



Evento: XXXIV Seminário de Iniciação Científica

EFEITOS DA EXPOSIÇÃO AO HERBICIDA A BASE DE GLIFOSATO NO FÍGADO DE RATOS WISTAR: AVALIAÇÃO DOS MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO E RESPOSTA CELULAR AO ESTRESSE

**Luis Felipe Pedrolo Hickmann², Laura Braun Eickhoff³, Samara Cristine Knebel⁴,
Laura Schleder Correa⁵, Mirna Stela Ludwig⁶, Thiago Gomes Heck⁷**

¹ Projeto de pesquisa desenvolvido na Unijui; com financiamento da agência FAPERGS.

² Estudante do curso Medicina, bolsista do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica e Tecnológica da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul - PROBIC/PROBITI-FAPERGS.

³ Estudante do curso Medicina, bolsista do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq

^{4,5} Grupo de Pesquisa em Fisiologia da UNIJUI, Programa de Pós Graduação em Atenção Integral à Saúde, bolsistas CNPq.

⁶ Grupo de Pesquisa em Fisiologia da UNIJUI, Docente no Programa de Pós Graduação em Atenção Integral à Saúde. ludwig@unijui.edu.br

⁷ Grupo de Pesquisa em Fisiologia da UNIJUI, Docente no Programa de Pós Graduação em Atenção Integral à Saúde e Programa de Pós-Graduação em Modelagem Matemática e Computacional, Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em (In)Atividade Física e Saúde (INCT-CNPq). thiago.heck@unijui.edu.br

INTRODUÇÃO

O glifosato (GLY), [N-(fosfonometil)-glicina], é o princípio ativo de herbicidas mais utilizado no mundo devido a sua alta eficiência na agricultura (ANVISA, 2021). Logo, o seu uso intenso leva a uma maior presença dele no solo, água e alimentos, resultando em uma exposição humana contínua (Gillezeau et al., 2019), sendo a ingestão de água e alimentos contaminados a principal forma de exposição ocupacional e não ocupacional da população geral (Galli et al, 2024).

A ANVISA determinou a dose de 0,5 mg/kg de GLY por peso corporal (pc) por dia, por meio do consumo de água e alimentos, como a Ingestão Diária Aceitável (IDA) do herbicida para humanos (ANVISA, 2021). Em consonância, estudos apontam os efeitos tóxicos do herbicida, incluindo danos ao tecido nervoso, hepático, renal e órgãos reprodutivos, desencadeados pelo desbalanço no estresse oxidativo (EO). Estudos também relacionam o desenvolvimento de doenças crônicas com a exposição a longo prazo ao GLY ou suas formulações (Wang et al., 2022; Gunatilake et al., 2019). O EO é definido como um desequilíbrio entre oxidantes e antioxidantes a favor dos oxidantes (Sies; Jones, 2020). Como



o fígado é o centro de atividades metabólicas do organismo (Arciello et al., 2013), ele é amplamente afetado pelas espécies reativas de oxigênio, promovendo EO e causando danos e alterações irreversíveis nas biomoléculas (Sies; Jones, 2020). Ademais, a maioria dos estudos in vivo demonstra que a exposição ao GLY ou GBH induz principalmente EO e inflamação no fígado (Qi et al., 2023). Além disso, já há estudos estabelecendo a relação entre o uso de pesticidas organofosforados, como o GLY, e a promoção de esteato-hepatite metabólica tanto em humanos quanto em animais, por meio de uma combinação de EO, inflamação hepática, entre outros fatores (Mohamadi et al., 2026; Casarin et al., 2025).

Nesse cenário, torna-se importante o estudo das enzimas antioxidantes superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT) (Ighodaro et al., 2019), a formação de malondialdeído (MDA) (Tsikas, 2017) e as proteínas de choque térmico de 70 kDa (HSP70) no entendimento dos danos causados pelo EO e pela resposta celular ao estresse (Kurashova et al., 2019). Portanto, o objetivo deste estudo é avaliar os efeitos da exposição ao herbicida à base de glifosato (HBG) na dose IDA e as alterações em marcadores de estresse oxidativo e resposta ao estresse celular em ratos Wistar machos. Este estudo alinha-se ao Objetivo de Desenvolvimento Sustentável 3 da ONU, que visa “assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todos, em todas as idades” (ONU, 2015).

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo pré-clínico, experimental em modelo animal in vivo e prospectivo. Foram utilizados 12 ratos Wistar machos (*Rattus norvegicus albinus*), mantidos no biotério da UNIJUÍ sob condições padrão (~22°C, CEUA nº 028/24). Os animais foram divididos em 2 grupos experimentais aleatoriamente: Controle (n=6): receberam água; Glifosato (n=6): foram expostos por 12 semanas ao herbicida à base de glifosato (480g/L) na água, representando o consumo médio diário de 0,5 mg/kg de massa corporal, na dose diária aceitável (IDA, ANVISA), ajustada semanalmente, de acordo com os registros de consumo hídrico e peso corporal dos animais.

A atividade da SOD (U SOD/mg de prot.) foi determinada pela inibição da auto-oxidação do pirogallol. A atividade da CAT foi medida pela decomposição do peróxido de hidrogênio (mmol/mg de proteína). A determinação dos níveis de peroxidação lipídica

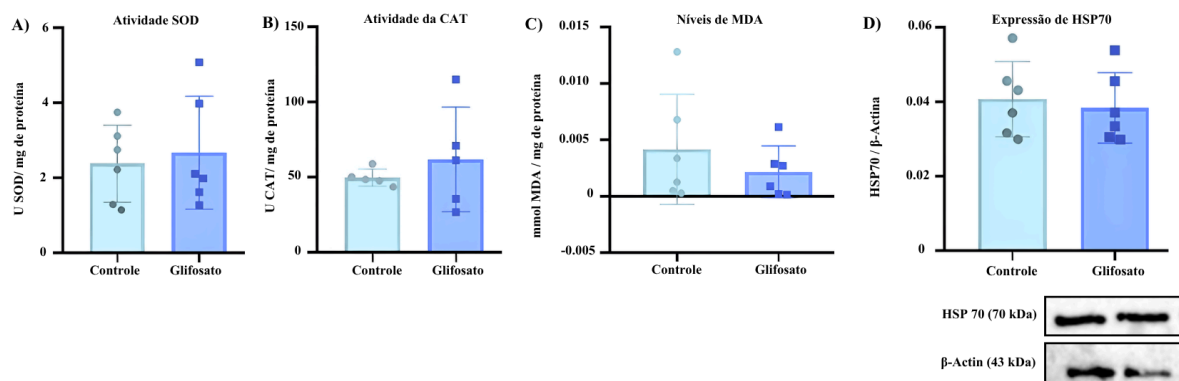


(MDA/mg de proteína) foi realizada pelo método das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS). A expressão de HSP70 foi avaliada por Western Blot, e os resultados foram expressos como HSP70/ β -actina. A análise estatística foi realizada no GraphPad Prism 8.0 pelo teste t de Student. O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Não foi observada diferença na atividade das enzimas antioxidantes SOD e CAT no tecido hepático. Quando comparado com outros estudos, doses menores que a IDA já foram suficientes para afetar a CAT (Larsen et al., 2014), porém, apenas em doses de 500 mg/kg foi observada diminuição da atividade da SOD (Tang et al., 2017).

Figura 1. A) Atividade da enzima superóxido dismutase no fígado. B) Atividade da enzima catalase no fígado. C) Níveis de MDA no fígado. D) Expressão de HSP70/ β -actina no fígado.



Legenda: A) Teste t não pareado: $P = 0,6998$. Controle ($n=6$) e Glifosato ($n=6$). Média $\pm$ DP do grupo controle = $2,376 \pm 1,027$. Média $\pm$ DP do grupo glifosato = $2,671 \pm 1,507$. B) Teste t não pareado: $P = 0,6998$. Controle ($n=5$) e Glifosato ($n=5$). Média $\pm$ DP do grupo controle = $49,62 \pm 5,672$. Média $\pm$ DP do grupo glifosato = $61,85 \pm 34,73$. C) Teste t não pareado: $P = 0,3856$. Controle ($n=6$) e Glifosato ($n=6$). Média $\pm$ DP do grupo controle = $0,004161 \pm 0,004883$. Média $\pm$ DP do grupo glifosato = $0,002164 \pm 0,002288$. D) Teste t não pareado: $P = 0,9949$. Controle ($n=6$) e Glifosato ($n=6$). Média $\pm$ DP do grupo controle = $0,04072 \pm 0,01012$. Média $\pm$ DP do grupo glifosato = $0,03835 \pm 0,009493$.

Os níveis de MDA não diferiram entre o grupo controle e o grupo exposto ao glifosato. Em contrapartida, outros estudos realizados com a dose IDA e doses superiores



observaram o aumento dos níveis de MDA no tecido hepático de ratos Wistar machos (Milić, et al., 2018; Abarikwu et al., 2015). Em adição, não houve diferença na expressão de HSP70 no fígado, o que pode indicar que a exposição crônica ao glifosato na dose IDA não foi capaz de alterar a expressão dessas proteínas, uma vez que pode não ter sido criado um ambiente com condições adversas, como por exemplo EO (Kurashova et al, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados do estudo sugerem que a exposição ao glifosato na dose IDA do herbicida para humanos não promoveu alterações na atividade de enzimas antioxidantes, nos marcadores de lipoperoxidação no fígado e na expressão de HSP70.

Palavras-chave: Glifosato. Estresse oxidativo. Proteínas de Choque Térmico HSP70. Fígado.

AGRADECIMENTOS

(CNPq, 444286/2024-1, 403136/2024-5, 405546/2023-8, 307926/2022-2; FAPERGS 25/2551-0002802-7. FINEP: 0729/04; to TGH).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Nota técnica final: reavaliação do glifosato. Brasília, DF: ANVISA, 2021
- GILLEZEAU, C.; et al. The evidence of human exposure to glyphosate: a review. *Environmental Health*, v. 18, n. 1, p. 2, 2019. DOI: 10.1186/s12940-018-0435-5.
- GALLI, F. S.; et al. Overview of human health effects related to glyphosate exposure. *Frontiers in Toxicology*, v. 6, p. 1474792, 2024. DOI: 10.3389/ftox.2024.1474792.
- WANG, X.; et al. Oxidative stress and metabolism: a mechanistic insight for glyphosate toxicology. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, v. 62, p. 617-639, 2022.
- 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. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 16, n. 15, p. 2734, 2019. DOI: 10.3390/ijerph16152734.



- ARCIELLO, M.; et al. Environmental pollution: a tangible risk for NAFLD pathogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 14, n. 11, p. 22052-22066, 2013.
- SIES, H.; JONES, D. P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, v. 21, p. 363-383, 2020.
- QI, L.; et al. Glyphosate-based herbicide disrupts energy metabolism and activates inflammatory response through oxidative stress in mice liver. *Chemosphere*, v. 315, 2023.
- MOHAMADI, B.; et al. The association between organophosphate pesticide residue exposure and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Toxicology Reports*, v. 16, 2026.
- CAVASSANI, S. F.; et al. Concentrações de glifosato (N-(fosfonometil)glicina) em cursos de água: revisão sistemática e análise cientométrica. *Aracê*, v. 7, n. 9, p. e8088, 2025.
- TSIKAS, D. Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: analytical and biological challenges. *Analytical Biochemistry*, v. 524, p. 13-30, 2017.
- KURASHOVA, N. A.; et al. Expression of HSP70 heat-shock proteins under oxidative stress. *Advances in Gerontology*, v. 10, p. 20-25, 2019. DOI: 10.1134/S2079057020010099.
- ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. *Objetivos de Desenvolvimento Sustentável*. Departamento de Assuntos Econômicos e Sociais. Rio de Janeiro. 2015.
- LARSEN, K.; et al. Effects of sublethal exposure to a glyphosate-based herbicide formulation on metabolic activities of different xenobiotic-metabolizing enzymes in rats. *Chemosphere*, v. 203, p. 174-181, 2018. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2018.03.190.
- TANG, J.; et al. Ion imbalance is involved in the mechanisms of liver oxidative damage in rats exposed to glyphosate. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, v. 28, n. 11, p. 519-525, 2014. DOI: 10.1002/jbt.21581.
- MILIĆ, M.; et al. Oxidative stress, cholinesterase activity, and DNA damage in the liver, whole blood, and plasma of Wistar rats following a 28-day exposure to glyphosate. *Arhiv za Higijenu Rada i Toksikologiju. Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*. v. 69, n. 2, p. 154-168, 2018. DOI: 10.2478/aiht-2018-69-3114.
- ABARIKWU, S. O.; et al. Combined effects of repeated administration of Bretmont Wipeout (glyphosate) and Ultrazin (atrazine) on testosterone, oxidative stress and sperm quality of Wistar rats. *Toxicology Reports*, v. 4, p. 730-737, 2017. DOI: 10.1016/j.toxrep.2017.11.004.