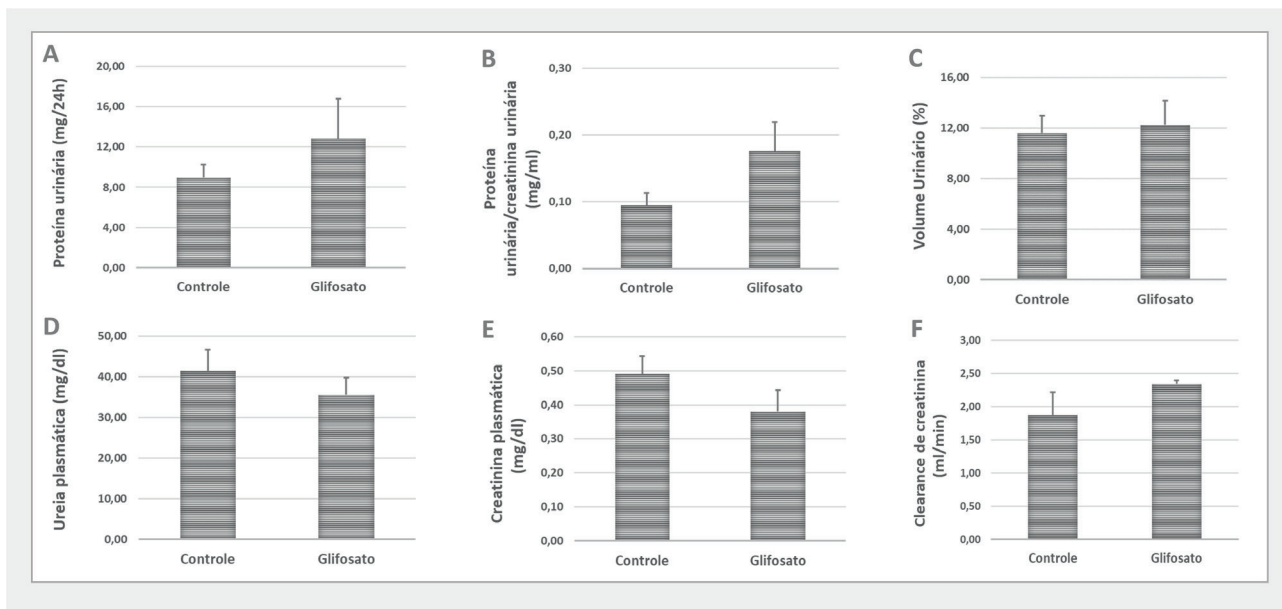


Figura 2. Avaliação da função renal. Ratos foram alimentados com uma dieta balanceada (Grupo Controle), e alimentados com uma dieta balanceada e com glifosato diariamente (5mg/kg peso corporal [Grupo Glifosato]). **A.** Proteína urinária. **B.** Proteína urinária/creatinina urinária. **C.** Volume urinário. **D.** Ureia plasmática. **E.** Creatinina plasmática. **F.** Clearance de creatinina. O nível de significância considerado foi de 5% ($p \leq 0,05$). (*) comparado com o Grupo Controle.

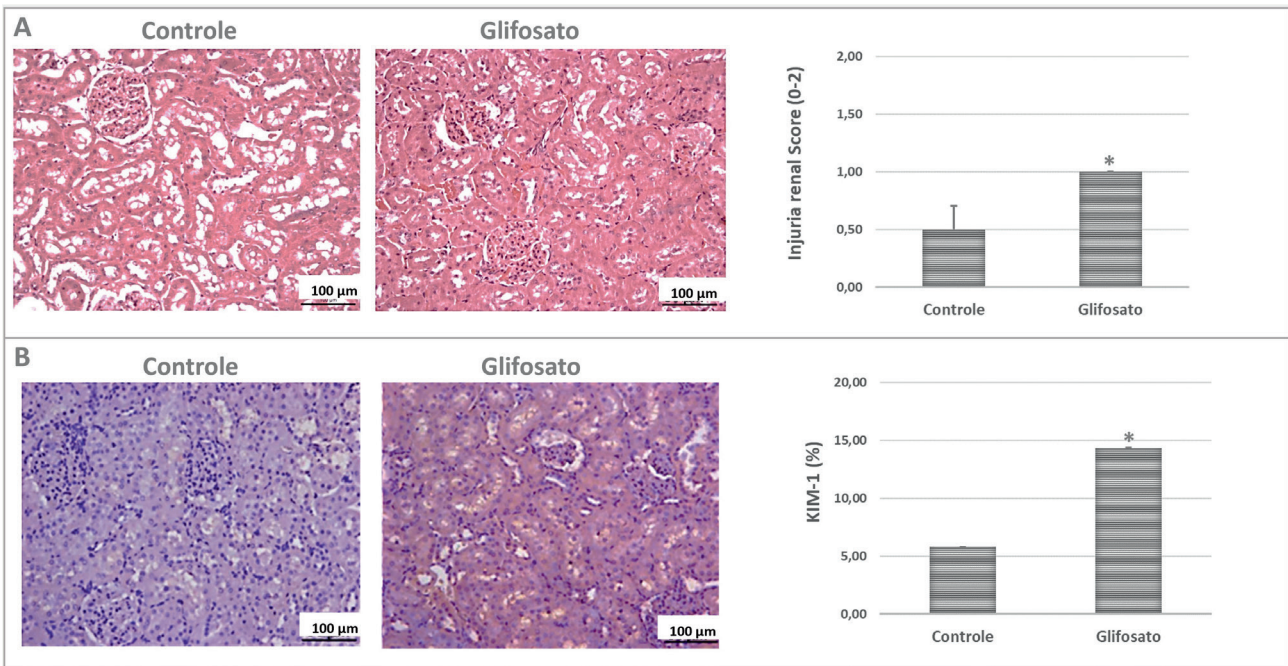


Figura 3. Avaliação do tecido renal. Ratos foram alimentados com uma dieta balanceada (Grupo Controle), e alimentados com uma dieta balanceada e com glifosato diariamente (5mg/kg peso corporal [Grupo Glifosato]). **A.** Análise histopatológica de cortes de parafina dos rins corados com hematoxilina e eosina e suas análises quantitativas do escore de injúria renal (1–4). **B.** Microscopia óptica da molécula de lesão renal-1 (KIM-1) e suas análises quantitativas dos cortes renais corados. O nível de significância considerado foi de 5% ($p \leq 0,05$). (*) comparado com o Grupo Controle.

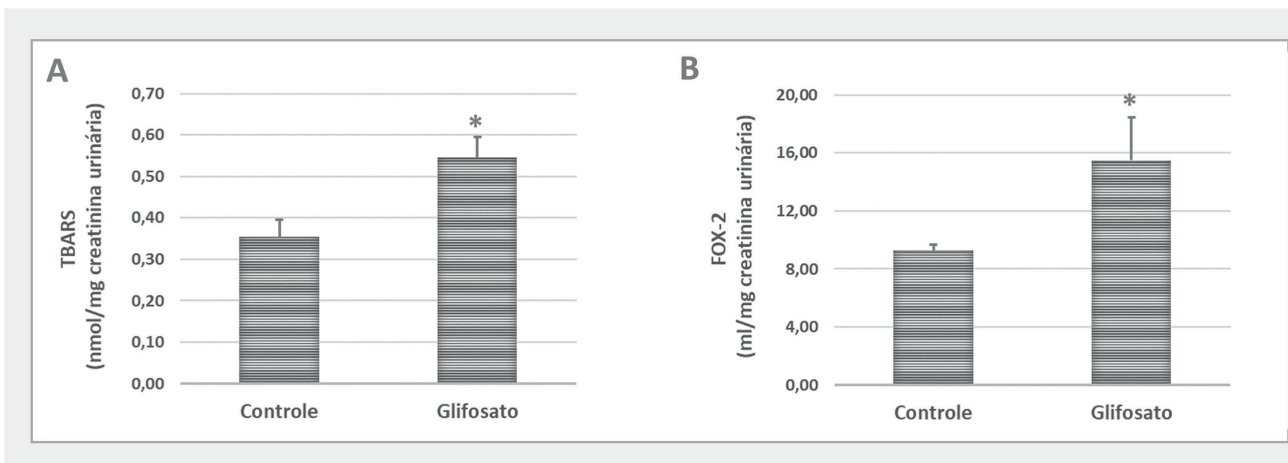


Figura 4. Análise da formação das espécies reativas de oxigênio (ROS) na urina. Ratos foram alimentados com uma dieta balanceada (Grupo Controle), e alimentados com uma dieta balanceada e com glifosato diariamente (5mg/kg peso corporal [Grupo Glifosato]). **A.** Análise quantitativa dos níveis de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS). **B.** Peroxídeos urinários (FOX-2). O nível de significância considerado foi de 5% ($p \leq 0,05$). (*) comparado com o Grupo Controle.

FOX-2 (Controle: $9,28 \pm 0,37$; Glifosato: $15,50 \pm 2,97$) mostraram que a peroxidação lipídica foi aumentada em ratos expostos ao glifosato em comparação ao grupo controle.

DISCUSSÃO

A maioria dos estudos epidemiológicos sobre o glifosato são estudos de caso-controle e de coorte que examinaram as possíveis associações da exposição

ao glifosato em humanos; não há informações sobre os efeitos à saúde em humanos expostos a diferentes doses de glifosato²¹. Os dados mais confiáveis sobre a relação dose-resposta são provenientes de estudos em animais que receberam glifosato por via oral²¹.

A Ingestão Diária Aceitável (IDA) foi definida pela ANVISA com base nos estudos de longo prazo e discussões internacionais disponíveis. O “nível de efeito adverso não observado (NOAEL)” usado para

calcular a IDA foi o mesmo encontrado em estudos de desenvolvimento em coelhos (50 mg/kg pc por dia). Considerando o fator de segurança padrão de 100 vezes, a nova IDA para o glifosato é de 0,5 mg/kg pc⁸.

Roman et al.²² utilizaram dosagens de 15, 75 e 150 mg/kg diluídas em água potável aplicadas uma vez ao dia por gavagem durante 20 a 25 dias e encontraram homogeneidade entre os túbulos renais e vacuolização citoplasmática no túbulo em análises microscópicas do rim de animais experimentais. No entanto, essas doses não são encontradas em alimentos, e o estudo investigou o efeito da ingestão de glifosato dez vezes maior do que a dose segura informada pela ANVISA⁸ e revelou o impacto da combinação de glifosato e uma dieta balanceada na função renal em ratos.

Para estudos de toxicidade de dose repetida em animais, as diretrizes da Sociedade Americana de Patologia Toxicológica²³ e da Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos²⁴ recomendam a pesagem regular e exames histopatológicos dos rins para detectar toxicidade renal induzida por substâncias químicas. As nefrotoxinas agem causando aumento ou diminuição do peso dos rins²³⁻²⁵. Os resultados desse estudo sugerem que a toxicidade do glifosato diminui o peso do rim.

A vacuolização tubular é observada em lesões tóxicas, lesões renais induzidas por xenobióticos, condições isquêmicas e outras doenças renais²⁶. O mecanismo molecular não é claro, mas provavelmente reflete alterações na concentração de determinados compostos circulantes causadas indireta ou diretamente pela supressão crônica da expressão da citocromo P450 redutase²⁷. O glifosato induz a supressão do citocromo P450²⁸. Larsen et al.²⁹ estimaram que o glifosato causa uma redução de aproximadamente 50% nos níveis do citocromo P450 em ratos. Nossos dados indicaram vacuolização tubular nos estágios iniciais da exposição ao glifosato nos ratos.

Após extensas pesquisas na área, a *Food and Drug Administration* e a *European Medicines Agency* aprovaram biomarcadores para a detecção de nefrotoxicidade, incluindo a molécula de lesão renal-1 (KIM-1), que é uma proteína transmembrana do túbulo proximal³⁰. A KIM-1 é utilizada para identificar e monitorar a lesão renal induzida por substâncias³¹ e muitas outras causas de lesão renal. Esse biomarcador foi aprovado como um biomarcador nefrotóxico pela *Food and Drug Administration* há mais de uma década³⁰. Nossos resultados confirmaram a expressão

de KIM-1 induzida por glifosato (5mg/kg pc) nos rins de ratos expostos ao glifosato.

Após lesão tubular proximal, as metaloproteínases da matriz clivam o domínio extracelular da KIM-1, que aparece na urina de humanos³². Foi reconhecido como um biomarcador urinário sensível e precoce específico para lesão renal em roedores e humanos³³. A presença de níveis circulantes elevados de KIM-1 no sangue tem sido associada a danos renais agudos e crônicos³⁴.

O estresse oxidativo também estimula a expressão de KIM-1. A via do transdutor de sinais e ativador da transcrição 3 (STAT3) está ligada ao estresse oxidativo³¹ uma vez que o STAT3 nuclear se liga ao promotor de KIM-1, estimulando sua expressão³⁵. A exposição ao glifosato impacta positivamente o estresse oxidativo e aumenta a peroxidação lipídica em 130%³⁶. O dano oxidativo ocorre quando espécies reativas de oxigênio atacam as ligações duplas de gordura insaturada nas membranas celulares e produzem diversos produtos de peroxidação lipídica, como TBARS e FOX-2. Aqui, os ratos expostos ao glifosato por 30 dias apresentaram aumento das espécies reativas de oxigênio, demonstrado pelo aumento de TBARS e FOX-2.

Esse aumento nas espécies reativas de oxigênio resulta em danos às células renais por meio da supressão da respiração celular, produção de trifosfato de adenosina, liberação de citocromo-c da membrana mitocondrial, peroxidação lipídica, desestabilização da membrana celular, resultando em necrose e, por fim, morte celular³⁷.

A alteração nos rins de ratos submetidos a uma dieta balanceada com glifosato indica um risco potencial à função renal em humanos. Os alimentos ultraprocessados estão independentemente associados a um risco aumentado de DRC^{14,15}, e, presumivelmente, os alimentos ultraprocessados que contêm glifosato podem potencializar esse risco. Estima-se que 1,5% da população brasileira já tenha desenvolvido DRC³⁸. Portanto, é necessária uma estratégia de prevenção de riscos.

Os pacientes adultos são diagnosticados com DRC se a doença estiver presente há três meses ou mais^{38,39}, se apresentarem taxa de filtração glomerular (TFG) abaixo de 60 mL/min/1,73 m² ou TFG acima de 60 mL/min/1,73 m² mas com evidência de lesão à estrutura renal. Albuminúria, alterações renais em exames de imagem, distúrbios hidroeletrólíticos persistentes, hematúria/leucocitúria, alterações histológicas na biópsia renal e transplante renal prévio são todos indicadores de lesão renal^{38,39}. A presença de mais de

30 mg de albumina na urina de 24 horas ou mais de 30 mg/g de albumina define a albuminúria^{38,39}.

Nossos dados mostraram que a mudança no peso dos rins esteve relacionada à ingestão de glifosato. As principais alterações histopatológicas nos tecidos renais foram a vacuolização no estágio inicial com regulação positiva do marcador de lesão renal KIM-1, considerando que o estresse oxidativo também estimula a expressão de KIM-1.

Em conclusão, esses achados sugerem um risco aumentado de perda progressiva da função renal ao longo do tempo. É necessário avaliar os efeitos de longo prazo da ingestão de glifosato e como a lesão constante pode contribuir para o desenvolvimento de doença renal crônica. Assim, a relevância desses resultados é que eles chamam a atenção para a necessidade de regular a concentração de glifosato em alimentos ultraprocessados no futuro, priorizar a segurança do consumidor e realizar uma avaliação minuciosa de riscos alimentares. A dose faz o veneno.

ABREVIACÕES

- IDA – Ingestão diária aceitável
- DRC – Doença renal crônica
- ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- IDEC – Instituto Brasileiro de Defesa do Consumidor
- TBARS – Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico
- KIM-1 – Molécula de lesão renal-1
- FOX-2 – Xilenol laranja versão 2
- STAT3 – Transdutor de sinais e ativador da transcrição 3
- TFG – Taxa de filtração glomerular
- NOAEL – Nível de efeito adverso não observado

AGRADECIMENTOS

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP), Fundação Oswaldo Ramos (FOR) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

DISPONIBILIDADE DE DADOS

Todos os dados gerados ou analisados durante este estudo estão incluídos neste artigo.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

BRMN investigação e interpretação de dados. MBC interpretação de dados, software, visualização e redação

do manuscrito. RC, BC, ASO, CVR investigação. ED interpretação de dados. FTB concebeu esta pesquisa, planejou experimentos, interpretou dados e escreveu, revisou e editou o manuscrito.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Équiterre [Internet]. Glyphosate: the world's most widely used herbicide [citado 2023 Fev 22]. Disponível em: https://legacy.equiterre.org/sites/fichiers/backgrounder_glyphosate_2018.pdf
- Brazilian Ministry of Health [Internet]. Relatório Nacional de Vigilância em Saúde de Populações Expostas a Agrotóxicos [citado 2023 Fev 14]. Disponível em: http://bvsm.sau.gov.br/bvsm/publicacoes/relatorio_nacional_vigilancia_populacoes_expostas_agrotoxicos.pdf
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans [Internet]. Some Organophosphate Insecticides and Herbicides. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer [citado 2023 Fev 14]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436782/>
- Soares D, Silva L, Duarte S, Pena A, Pereira A. Glyphosate use, toxicity and occurrence in food. *Foods*. 2021;10(11):2785. doi: <http://dx.doi.org/10.3390/foods10112785>. PubMed PMID: 34829065.
- Puigbò P, Leino LI, Rainio MJ, Saikkonen K, Saloniemi I, Helander M. Does glyphosate affect the human microbiota? *Life (Basel)*. 2022;12(5):707. doi: <http://dx.doi.org/10.3390/life12050707>. PubMed PMID: 35629374.
- Trasande L, Aldana SI, Trachtman H, Kannan K, Morrison D, Christakis DA, et al. Glyphosate exposures and kidney injury biomarkers in infants and young children. *Environ Pollut*. 2020;256:113334. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2019.113334>. PubMed PMID: 31677874.
- Gunatilake S, Seneff S, Orlando L. Glyphosate's synergistic toxicity in combination with other factors as a cause of chronic kidney disease of unknown origin. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(15):2734. doi: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph16152734>. PubMed PMID: 31370256.
- National Health Surveillance Agency – Anvisa [Internet]. Agrotóxicos [citado 2023 Fev 14]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/sectorregulado/regularizacao/agrotoxicos/monografias/monografias-autorizadas/g-h-i/4378json-file-1/view>
- Brazilian Institute for Consumer Protection -Idec [Internet]. There is Poison in This Package [citado 2023 Fev 14]. Disponível em: <https://idec.org.br/release/estudo-inedito-detecta-agrotoxicos-em-alimentos-ultraprocessados>
- Nilson EAF, Ferrari G, Louzada MLC, Levy RB, Monteiro CA, Rezende LFM. Premature deaths attributable to the consumption of ultraprocessed foods in Brazil. *Am J Prev Med*. 2023;64(1):129–36. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2022.08.013>. PubMed PMID: 36528353.
- Brazilian Ministry of Health [Internet]. DATASUS [citado 2023 Fev 14]. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>
- Crimarco A, Landry MJ, Gardner CD. Ultra-processed foods, weight gain, and co-morbidity risk. *Curr Obes Rep*. 2022;11(3):80–92. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s13679-021-00460-y>. PubMed PMID: 34677812.
- Brazilian Ministry of Health [Internet]. Qual é a relação entre consumo de ultraprocessados e risco de mortalidade? 2022 [citado 2023 Fev 14]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-brasil/eu-quer-me-alimentar-melhor/noticias/2022/qual-e-a-relacao-entre-consumo-de-ultraprocessados-e-risco-de-mortalidade>

14. Du S, Kim H, Crews DC, White K, Rebholz CM. Association between ultraprocessed food consumption and risk of incident ckd: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2022;80(5):589–598.e1. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2022.03.016>. PubMed PMID: 35679994.
15. Pessoa EA, Convento MB, Castino B, Leme AM, Oliveira AS, Aragão A, et al. Beneficial effects of isoflavones in the kidney of obese rats are mediated by PPAR-gamma expression. *Nutrients.* 2020;12(6):1624. doi: <http://dx.doi.org/10.3390/nu12061624>. PubMed PMID: 32492810.
16. Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais em Atividades de Ensino ou de Pesquisa Científica -DBCA [Internet]. Resolução Norm. MCTI. 2016 [citado 2023 Fev 14]. Disponível em: <https://antigo.mctic.gov.br/mctic/opencms/legislacao/>
17. Orsonneau JL, Douet P, Massoubre C, Lustenberger P, Bernard S. An improved pyrogallol red-molybdate method for determining total urinary protein. *Clin Chem.* 1989;35(11):2233–6. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/clinchem/35.11.2233>. PubMed PMID: 2582622.
18. Colbay M, Yuksel S, Uslan I, Acarturk G, Karaman O, Bas O, et al. Novel approach for the prevention of contrast nephropathy. *Exp Toxicol Pathol.* 2010;62(1):81–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.etp.2009.02.119>. PubMed PMID: 19327972.
19. Beuge JA, Aust S. The thiobarbituric acid assay. *Methods Enzymol.* 1978;52:306–7.
20. Jiang ZY, Hunt JV, Wolff SP. Ferrous ion oxidation in the presence of xylenol orange for detection of lipid hydroperoxide in low density lipoprotein. *Anal Biochem.* 1992;202(2):384–9. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0003-2697\(92\)90122-N](http://dx.doi.org/10.1016/0003-2697(92)90122-N). PubMed PMID: 1519766.
21. Agency for Toxic Substances and Disease Registry [Internet]. Toxicological Profile for Glyphosate. [citado 2023 Ago 14]. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp214-c2.pdf>
22. Roman SS, Scolari S, Bergamin NA, Sachetti CG. Renal and hepatic toxicity of pregnant mice exposed the association of the 2,4 dichlorophenoxyacetic acid and glifosato. *Revista Eletrônica de Farmácia.* 2009;6(2):152–71.
23. Piao Y, Liu Y, Xie X. Change trends of organ weight background data in sprague dawley rats at different ages. *J Toxicol Pathol.* 2013;26(1):29–34. doi: <http://dx.doi.org/10.1293/tox.26.29>. PubMed PMID: 23723565.
24. Sellers RS, Mortan D, Michael B, Roome N, Johnson JK, Yano BL, et al. Society of Toxicologic Pathology position paper: organ weight recommendations for toxicology studies. *Toxicol Pathol.* 2007;35(5):751–5. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/01926230701595300>. PubMed PMID: 17849358.
25. Zhu W, Barreto EF, Li J, Lee HK, Kashani K. Drug-drug interaction and acute kidney injury development: a correlation-based network analysis. *PLoS One.* 2023;18(1):e0279928. doi: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0279928>. PubMed PMID: 36607965.
26. Kambham N, Nagarajan S, Shah S, Li L, Salvatierra O, Sarwal MM. A novel, semiquantitative, clinically correlated calcineurin inhibitor toxicity score for renal allograft biopsies. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(1):135–42. doi: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.01320406>. PubMed PMID: 17699397.
27. Ding L, Li L, Liu S, Bao X, Dickman KG, Sell SS, et al. Proximal tubular vacuolization and hypersensitivity to drug-induced nephrotoxicity in male mice with decreased expression of the NADPH-cytochrome P450 reductase. *Toxicol Sci.* 2020;173(2):362–72. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfz225>. PubMed PMID: 31693140.
28. Samsel A, Seneff S. Glyphosate's suppression of cytochrome P450 enzymes and amino acid biosynthesis by the gut microbiome: pathways to modern diseases. *Entropy (Basel).* 2013;15(4):1416–63. doi: <http://dx.doi.org/10.3390/e15041416>.
29. Larsen K, Najle R, Lifschitz A, Virkel G. Effects of sub-lethal exposure of rats to the herbicide glyphosate in drinking water: glutathione transferase enzyme activities, levels of reduced glutathione and lipid peroxidation in liver, kidneys and small intestine. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2012;34(3):811–8. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.etap.2012.09.005>. PubMed PMID: 23044091.
30. Chen R, Sanyal S, Thompson A, Ix JH, Haskins K, Muldowney L, et al. Evaluating the use of KIM-1 in drug development and research following FDA qualification. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;104(6):1175–81. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/cpt.1093>. PubMed PMID: 29761868.
31. Song J, Yu J, Prayogo GW, Cao W, Wu Y, Jia Z, et al. Understanding kidney injury molecule 1: a novel immune factor in kidney pathophysiology. *Am J Transl Res.* 2019;11(3):1219–29. PubMed PMID: 30972157.
32. Vaidya VS, Ozer JS, Dieterle F, Collings FB, Ramirez V, Troth S, et al. Kidney injury molecule-1 outperforms traditional biomarkers of kidney injury in preclinical biomarker qualification studies. *Nat Biotechnol.* 2010;28(5):478–85. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nbt.1623>. PubMed PMID: 20458318.
33. Sabbiseti VS, Ito K, Wang C, Yang L, Mefferd SC, Bonventre JV. Novel assays for detection of urinary KIM-1 in mouse models of kidney injury. *Toxicol Sci.* 2013;131(1):13–25. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfs268>. PubMed PMID: 23019274.
34. Sabbiseti VS, Waikar SS, Antoine DJ, Smiles A, Wang C, Ravisankar A, et al. Blood kidney injury molecule-1 is a biomarker of acute and chronic kidney injury and predicts progression to ESRD in type I diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(10):2177–86. doi: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2013070758>. PubMed PMID: 24904085.
35. Zhang M, He L, Liu J, Zhou L. Luteolin attenuates diabetic nephropathy through suppressing inflammatory response and oxidative stress by inhibiting STAT3 pathway. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2021;129(10):729–39. doi: <http://dx.doi.org/10.1055/a-0998-7985>. PubMed PMID: 31896157.
36. Sidthilaw S, Sapbamrer R, Pothirat C, Wunnapuk K, Khachananda S. Effects of exposure to glyphosate on oxidative stress, inflammation, and lung function in maize farmers, Northern Thailand. *BMC Public Health.* 2022;22(1):1343. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-022-13696-7>. PubMed PMID: 35836163.
37. Bhatia D, Capili A, Choi ME. Mitochondrial dysfunction in kidney injury, inflammation, and disease: potential therapeutic approaches. *Kidney Res Clin Pract.* 2020;39(3):244–58. doi: <http://dx.doi.org/10.23876/j.krccp.20.082>. PubMed PMID: 32868492.
38. Brazilian Ministry of Health [Internet]. Ministério lança Linha de Cuidado sobre doença renal crônica em adulto. 2022 [citado 2023 Fev 28]. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2022-02/ministerio-lanca-linha-de-cuidado-sobre-doenca-renal-cronica-em-adulto>
39. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic kidney disease diagnosis and management: a review. *JAMA.* 2019;322(13):1294–304. doi: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.14745>. PubMed PMID: 31573641.