

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS PARA A SUSTENTABILIDADE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA E MONITORAMENTO
AMBIENTAL

Mariana Canutti Mariano Vicente

BIOMARCADORES BIOQUÍMICOS EM ANUROS EXPOSTOS AO GLIFOSATO:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Sorocaba

2025

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS PARA A SUSTENTABILIDADE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA E MONITORAMENTO
AMBIENTAL

Mariana Canutti Mariano Vicente

BIOMARCADORES BIOQUÍMICOS EM ANUROS EXPOSTOS AO GLIFOSATO:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia e Monitoramento Ambiental para obtenção do título de Mestre em Biotecnologia e Monitoramento Ambiental

Orientação: Prof.^a. Dr.^a. Cleoni dos Santos Carvalho

Coorientação: Prof.^a. Dr.^a. Raquel Fernanda Salla Jacob

Financiamento: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

Sorocaba

2025

Vicente, Mariana Canutti Mariano

Biomarcadores bioquímicos em anuros expostos ao glifosato: Uma revisão sistemática / Mariana Canutti Mariano Vicente -- 2025.
64f.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de São Carlos, campus Sorocaba, Sorocaba
Orientador (a): Cleoni dos Santos Carvalho
Banca Examinadora: Cleoni dos Santos Carvalho, José Augusto de Oliveira David, Juliane Silberschmidt Freitas
Bibliografia

1. ANFÍBIOS. 2. BIOMARCADORES. 3. GLIFOSATO. I. Vicente, Mariana Canutti Mariano. II. Título.

Ficha catalográfica desenvolvida pela Secretaria Geral de Informática (SIn)

DADOS FORNECIDOS PELO AUTOR

Bibliotecário responsável: Maria Aparecida de Lourdes Mariano -
CRB/8 6979



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências e Tecnologias Para a Sustentabilidade
Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia e Monitoramento Ambiental

Folha de Aprovação

Defesa de Dissertação de Mestrado da candidata Mariana Canutti Mariano Vicente, realizada em 09/05/2025.

Comissão Julgadora:

Profa. Dra. Cleoni dos Santos Carvalho (UFSCar)

Profa. Dra. Juliane Silberschmidt Freitas (UNESP)

Prof. Dr. José Augusto de Oliveira David (UFSCar)

O Relatório de Defesa assinado pelos membros da Comissão Julgadora encontra-se arquivado junto ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia e Monitoramento Ambiental.

“The only good human being is a dead one.”

George Orwell.

RESUMO

VICENTE, Mariana Canutti Mariano. Biomarcadores bioquímicos em anuros expostos ao glifosato: uma revisão sistemática. 2025. Dissertação de Mestrado em Biotecnologia e Monitoramento Ambiental – Universidade Federal de São Carlos, Sorocaba, 2025.

O glifosato, um dos herbicidas mais utilizados no mundo, é capaz de gerar efeitos letais e subletais a diversos tipos de organismos, principalmente em anuros que, durante seu desenvolvimento, transitam entre o meio aquático e o terrestre. Os anfíbios são organismos vulneráveis à extinção devido, o desmatamento e perda de habitat, doenças, mudanças climáticas e à alta sensibilidade a xenobióticos encontrados no meio ambiente como os agrotóxicos, por exemplo. Portanto, é fundamental compreender o desenvolvimento de estudos na área de herbicidas e lacunas que ainda não foram supridas. Nessa revisão, foram utilizados quatro bases de dados para pesquisar artigos que tratassem de biomarcadores bioquímicos em anuros expostos ao glifosato. Foram encontrados 25 artigos publicados entre 2007 e 2023 distribuídos em seis países, cujos responsáveis pela maior quantidade são Brasil e Argentina, o que se deve pela grande comunidade de grupos de estudos em ecotoxicologia, bem como pelo alto consumo de glifosato. Apesar da busca consistir em anfíbios, apenas estudos com anuros foram encontrados, cujas espécies mais utilizadas foram *Rhinella arenarum*, *Aquarana catesbeiana* e *Xenopus laevis*. Além disso, 48% dos estudos utilizaram as vias enzimáticas para avaliar estresse oxidativo e neurotoxicidade, seguido de análises no fígado (24%) e metabolismo (16%). Acerca do estágio de vida dos anuros avaliados, 92% dos estudos utilizaram girinos e apenas 8% investigaram adultos. Todos os estudos encontrados relataram estresse oxidativo e alterações enzimáticas relacionadas à exposição de anfíbios ao glifosato isolado ou em mistura com outros agrotóxicos, demonstrando sua capacidade em comprometer processos fundamentais que vão desde o nascimento até a reprodução desses indivíduos. Todavia, a quantidade de estudos ainda é insuficiente, pois é preciso encontrar uma solução econômica e ambientalmente efetiva para o uso desenfreado do glifosato. Portanto, esta revisão demonstra a necessidade de se realizar mais estudos relacionados a biomarcadores bioquímicos e efeitos do glifosato em anfíbios.

Palavras-chave: Anfíbios; Ecotoxicologia; Herbicida.

ABSTRACT

Glyphosate, one of the most widely used herbicides in the world, is capable of generating lethal and sublethal effects on several types of organisms, especially in anurans that, during their development, move between the aquatic and terrestrial environments. Amphibians are organisms vulnerable to extinction due to deforestation and habitat loss, diseases, climate change, and high sensitivity to xenobiotics found in the environment, such as pesticides, for example. Therefore, it is essential to understand the development of studies in the area of herbicides and gaps that have not yet been filled. In this review, four databases were used to search for articles that dealt with biochemical biomarkers in anurans exposed to glyphosate. Twenty-five articles published between 2007 and 2023 were found, distributed in six countries, with the largest number being Brazil and Argentina, which is due to the large community of study groups in ecotoxicology, as well as the high consumption of glyphosate. Although the search consisted of amphibians, only studies with anurans were found, whose most used species were *Rhinella arenarum*, *Aquarana catesbeiana* and *Xenopus laevis*. In addition, 48% of the studies used enzymatic pathways to evaluate oxidative stress and neurotoxicity, followed by analyses in the liver (24%) and metabolism (16%). Regarding the life stage of the anurans evaluated, 92% of the studies used tadpoles and only 8% investigated adults. All studies reported oxidative stress and enzymatic alterations related to the exposure of amphibians to glyphosate alone or in mixture with other pesticides, demonstrating its capacity to compromise fundamental processes ranging from birth to reproduction of these individuals. However, the number of studies is still insufficient, as it is necessary to find an economically and environmentally effective solution to the unbridled use of glyphosate. Therefore, this review demonstrates the need to carry out further studies related to biochemical biomarkers and effects of glyphosate in amphibians.

Keywords: Amphibians; Ecotoxicology; Herbicide.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Distribuição global de anfíbios.....	10
Figura 2 – Ciclo de vida dos anfíbios.....	12
Figura 3 – Triagem de artigos.....	19
Figura 4 – Escala temporal de artigos.....	20
Figura 5 – Distribuição geográfica de artigos.....	21
Figura 6 – Espécies estudadas.....	22
Figura 7 – Estágio de desenvolvimento.....	24
Figura 8 – Órgãos avaliados.....	25
Figura 9 – Biomarcadores bioquímicos avaliados.....	26
Figura 10 – Representação gráfica das revistas.....	27

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACh	Acetilcolina
AChE	Acetilcolinesterase
ALP	Fosfatase Alcalina
ALT	Alanina aminotransferase
As	Arsenito
AST	Aspartato aminotransferase
BChE	Butirilcolinesterase
CAT	Catalase
CbE	Carboxilesterase
FABP	Proteína de ligação a ácidos graxos
GBH	Herbicida à base de glifosato
GPx	Glutathiona peroxidase
GR	Glutathiona redutase
GSH	Glutathiona reduzida
GST	Glutathiona S-Transferase
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio
LDH	Lactato desidrogenase
LPO	Lipoperoxidação
O ₂	Oxigênio
OH•	Radical hidroxila
SOD	Superóxido dismutase
TBARS	Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico
TCA	Ciclo dos ácidos tricarbóxicos

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO GERAL	9
1.1 GLIFOSATO E CONTAMINAÇÃO AMBIENTAL	9
1.2 ANFÍBIOS	10
1.3 BIOMARCADORES BIOQUÍMICOS E EFEITOS DO GLIFOSATO.....	12
2 ARTIGO	15
2.1 INTRODUÇÃO.....	16
2.2 METODOLOGIA.....	18
2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	19
2.3.1 Dados Cientométricos	19
2.3.2 Análises dos Estudos	27
2.3.2.1 Glifosato Isolado	27
2.3.2.2 Glifosato e Outros Xenobióticos	28
2.4 CONCLUSÕES	47
REFERÊNCIAS	48
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS	57
REFERÊNCIAS	58

1 INTRODUÇÃO GERAL

1.1 GLIFOSATO E CONTAMINAÇÃO AMBIENTAL

Os principais produtos agrícolas lançados no meio ambiente são resíduos de fertilizantes e agrotóxicos, advindos de múltiplas fontes de emissão, e afetam tanto a biota terrestre quanto a aquática (DEVI; MANJULA; BHAVANI, 2022). Os resíduos podem atingir diretamente os corpos d'água ou indiretamente, por via de percolação que é capaz de alcançar os lençóis freáticos e da pulverização dos compostos, capazes de serem transportados via aérea e depositados na água e no solo (PEREIRA *et al.*, 2022; RIYAZ; SHAH; SIVASANKARAN, 2022). Ao atingir o solo ou o meio aquático, os agrotóxicos oferecem riscos para plantas e animais por conta da bioacumulação e os efeitos gerados ao longo da cadeia alimentar (BRESSIANI *et al.*, 2023; AHMAD *et al.*, 2024). Além disso, a forma como os pesticidas devem ser descartados pode variar consoante a sua aplicação, acúmulo, transformação e transporte, pois esse processo de descarte permite antever como esses produtos irão se comportar em contato com partículas da água ou do solo, com a bioacumulação, velocidade de evaporação e solubilidade (BAGHERI; EMAMI; DAMALAS, 2021; DE SOUSA, 2018).

O glifosato [N-(fosfonometil) glicina] é um herbicida não seletivo sistêmico utilizado em plantações de feijão, soja e algodão com foco em aplicação de pós emergência, e é conhecido por ser bastante popular na defesa de plantios (LIMA; BOËCHAT; GÜCKER, 2021; NIU *et al.*, 2025). Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA (2024), a classificação toxicológica do glifosato é de “classe IV” (produto improvável de causar dano agudo – faixa azul), entretanto, pertence à “classe III” quanto ao potencial de periculosidade ambiental, que considera o glifosato perigoso ao meio ambiente. Para avaliar o risco ambiental de pesticidas, determina-se sua periculosidade de acordo com sua exposição (DAUFENBACK *et al.*, 2022; PASSOS *et al.*, 2022). Além da sua capacidade de se infiltrar no solo, o glifosato pode ser transportado pela água da chuva ou da irrigação, contaminando lençóis freáticos e rios (MILAN; VIDOTTO; FOGLIATTO, 2022; AYoola *et al.*, 2023). Esse herbicida permanece no solo por semanas ou até meses, variando consoante a aspectos como tipo de solo, métodos de cultivo e clima (DUKE, 2020; WYNN; WEBB, 2022).

O principal metabólito do glifosato é o ácido aminometilfosfônico (AMPA). Embora sua toxicidade seja considerada relativamente baixa, o AMPA apresenta maior resistência no ambiente em comparação ao próprio glifosato e contribui para a poluição da água e do solo devido à sua estabilidade (HADAD *et al.*, 2024). Dentre as formulações comerciais do glifosato, o ROUNDUP ORIGINAL®, que apresenta em sua composição sal de di-amônio de

N-(fosfometil) glicina, é atualmente o herbicida mais utilizado no Brasil (NACANO *et al.*, 2023).

Esta dissertação de mestrado objetivou compilar dados bibliográficos acerca de biomarcadores bioquímicos considerando a importância desse método na investigação de alterações causadas pelo glifosato aplicado individualmente ou associado a outros agroquímicos em anfíbios. Deste modo, os resultados levantados serão apresentados em forma de artigo com o seguinte título: Biochemical biomarkers in analysis of amphibians exposed to glyphosate: a systematic review.

1.2 ANFÍBIOS

Os anfíbios integram uma classe de vertebrados composta por animais ectotérmicos, com tegumento permeável, fino, úmido e sem escamas, distribuídos nas ordens Anura, Gymnophiona e Urodela (ADEYEMI *et al.* 2023; GUERRA *et al.*, 2024). Por conta de particularidades fisiológicas e comportamentais como pele permeável, ciclo de vida complexo dependente de ambientes aquático e terrestre, diferença na dieta de adultos e girinos, os anfíbios são extremamente sensíveis às variações ambientais (PRESTES; VINCENCI, 2019; HE *et al.*, 2023). A quantidade de anfíbios compreendida pelo Brasil atualmente é 1188 espécies, sendo 1144 de anuros, seguida de 39 espécies de cecílias e 5 espécies de salamandras (GUERRA *et al.*, 2024). Isso se deve ao clima e a quantidade de água disponíveis no Brasil, além de biomas com condições diferentes que favorecem a diversificação de espécies, que tornam o país responsável pela maior quantidade de biodiversidade do planeta conforme Figura 1.

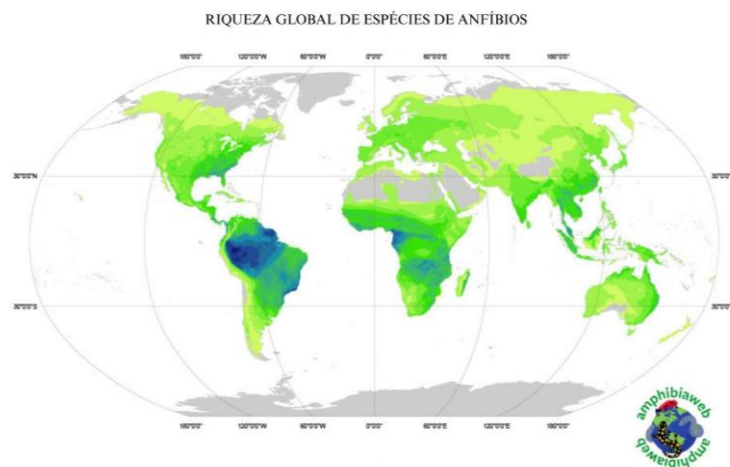


Figura 1. Distribuição global de anfíbios
Fonte: Amphibia Web, 2021.

Os anfíbios também possuem um papel extremamente importante nos ecossistemas aquáticos visto que, de modo geral, passam a fase larval e determinados períodos de suas vidas nos ecossistemas aquáticos e, na fase adulta, majoritariamente em ambientes terrestres (TOLEDO *et al.*, 2023; ZENNI *et al.*, 2024.). Além disso, desempenham funções essenciais em comunidades ecológicas, atuando tanto como predadores quanto como presas de outros animais (BENARD; GREENWALD, 2023; LEÃO-PIRES; LUIZ; SAWAYA, 2024). Dessa forma, em função de suas características ecológicas e fisiológicas, os anfíbios são objetos de estudos ecotoxicológicos, principalmente utilizados no monitoramento ambiental (BOLOCHIO *et al.*, 2020; ESTES-ZUMPF *et al.*, 2022).

Apesar da diversidade de anfíbios, o declínio global dessa classe é uma das consequências das crises ambientais causadas por fatores como perda de habitat em razão da urbanização, expansão agrícola e desmatamento, tornando restrita às áreas adequadas para viver e se reproduzir (DE SOUZA *et al.*, 2023). Outra causa é a poluição de corpos d'água por pesticidas e outros poluentes que afetam diretamente a pele, o sistema reprodutivo, desenvolvimento, entre outros (GAUTAM *et al.*, 2024). As mudanças climáticas e a disputa com espécies invasoras também são fatores nocivos e crescentes nas últimas décadas, capazes de alterar padrões de clima que afetam drasticamente seus ciclos de vida e interações entre predador e presa (ANUNCIAÇÃO *et al.*, 2023; SILVA-SANTOS; CASCON; PASSOS, 2024). Essas ameaças são responsáveis pelo declínio e extinção de diversas espécies de anfíbios no mundo (HADDAD *et al.*, 2022; HE *et al.*, 2024.).

De acordo com a Figura 2, o ciclo de vida dos anuros se inicia com a deposição dos ovos fecundados dentro de uma cápsula gelatinosa que permanecem em ambiente aquático e tornam-se embriões e, após eclodirem, são chamados de girinos (ETEROVICK; SAZIMA, 2004).

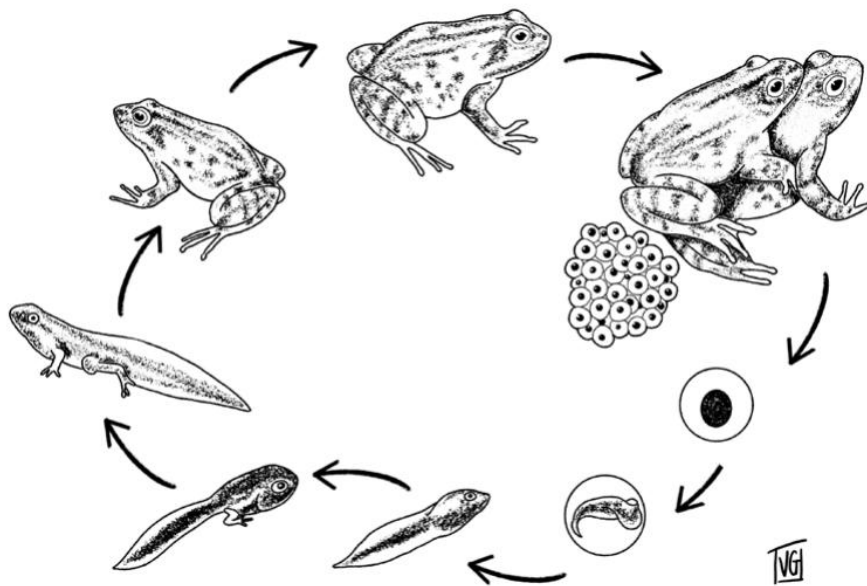


Figura 2. Ciclo de vida dos anfíbios.
Fonte: Eterovick & Sazima, 2004.

Conforme STEBBINS & COHEN (2021), nessa fase, os girinos respiram por meio das brânquias, possuem cauda e vivem exclusivamente na água até passarem pela metamorfose, fase em que ocorrem alterações corporais como perda de cauda (em casos de anuros), desenvolvimento de membros e alteração no sistema respiratório, possibilitando sobreviver também em ambientes terrestres. Ao chegar na fase adulta, esses indivíduos possuem tanto a respiração cutânea quanto a pulmonar desenvolvidas, sendo extremamente importante para reprodução e finalização deste ciclo, quanto para sua sobrevivência, uma vez que em ambientes com baixa disponibilidade de O_2 , os pulmões podem não ser capazes de atender suas necessidades metabólicas (WRIGHT, 2021; HUSAYN; AHMED, 2025).

1.3 BIOMARCADORES BIOQUÍMICOS E EFEITOS DO GLIFOSATO

Biomarcadores bioquímicos são geralmente os primeiros indicativos de alterações biológicas em um organismo quando exposto a poluentes. Devido à alta sensibilidade fornecem informações essenciais no monitoramento de xenobióticos (ALIJANI *et al.*, 2017; BITSCHINSKI *et al.*, 2024). Um dos biomarcadores ambientais mais avaliados são os que levam o organismo a situações de estresse oxidativo, pois é comum que junto a biotransformação de xenobióticos ocorra uma intensa produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) como, por exemplo, o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e radical hidroxila ($OH\bullet$), produzidos durante a respiração celular, especialmente na cadeia de transporte de

elétrons (DAS, 2015; HATAMI; GHORBANPOUR, 2024).

Em um organismo saudável, sistemas antioxidantes enzimáticos como a superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathiona peroxidase (GPx) e antioxidantes não enzimáticos como a glutathiona reduzida (GSH) neutralizam essas espécies reativas, o que mantém o equilíbrio redox celular (CALISI *et al.*, 2023; WALDECK-WEIERMAIR, 2024). Quando há acúmulo de EROs ou deficiência no sistema antioxidante, instala-se um quadro de estresse oxidativo, comprometendo a integridade celular e promovendo a oxidação de componentes essenciais, como os lipídios de membrana (ORTÍZ *et al.*, 2025; FENG *et al.*, 2022).

A lipoperoxidação (LPO) é um processo de reações em cadeia resultantes da ação dos radicais livres sobre os lipídios que alteram a permeabilidade e integridade das membranas celulares (VON KRUSENSTIERN *et al.*, 2023; WANG *et al.*, 2023). A LPO exacerbada e desregulada pode causar danos significativos às membranas celulares, ao DNA e às proteínas, comprometendo a funcionalidade normal das células e dos tecidos (LIAO *et al.*, 2023; WANG; LIU, 2024). Esse processo ocorre em três estágios: iniciação, propagação e terminação (HAJIEVA *et al.*, 2023). No primeiro estágio, um radical livre como o $\text{OH}\cdot$ remove um hidrogênio de um ácido graxo poli-insaturado da membrana celular, gerando um radical lipídico, tornando a membrana mais suscetível ao estresse oxidativo (PELUSO *et al.*, 2023; CHAKRABORTY *et al.*, 2024). No segundo, o radical lipídico ($\text{L}\cdot$) reage com O_2 molecular, formando um radical peroxil lipídico ($\text{LOO}\cdot$), que abstrai outro lipídio para formar peróxido lipídico (LOOH) e um novo $\text{L}\cdot$. O produto intermediário hidroperóxido lipídico (LOOH) pode sofrer decomposição e gerar novos radicais livres, dando continuidade à reação em cadeia da lipoperoxidação (WANG; LIU, 2024). No último estágio, o processo é finalizado quando os radicais são neutralizados ou reagem entre si, por antioxidantes como a glutathiona e a vitamina E, por exemplo, pois isso impede que a lipoperoxidação danifique as membranas celulares (FARHOOSH, 2021; VALGIMIGLI, 2023).

A SOD catalisa a conversão do ânion superóxido em O_2 e H_2O_2 , sendo fundamental na inibição de formação de peroxinitrito e disfunção endotelial e mitocondrial (WANG *et al.*, 2018; ANDRÉS *et al.*, 2023). A CAT é um antioxidante responsável por catalisar a conversão do H_2O_2 em O_2 e água, e está presente na maioria das células aeróbias (TAKIO; YADAV; YADAV, 2021; JOMOVA *et al.*, 2024). A GPx compõe o sistema antioxidante celular e atua na defesa contra radicais livres, convertendo H_2O_2 em O_2 e água utilizando a GSH como substrato, além de ser importante na prevenção de doenças vasculares e câncer (CARDOSO *et al.*, 2017; NAGY *et al.*, 2019).

A glutathione redutase (GR) é responsável por reduzir a glutathione oxidada ou dissulfeto (GSSG), por meio da conversão do dissulfeto cíclico ao GSH, realizado pela conversão de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzida (NADPH) para nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NADP⁺) (MCGILL; JAESCHKE, 2015; OESTREICHER, 2019). As glutathione S-transferases (GSTs) formam um grupo de enzimas de biotransformação e atuam na desintoxicação celular de compostos eletrofílicos (ALOKE; ONISURU; ACHILONU, 2024).

As enzimas hepáticas, sendo as mais utilizadas as aminotransferases séricas, alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) são utilizadas como marcadores de lesão hepática e estresse oxidativo em organismos aquáticos expostos a contaminantes químicos. Destacam-se os estudos com peixes (MARY *et al.*, 2014; KUMAR *et al.*, 2018, PANETTO *et al.*, 2019) e em girinos (PELTZER *et al.*, 2024).

As transaminases ou aminotransferases são um grupo de enzimas que atuam como mediadores na transferência de um grupo amina entre um aminoácido e um cetoácido. A aspartato aminotransferase (AST) catalisa a transferência do grupo amina do aspartato para o cetoglutarato, formando glutamato e oxaloacetato, e a alanina transaminase (ALT) catalisa a transferência do grupo amina da alanina para o cetoglutarato, formando glutamato e piruvato (YANG *et al.*, 2020). Assim sendo, a glutamina atua como uma fonte de carbono para alimentar o ciclo dos ácidos tricarbóxicos (TCA) e contribui para a produção de energia celular (KHATTAB *et al.*, 2021; CHEN *et al.*, 2024).

A acetilcolinesterase (AChE) é vital para o sistema nervoso, presente em vertebrados e invertebrados. Sua função primordial é desintegrar o neurotransmissor acetilcolina (ACh) na fenda sináptica após a condução de um impulso nervoso (SILMAN; SUSSMAN, 2008; MARUCCI *et al.* 2021). A ACh é produzida pelos neurônios colinérgicos e se conecta a receptores situados na membrana pós-sináptica e, para que o sinal não persista indefinidamente, a ACh deve ser prontamente removida da sinapse (SOUZA *et al.*, 2022). Logo, a AChE hidrolisa a acetilcolina em colina e ácido acético, interrompendo a transmissão do impulso nervoso (GARCEZ *et al.*, 2013; DA SILVA BRITO *et al.*, 2020).

As informações coletadas neste estudo servirão para destacar os principais biomarcadores bioquímicos na avaliação de anfíbios expostos ao glifosato, a fim de compreender o potencial tóxico do herbicida aplicado isoladamente e em mistura com outros xenobióticos, bem como fornecer uma base para os próximos estudos que utilizem biomarcadores e indicar perspectivas futuras para estudos herpetológicos e bioquímicos.

2 ARTIGO

Biomarcadores bioquímicos em anuros expostos ao glifosato: uma revisão sistemática

Resumo

Anfíbios são altamente sensíveis a contaminantes ambientais e são amplamente utilizados como bioindicadores em estudos ecotoxicológicos. O glifosato, um dos herbicidas mais utilizados no mundo, pode induzir estresse oxidativo e alterações enzimáticas nesses organismos, o que compromete seu desenvolvimento e metabolismo. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática da literatura sobre biomarcadores bioquímicos em anuros expostos ao glifosato, avaliando os principais efeitos observados. Foram analisados 25 artigos publicados entre 2007 e 2023, abrangendo estudos realizados no Brasil, Argentina, Turquia, entre outros países. As espécies mais utilizadas foram *Rhinella arenarum* (28% dos estudos), *Aquarana catesbeiana* (16%) e *Xenopus laevis* (12%). Em relação ao estágio de vida dos anuros avaliados, 92% dos estudos utilizaram girinos, enquanto apenas 8% analisaram adultos, demonstrando tanto a maior suscetibilidade desses organismos durante a metamorfose quanto a praticidade experimental em estudos laboratoriais. As concentrações de glifosato testadas nos estudos analisados variaram de 0,01 mg/L a 240 mg/L, com destaque para a presença de efeitos tóxicos mesmo em doses ambientalmente relevantes. Os biomarcadores mais avaliados foram glutathione S-transferase (64%), acetilcolinesterase (52%), CAT e TBARS (36% cada). Os resultados indicam que a exposição ao glifosato pode comprometer processos biológicos fundamentais em anfíbios, da fase larval à adulta. No entanto, há uma lacuna na literatura quanto aos efeitos da exposição crônica a baixas doses e formulações comerciais do herbicida. Portanto, estudos futuros devem priorizar a análise de concentrações ambientalmente relevantes, considerando diferentes formulações e impactos de longo prazo na biodiversidade.

Palavras-chave: Anuros; Estresse oxidativo; Níveis de enzimas.

2.1 INTRODUÇÃO

Os anfíbios são vertebrados ectotérmicos pertencentes ao filo Chordata e à classe Amphibia, e possuem uma variedade de características morfológicas e fisiológicas como respiração cutânea, metamorfose, pele úmida e permeável durante o desenvolvimento (KOSAL, 2023; SRIVASTAVA, 2024). Além disso, possuem um ciclo de vida complexo que incluem um estágio larval aquático e um estágio adulto terrestre e são encontrados em três ordens: Anuros (sapos, rãs e pererecas), Caudata (tritões e salamandras) e Gimnópodes (cecílias e cobras-cegas) (WELLS, 2007; LIEDTKE; WIENS; GOMEZ-MESTRE, 2022).

Atividades como desmatamento, agricultura intensiva e a poluição impactam os anfíbios, levando à diminuição das populações e à perda de diversidade genética (WINGEN; CUBAS; OLIVEIRA, 2023). Além disso, a poluição da água e do solo por substâncias químicas tóxicas, como pesticidas e metais, representa uma ameaça significativa em função da sensibilidade de sua pele permeável (BRICE; KENKO, 2022; BOCCIONI *et al.*, 2024). Em consequência ao sistema de larga escala, a agricultura moderna exige meios rápidos e eficazes no controle de pragas através de tecnologias, que provocam a inserção de uma grande variedade de substâncias químicas no sistema de produção, dentre eles os herbicidas e fungicidas responsáveis pelo controle de crescimento de ervas daninhas e fungos, respectivamente (ALENGEBAWY *et al.*, 2021; ZHANG *et al.* 2024).

Os principais produtos agrícolas lançados no meio ambiente são resíduos de fertilizantes e agroquímicos, advindos de múltiplas fontes de emissão que afetam tanto a biota terrestre quanto a aquática (DELSO; TOSI, 2024). Em meio aquático, os resíduos atingem diretamente os corpos d'água por irrigação ou indiretamente, por via de percolação que pode alcançar os lençóis freáticos e da pulverização dos compostos, capazes de serem transportados via aérea e acabarem depositados na água e no solo (CARPIO *et al.*, 2021; PANIS *et al.*, 2022).

O glifosato é um herbicida não seletivo de amplo espectro, usado principalmente no controle de plantas daninhas devido ao seu mecanismo de ação por meio da inibição da enzima EPSPS (5-enolpiruvilshiquimato-3-fosfato sintase), essencial para a síntese de aminoácidos aromáticos nas plantas (ECEIZA *et al.*, 2022; YANNICCARI *et al.*, 2023). Foi desenvolvido inicialmente em 1950 pelo químico suíço Henri Martin, mas só na década de 70 foi utilizado como herbicida pela Monsanto (atualmente Bayer) (MARTINS-GOMES *et al.*, 2022; ZUKER; CARDOSO, 2025). No Brasil, o glifosato é amplamente utilizado em culturas que dominam o agronegócio como soja, milho e

algodão (RODRIGUES *et al.*, 2020; DE CAMPOS *et al.*, 2021). Considerando que o Brasil é um dos maiores consumidores de agrotóxicos do mundo, sendo o glifosato o mais utilizado (NACANO *et al.*, 2023; CASTILHO; LAZARETTI, 2024), entende-se a importância de compreender sua toxicidade em organismos como anfíbios e avaliar o cenário de monitoramento ambiental.

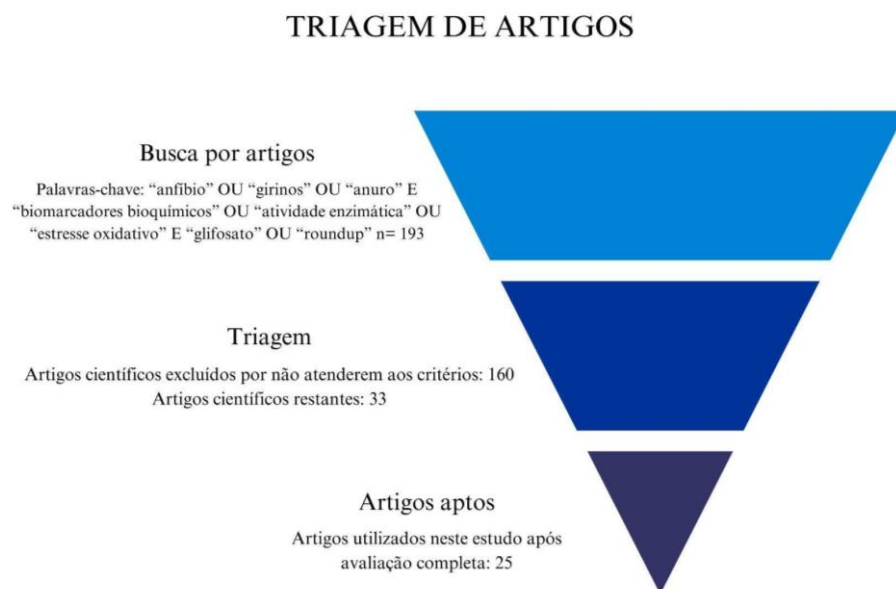
As avaliações ambientais servem para conhecer os impactos causados por determinados produtos no meio ambiente, que dependem de sua toxicidade em organismos aquáticos, terrestres e até mesmo em humanos (FERNANDES *et al.*, 2023). Esses efeitos variam de acordo com suas concentrações em diferentes meios que vão desde o solo até a atmosfera, além de dependerem de métodos e condições de aplicação (ZALLER *et al.*, 2022; SHI *et al.*, 2024). Nesse contexto, o monitoramento ambiental torna-se uma ferramenta extremamente importante tanto na gestão de recursos ambientais e preservação dos ecossistemas, quanto na busca pela qualidade de vida do ser humano (HUANG *et al.*, 2022; ZHOU; LI; ACHAL, 2024).

Os biomarcadores são considerados respostas biológicas que os organismos apresentam quando são expostos a agentes poluentes ou alterações ambientais (TURESKY; LU, 2020; LEMOS, 2021). Essas alterações podem ser observadas a nível celular, comportamental, bioquímico ou fisiológico, por exemplo (CALISI *et al.*, 2023). Além disso, os biomarcadores são classificados nos seguintes grupos: biomarcadores de suscetibilidade que ajudam a analisar o limite de resistência de um organismo exposto a xenobióticos; biomarcadores de exposição que determinam se um organismo foi exposto a um determinado xenobiótico e biomarcadores de efeito que determinam a resposta do organismo avaliado ou os efeitos da exposição (TURESKY; LU, 2020; PELUSO; COLL; ARONZON, 2021; DE CARVALHO LOPES *et al.*, 2025).

Portanto, esta pesquisa irá destacar os biomarcadores bioquímicos mais relevantes na avaliação de anfíbios expostos ao glifosato, com o propósito de compreender o potencial tóxico do herbicida quando aplicado de forma isolada ou combinada com outros xenobióticos. Além disso, fornecerá uma base para estudos futuros que usem biomarcadores e apontará caminhos futuros para estudos herpetológicos e bioquímicos. Este trabalho foi baseado em estudos encontrados nas plataformas PubMed, Science Direct, Scopus e Springer sem restrição de data e espécie.

2.2 METODOLOGIA

Foi realizado um levantamento bibliográfico sistemático, onde buscou-se artigos revisados por pares em diversos bancos de dados, sendo os principais PubMed, Scopus, Springer e Science Direct. Foram combinadas palavras-chaves como “amphibian” OU “tadpoles” OU “anuran” OU “frogs” E “biochemical biomarkers” OU “enzymatic activity” OU “oxidative stress” E “glyphosate” OU “roundup”, considerando palavras no singular e plural. Inicialmente, a busca resultou em 193 artigos científicos que, em seguida, passaram por uma triagem e foram selecionados de acordo com os objetivos iniciais, que eram encontrar artigos que utilizassem anfíbios, o herbicida glifosato e biomarcadores bioquímicos. Optou-se por considerar neste estudo todas as formulações comerciais à base de glifosato disponíveis no mercado, que resultam da combinação de sais de glifosato a diferentes surfactantes, assim como estudos que analisaram a mistura do glifosato com outros pesticidas. Os critérios de exclusão contemplam literatura cinzenta, documentos duplicados, relatórios técnicos e estudos que não atendiam aos objetivos desta pesquisa (Fig. 3). Dessa forma, após a triagem, foram considerados 25 artigos científicos para essa revisão sistemática.



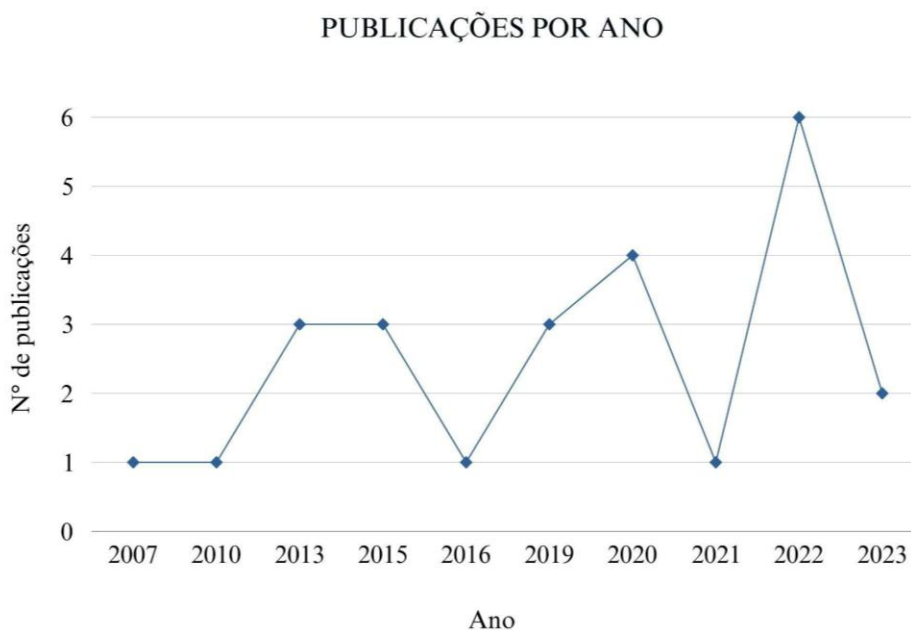
Fonte: elaborada pela autora.

Figura 3. Levantamento bibliográfico sistemático de estudos sobre biomarcadores bioquímicos em anfíbios expostos ao herbicida glifosato.

2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.3.1 Dados Cientométricos

A busca nas bases de dados científicos resultou em um total de 193 artigos, que passaram por uma triagem de acordo com os critérios de elegibilidade, a fim de selecionar apenas os estudos relacionados a biomarcadores bioquímicos em anfíbios expostos ao glifosato. Ao final da seleção, restaram 25 artigos científicos utilizados para compor a presente revisão sistemática. A distribuição cronológica dos estudos demonstrou que o primeiro artigo encontrado relacionado a biomarcadores bioquímicos em anfíbios que foram expostos ao glifosato foi em 2007 e a tendência de publicações ao longo dos próximos anos permaneceu baixa, com pouca variação de quantidade a cada dois ou três anos até 2016 (Fig. 4). Em 2019 a quantidade de publicações aumentou ligeiramente, com uma queda em 2021 que pode ser justificada pelo efeito da pandemia, seguido de uma retomada em 2022 com 6 artigos, o maior pico de estudos encontrado. Em 2023, houve apenas 2 estudos publicados sobre o assunto.



Fonte: elaborada pela autora.

Figura 4. Representação gráfica da distribuição cronológica de artigos acerca de biomarcadores bioquímicos em análises de anfíbios expostos ao glifosato. No eixo X estão os anos de publicação dos artigos avaliados. No eixo Y, a quantidade de artigos publicados entre os anos de 2007 e 2023.

Todavia, ainda que tenha ocorrido um breve aumento de publicações em 2022, a quantidade de estudos levantados é muito restrita. A baixa quantidade de pesquisas nessa

área apresenta um cenário preocupante em que a comunidade científica é pouco estimulada a se aprofundar no assunto. Isso relaciona-se a urgência em priorizar o financiamento de pesquisas acadêmicas, principalmente em países como o Brasil que utiliza agrotóxicos intensamente e, ao mesmo tempo, possui a maior biodiversidade do planeta, com 1.188 espécies de anfíbios sendo 1.144 de anuros (SEGALLA *et al.*, 2021).

Contudo, a distribuição geográfica dos estudos levantados demonstrou uma predominância de grupos de pesquisa da América do Sul, a qual Brasil e Argentina possuem maior destaque com 10 e 8 artigos respectivamente, relacionados a biomarcadores bioquímicos em anfíbios expostos ao glifosato (Fig. 5). A maior quantidade de pesquisas no Brasil e Argentina pode justificar-se pela grande comunidade de grupos de estudos em ecotoxicologia localizados nesses países, aliado ao fato de serem grandes consumidores de glifosato e detentores de uma vasta riqueza de diversidade de anfíbios em virtude do clima neotropical da região.

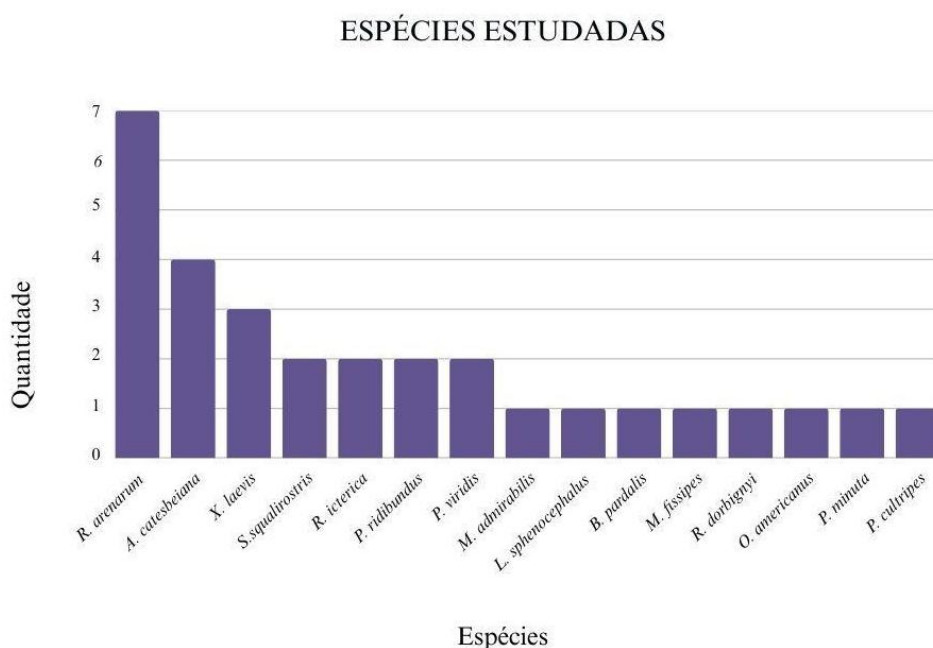


Fonte: elaborada pela autora.

Figura 5. Distribuição geográfica sobre os artigos publicados. Na legenda, à esquerda, está a cor correspondente a cada país.

Apesar do maior número de artigos publicados ser do Brasil, a quantidade total de estudos é baixa tendo em vista a importância de estudos nessa área. A criação de políticas públicas que priorizem a capacitação para desenvolvimento de pesquisas científicas, bem como o investimento em tecnologias são de extrema importância para que países em desenvolvimento sejam capazes de aumentar suas capacidades e visibilidade. Ao considerar que o Brasil é o país com maior biodiversidade do planeta e que o glifosato é usado demasiadamente em amplo território nacional, surge-se urgência em estudar e entender como os pesticidas e outros contaminantes são capazes de prejudicar a fauna, flora e a vida humana.

Conforme figura 6, dentre as espécies estudadas houve um destaque para *Rhinella arenarum* (Hensel, 1867) com 7 estudos seguido de *Aquarana catesbeiana* (Shaw, 1802) com 4 estudos, que pode estar relacionado a facilidade em acessá-los para estudos. Dentre as espécies avaliadas, são nativas do Brasil: *Scinax squalirostris*, *Odontophrynus americanus*, *Rhinella icterica*, *Boana pardalis*, *Rhinella dorbignyi*, *Pseudis minuta* e *Melanophryniscus admirabilis*, sendo essa última endêmica do Rio Grande do Sul.



Fonte: elaborada pela autora.

Figura 6. Representação gráfica das espécies de anfíbios estudados. O eixo X representa a biodiversidade de anfíbios e o eixo Y representa a quantidade de vezes que as espécies apareceram nos artigos.

A respeito do *status* de conservação baseado na Lista Vermelha da International Union for Conservation of Nature (IUCN, 2025), a espécie *Melanophryniscus admirabilis* encontra-se em CR (perigo crítico), *Pelobates cultripes* em estado vulnerável (VU) e o grau de ameaça a extinção do restante das espécies estudadas é considerado pouco preocupante (LC).

A espécie *Rhinella arenarum* foi avaliada em sete estudos (LAJMANOVICH *et al.*, 2010; LAJMANOVICH *et al.*, 2013; LAJMANOVICH *et al.*, 2015; LAJMANOVICH *et al.*, 2015; BOCCIONI *et al.*, 2020; BOCCIONI *et al.*, 2022; BASSÓ *et al.*, 2022), enquanto a *Scinax squalirostris* foi utilizada dois estudos (LAJMANOVICH *et al.*, 2021; WINGEN *et al.*, 2023) e a *Odontophrynus americanus* em um estudo (BASSÓ *et al.*, 2022). As três espécies ocorrem no Brasil, Uruguai, Paraguai, Argentina e Bolívia (IUCN, 2025).

A *Aquarana catesbeiana*, espécie utilizada em quatro artigos (WILKENS *et al.*, 2019; DORNELLES; OLIVEIRA, 2013; DORNELLES; OLIVEIRA, 2015; COSTA *et al.*, 2007) é encontrada no Canadá, México e Estados Unidos e *Pelobates cultripes* na França, Portugal e Espanha (IUCN, 2025). A espécie *Rhinella icterica* foi utilizada por REICHERT *et al.* (2022) e REICHERT *et al.* (2023) pode ser encontrada no Brasil, Argentina e Paraguai. A *Rhinella dorbignyi* foi utilizada por BASSÓ *et al.* (2022) e é encontrada no Brasil, Argentina, Paraguai e Uruguai. A *Pseudis minuta* foi usada no estudo de WINGEN; CUBAS; OLIVEIRA (2022) e é encontrada na América do Sul, especificamente no Brasil, Argentina e Uruguai (IUCN, 2025).

As espécies *Melanophryniscus admirabilis* e *Boana pardalis* são endêmicas do Brasil, onde a primeira ocorre apenas no Rio Grande do Sul e, a segunda, nos estados da Bahia, Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo, conforme dados da IUCN (2025). A espécie *Lithobates sphenoccephalus* usada por GLINSKI *et al.* (2021) ocorre em alguns estados dos Estados Unidos e a *Pelobates cultripes* estudada por BURRACO; GOMEZ-MESTRE (2016) é encontrada na França, Portugal e Espanha (IUCN, 2025). A espécie *Xenopus laevis* foi utilizada em três estudos (GÜNGÖRDÜ *et al.*, 2013, GÜNGÖRDÜ *et al.*, 2015 e TURHAN *et al.*, 2020) e pode ser encontrada na Angola, Botswana, Camarões, República Centro-Africana, Congo, República Democrática do, Eswatini, Gabão, Indonésia, Itália, Lesoto, Malawi, Moçambique, Namíbia, Nigéria, África do Sul, Zâmbia e Zimbabué (IUCN, 2025).

Nos artigos de GÜNGÖRDÜ *et al.* (2013) e GÜNGÖRDÜ *et al.* (2015) utilizou-se a espécie *Pseudepidalea viridis* encontrada na Albânia, Áustria, Bielorrússia, Bósnia e Herzegovina, Bulgária, Croácia, República Tcheca, Estônia, França, Alemanha, Grécia,

Hungria, Itália, Letônia, Lituânia, Malta, Moldávia, Montenegro, Macedônia do Norte, Polônia, Romênia, Federação Russa, Sérvia, Eslováquia, Eslovênia, Türkiye, Türkiye e Ucrânia, e a espécie *Pelophylax ridibundus* encontrada no Afeganistão, Armênia, Áustria, Azerbaijão, Bahrein, Bielorrússia, Bósnia e Herzegovina, Bulgária, Croácia, República Tcheca, Dinamarca, França, Geórgia, Alemanha, Grécia, Hungria, Irã, República Islâmica do Cazaquistão, Quirguistão, Letônia, Lituânia, Moldávia, Montenegro, Holanda, Macedônia do Norte, Polônia, Romênia, Federação Russa, Arábia Saudita, Sérvia, Eslováquia, Eslovênia, Tadjiquistão, Turcomenistão, Türkiye, Ucrânia e Uzbequistão (IUCN, 2025). A espécie *Microhyla fissipes* utilizada por WANG *et al.* (2019) é encontrada no Camboja, China, Hong Kong, Indonésia, Macau, Malásia, Cingapura, Taiwan, Província da China, Tailândia, Vietnã (IUCN, 2025).

Quanto ao estágio de desenvolvimento dos anfíbios utilizados nos estudos levantados, 92% utilizou girinos enquanto apenas 8% dos trabalhos avaliaram adultos (figura 7).



Fonte: elaborada pela autora.

Figura 7. Representação gráfica da quantidade de estudos que utilizou girinos e adultos.

A preferência pela utilização de girinos provavelmente deve-se a maior suscetibilidade que essas espécies apresentam em contato com xenobióticos devido mudanças fisiológicas que ocorrem durante a metamorfose, permitindo observar o efeito

de contaminantes em diferentes estágios em um curto período de tempo (PÉREZ IGLESIAS, 2015). Além disso, considera-se importante a possibilidade de trabalhar com um maior número de girinos ao invés de adulto, bem como realizar a manutenção desses animais, visto que girinos são mais fáceis de manter em laboratório quando comparados a adultos, pois requerem menos espaço e recursos, e dependem apenas de ambiente aquático para sobrevivência (MARCANTONIO *et al.*, 2022).

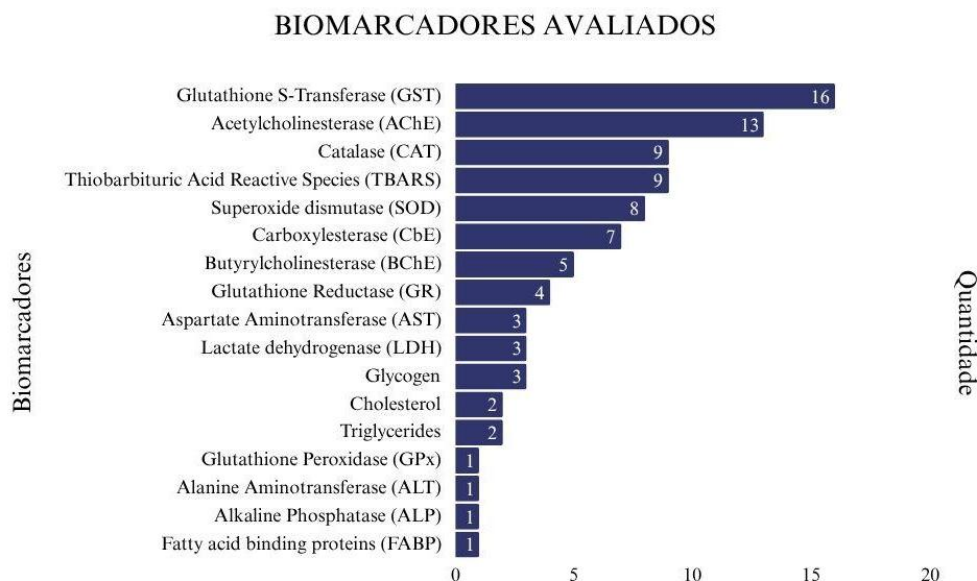
Com relação aos órgãos afetados pelo glifosato e outros agroquímicos, 40% dos estudos analisaram alterações no fígado, seguido de 26,7% no músculo e 20% nas brânquias (Fig. 8), o que pode ser justificado pela dificuldade em analisar os órgãos desses animais devido ao seu pequeno tamanho, principalmente em estudos de girinos. Após a absorção, o glifosato é transportado pelo sistema circulatório e metabolizado no fígado, o que pode causar estresse oxidativo e lesões hepáticas por conta do acúmulo de toxinas. Os músculos compõem grande parte da massa corporal de anfíbios, além de indicar efeitos de toxicidade como lipoperoxidação e alterações em enzimas antioxidantes como SOD, CAT e GPx (GAYER *et al.*, 2021; HENTGES *et al.*, 2023). As brânquias estão em contato direto com a água, o que as torna uma das primeiras estruturas a entrar em contato com xenobióticos (NASCIMENTO, 2021).



Fonte: elaborada pela autora.

Figura 8. Representação gráfica dos órgãos afetados pelo glifosato isolado ou combinado com outros agrotóxicos.

Referente aos biomarcadores bioquímicos mais utilizados pelos autores nos artigos encontrados (Fig. 9), a GST foi usada em 16 estudos (64%) e AChE em 13 (52%). As GST são biomarcadores bioquímicos muito utilizados devido a diversas características que as tornam ótimas indicadoras de resposta celular ao estresse oxidativo. Essas enzimas são importantes na biotransformação de fase II, pois catalisam a conjugação de GSH com compostos tóxicos (ALOKE; ONISURU; ACHILONU, 2024). A GST atua na defesa antioxidante e ajuda a neutralizar as EROs e seus altos níveis indicam aumento de estresse oxidativo, situação comum quando um organismo é exposto a um pesticida como, por exemplo, anfíbios em contato com glifosato (MELO *et al.*, 2024; DONG *et al.*, 2025). A AChE por sua vez é fundamental na interrupção da transmissão de sinais ao promover a rápida degradação do neurotransmissor acetilcolina em diversas rotas colinérgicas nos sistemas nervoso central e periférico. A inibição da enzima, provocada por diversos inibidores, resulta na acumulação de acetilcolina, na hiperativação dos receptores nicotínicos e muscarínicos, e na interrupção da comunicação neurotransmissora (AZEVEDO MARQUES *et al.*, 2011; RIAZ. *et al.* 2022; RAJAGOPALAN *et al.*, 2023).



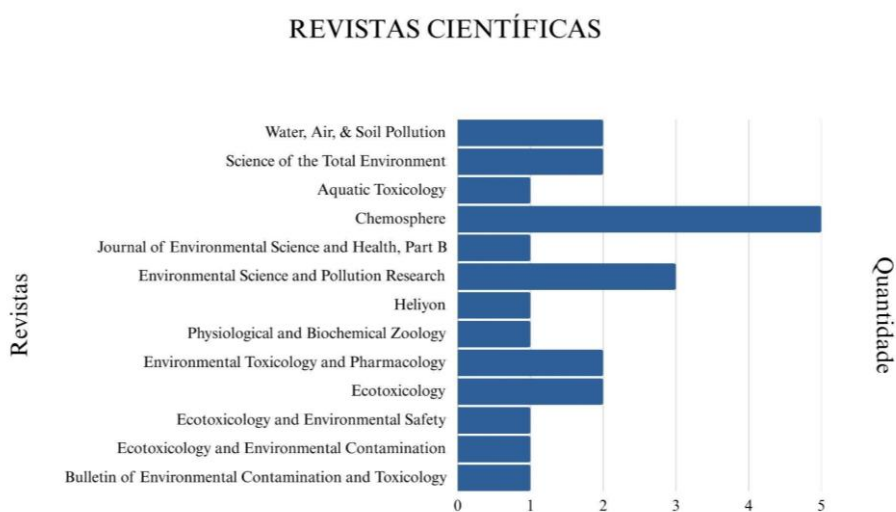
Fonte: elaborada pela autora.

Figura 9. Representação gráfica dos biomarcadores bioquímicos avaliados nos artigos levantados.

Muitos pesticidas e agentes neurotóxicos inibem a enzima, tornando-a um indicador sensível de exposição a neurotoxinas (AMES *et al.*, 2025; LÜCHMANN *et al.*, 2025). Em seguida, os biomarcadores mais utilizados foram a CAT e TBARS com 9

artigos cada e a SOD, com 8. A SOD e a CAT indicam a capacidade antioxidante do organismo e os TBARS refletem os danos oxidativos que já foram definidos, sendo assim, são biomarcadores bastante utilizados na avaliação de estresse oxidativo em estudos toxicológicos (SVARTZ, Gabriela *et al.*, 2020). As esterases CbE e BChE apareceram, respectivamente, em 7 e 5 estudos. A CbE é responsável por catalisar a hidrólise de ésteres carboxílicos, transformando compostos lipofílicos em formas mais polares, a fim de facilitar sua excreção (LIMA *et al.*, 2008; HATFIELD; POTTER, 2011). A BChE hidrolisa colina e seus ésteres como a butirilcolina, e atua na regulação da neurotransmissão (DALMOLIN *et al.*, 2016; GOK *et al.*, 2023). Ambas atuam na linha de defesa contra contaminantes ambientais como pesticidas e sua inibição ou superexpressão pode indicar estresse bioquímico decorrente de contaminação ambiental (JONES *et al.*, 2016; SUJAYEV *et al.*, 2016).

Acerca das revistas em que os artigos foram publicados, houve uma variedade grande e maior frequência de revistas nas áreas de química e conservação da biodiversidade. A revista mais escolhida pelos autores para publicação de seus artigos foi a *Chemosphere* com cinco artigos e, em seguida, a *Environmental Science and Pollution Research* com três artigos. Além da relevância dessas revistas no meio científico, essa tendência demonstra que os estudos de monitoramento ambiental podem ser integrados por áreas como ecotoxicologia, zoologia, mudanças climáticas, bioquímica e saúde devido a multidisciplinaridade envolvida nos métodos e experimentos científicos.



Fonte: elaborada pela autora.

Figura 10. Representação gráfica das revistas científicas escolhida pelos autores para publicação de seus artigos.

2.3.2 Análises dos Estudos

2.3.2.1 Glifosato Isolado

COSTA *et al.* (2007) analisaram girinos da espécie *Aquarana catesbeiana* expostos a 1 mg/L da formulação comercial Roundup Original®, que contém 41% de glifosato (como sal de isopropilamina) e 15% de surfactante POEA, concentração escolhida por ser considerada realista para ambientes aquáticos próximos a áreas agrícolas no Brasil, que varia de 0,36 a 2,16 mg/L. Foram avaliadas as atividades enzimáticas de SOD e CAT no fígado e músculo, bem como LPO. Em relação ao fígado, houve aumento de 81% de SOD, 189% de CAT e 55% de LPO. O aumento da atividade antioxidante sugere resposta adaptativa ao estresse oxidativo, mas o aumento simultâneo da LPO indica que o sistema antioxidante não foi suficiente para neutralizar os radicais livres. No músculo, houve diminuição de SOD em 72% e CAT em 73%, contudo, a LPO aumentou em 16%. O sistema antioxidante foi anulado, possivelmente devido à inativação por peróxidos lipídicos, o que aumentou a suscetibilidade ao dano oxidativo.

BURRACO & GOMEZ-MESTRE (2016) investigaram girinos de *Pelobates cultripes* expostos a 1 mg/L e 2 mg/L de glifosato conforme alterações das atividades de CAT, SOD, GPx, GR e TBARS. Foi observado redução significativa de GR e leve tendência de redução de GPx, sugerindo estresse oxidativo. Tanto SOD quanto CAT não apresentaram mudanças e não houve evidência de dano lipídico por meio de TBARS, pois é possível que o dano celular ainda não tenha se manifestado visivelmente.

WANG *et al.*, (2019) estudaram girinos da espécie *Microhyla fissipes* e testaram as concentrações de 60, 90 e 120 mg/L de herbicida à base de glifosato. As proteínas de ligação a ácidos graxos (*fatty-acid-binding proteins*, FABPs) participam do transporte intracelular de ácidos graxos, facilitando a mobilização de lipídios para beta-oxidação (catabolismo energético). A redução da expressão das FABPs sugere uma diminuição na mobilização e no uso de ácidos graxos como fonte energética, o que pode estar associada à redução da oxidação lipídica.

BASSÓ *et al.* (2022) investigaram os efeitos de formulações comerciais de glifosato em concentrações ambientalmente relevantes ou subletais, sobre larvas de três espécies de anuros neotropicais: *Rhinella arenarum*, *Rhinella dorbignyi* e *Odontophrynus americanus*. Avaliou-se a resposta de AChE e BChE dos girinos expostos à concentração de 2,5 mg/L, considerada uma concentração ambientalmente relevante. Nenhuma espécie avaliada apresentou alteração estatisticamente significativa na atividade de AChE ou

BChE após 60 minutos de exposição ao glifosato. Todavia, houve redução significativa na distância total percorrida, o que demonstra interferência em vias metabólicas essenciais, levando à fadiga e redução da atividade motora.

No estudo de WINGEN; CUBAS; OLIVEIRA (2022) girinos da espécie *Pseudis minuta* foram expostas a 0,65 mg/L, 1,3 mg/L e 2,6 mg/L de glifosato (Roundup) e foram avaliados os níveis de AChE, CAT e TBARS. A AChE aumentou em todas as concentrações testadas de Roundup, indicando possível excitação colinérgica e efeito neurotóxico agudo. Observou-se um aumento significativo da atividade da CAT apenas na concentração de 1,3 mg/L, o que pode estar relacionado a uma resposta antioxidante compensatória. Os níveis de TBARS aumentaram em todas as concentrações, evidenciando estresse oxidativo e dano celular.

2.3.2.2 Glifosato e Outros Xenobióticos

LAJMANOVICH *et al.* (2010) avaliaram girinos de *Rhinella arenarum* expostos a quatro formulações de glifosato, que são: Roundup UltraMax, Infosato, Glifoglex e C-K Yuyos FAV. As concentrações usadas foram 1,85mg/L, 3,75mg/L, 7,5 mg/L, 15 mg/L, 30mg/L, 60mg/L, 120 mg/L e 240 mg/L, e os biomarcadores escolhidos foram AChE, BChE, CbE e GST. Roundup UltraMax demonstrou maior toxicidade ao causar 50% de mortalidade a apenas 2,42 mg/L, seguido do Infosato em 38,76 mg/L, Glifoglex em 73,77 mg/L e C-K Yuyos FAV com menor toxicidade na concentração de 77,52 mg/L. AChE e BChE foram significativamente inibidas por todas as formulações, bem como GST e CbE, o que sugere estresse oxidativo e interferência no processo de desintoxicação.

No estudo de LAJMANOVICH *et al.* (2013) foram usados girinos da espécie *Rhinella arenarum* expostos ao glifosato aplicado sozinho e em mistura com bispiribaque-sódico, metsulfuron-metílico e picloram, e os biomarcadores usados foram AChE, BChE e GST. Glifosato isoladamente causou inibição significativa da AChE, sendo mais acentuada na mistura de glifosato + metsulfuron-metílico e glifosato + picloram. A mistura de glifosato + bispiribaque-sódico não inibiu significativamente as atividades de AChE. Todos os produtos e misturas causaram inibição significativa da BChE, sendo glifosato + metsulfuron-metílico a que causou maior inibição e glifosato + bispiribaque-sódico que causou a menor. O glifosato, o metsulfuron-metílico e o picloram, assim como a mistura de glifosato + metsulfuron-metílico inibiram significativamente a GST. As misturas de glifosato + bispiribaque-sódico e glifosato + picloram não apresentaram

inibição significativa. Ou seja, o glifosato isolado demonstrou toxicidade com inibição significativa das enzimas AChE, BChE e GST. As misturas com glifosato resultaram em efeitos sinérgicos, principalmente para os biomarcadores colinesterásicos, onde todas as misturas foram sinérgicas para BChE.

DORNELLES; OLIVEIRA (2013) investigaram os efeitos de glifosato, atrazina e quincloraque em girinos de *Aquarana catesbeiana* por meio de alterações em biomarcadores bioquímicos nos tecidos das brânquias, fígado e músculo. As concentrações utilizadas foram 0,036; 0,072 e 0,144 mg/L e foram avaliados os biomarcadores colesterol, glicogênio, lipídios totais, triglicérides, proteínas totais e TBARS. Nas brânquias, ocorreu diminuição de glicogênio e de lipídeos totais apenas na maior concentração. Ocorreu aumento de triglicérides nas menores concentrações e um grande aumento de lipoperoxidação. Colesterol e proteínas totais não apresentaram alterações significativas nas brânquias. Tanto no fígado quanto nos músculos houve redução em todos os biomarcadores, menos de lipoperoxidação onde, no primeiro tecido, seu aumento chegou a 660% e, no segundo, mais de 1000%. O glifosato causou diminuição severa de reservas energéticas com glicogênio, lipídios e triglicérides. O aumento da lipoperoxidação demonstra a indução de estresse oxidativo e a redução das proteínas totais sugere o uso para geração de energia e/ou reparo celular. Apesar das alterações bioquímicas, a taxa de sobrevivência de 93% indica que as respostas antioxidantes foram eficazes.

GÜNGÖRDÜ *et al.* (2013) avaliaram os efeitos do glifosato e metidatião em girinos de *Pelophylax ridibundus* e *Pseudepidalea viridis* (18,8 e 51,2 mg/L) e *Xenopus laevis* (12,8 e 56,2 mg/L) por meio da avaliação dos biomarcadores AChE, AST, CbE, LDH, GR e GST. Houve toxicidade aguda em *P. ridibundus* exposta a 27,4 mg/L de glifosato, seguido de *P. viridis* exposta a 25,7 mg/L e *X. laevis* a 15,3 mg/L. Ocorreu aumento significativo de todos os biomarcadores avaliados, onde GST, AChE e LDH se mostraram mais sensíveis para detecção de efeitos subletais do glifosato.

GÜNGÖRDÜ *et al.* (2015) investigaram as espécies *Bufo viridis*, *Pelophylax ridibundus* e *Xenopus laevis* exposto a um herbicida a base de glifosato, tanto isolado quanto em mistura com metidatião. Os biomarcadores bioquímicos escolhidos foram GST, GR, CbE, AChE, LDH e AST. O glifosato mostrou toxicidade moderada para as três espécies, sendo a *X. laevis* a mais sensível. Sua aplicação isolada reduziu a atividade de GST em *X. laevis* e *B. viridis*, já sua mistura com metidatião indicou maior indução

de metabolismo de fase II. Notou-se aumento de GR em algumas misturas dos dois pesticidas, especialmente em *X. laevis* e *B. viridis* ao longo do tempo. O glifosato aplicado isoladamente não inibiu as esterases significativamente, já a metidationa isolada e associada ao glifosato inibiram fortemente as esterases nas três espécies. O glifosato isolado reduziu AST e LDH, contudo, nas exposições de metidationa isolada ou em mistura com o glifosato ocorreu aumento significativo da atividade dessas enzimas, sinalizando estresse metabólico aumentado. O glifosato isolado apresentou efeitos bioquímicos mais brandos comparado a metidationa e às misturas, demonstrando sinergismo tóxico.

No estudo de LAJMANOVICH *et al.* (2015) foi avaliado o efeito de glifosato (20 mg/L), clorpirifós (10 mg/L) e 2,4-D (20 mg/L) em sapos machos adultos da espécie *Rhinella arenarum* e os biomarcadores bioquímicos escolhidos foram B-esterases (BChE e CbE) na neurotoxicidade, GST e TBARS. O glifosato não induziu alterações significativas nos biomarcadores avaliados. Todavia, o clorpirifós causou inibição significativa das enzimas BChE e CbE em relação ao controle e aumentou os níveis de TBARS significativamente. O 2,4-D induziu apenas a GST, sugerindo ativação de resposta antioxidante.

Foi avaliado os efeitos de glifosato, atrazina e quincloraque em girinos de *Aquarana catesbeiana* por DORNELLES & OLIVEIRA (2015) por meio de alterações em biomarcadores bioquímicos nos mesmos tecidos, mas dessa vez nas seguintes concentrações: glifosato: 0,018 mg/L; atrazina: 0,0025 mg/L e quincloraque: 0,000025 mg/L. Na análise das brânquias, houve redução significativa de glicogênio, proteínas totais e triglicerídeos, bem como aumento significativo de lipídios totais, LPO e colesterol. No fígado, ocorreu aumento de LPO e redução significativa de colesterol, glicogênio, proteínas totais e triglicerídeos, sem diferença significativa em lipídios totais. Nos músculos, foi observado diminuição significativa em glicogênio, lipídeos totais e triglicerídeos, enquanto o colesterol, as proteínas totais e a LPO aumentaram. A redução de glicogênio nos três tecidos indica aumento no gasto energético como resposta ao estresse químico. A diminuição de lipídios e triglicerídeos por sua vez, especialmente no fígado e músculo, sugere mobilização de reservas energéticas para enfrentamento da toxicidade. O aumento de colesterol nas brânquias e músculos, mas redução no fígado, pode estar ligado a alterações no metabolismo lipídico e na integridade de membranas celulares, além de alterações funcionais hepáticas. A LPO aumentada em todos os tecidos reforça a indução de estresse oxidativo pelo glifosato, com destaque para as brânquias

como o tecido mais afetado.

No estudo de WILKENS *et al.* (2019), foi avaliado os efeitos de glifosato (Biocarb) e sulfentrazone (Boral 500 SC) tanto individualmente quanto em mistura em girinos da espécie *Aquarana catesbeiana*. Os biomarcadores utilizados foram SOD, CAT, GST e LPO no fígado e músculo caudal. No fígado, ocorreu aumento de GST, enquanto CAT e SOD foram reduzidas, contudo, LPO foi reduzido no grupo de glifosato aplicado individualmente. No músculo caudal, CAT e SOD se mantiveram, porém a mistura dos herbicidas reduziu fortemente a atividade de GST e a LPO, indicando possível comprometimento de sua capacidade antioxidante.

No estudo de LAJMANOVICH *et al.* (2019), foi feito ensaio agudo e crônico de girinos de *Rhinella arenarum* expostos ao glifosato e arsenito isolados, bem como em mistura de tanque, e avaliou-se as atividades AChE, CbE e GST. No ensaio agudo, notou-se aumento significativo de AChE (36,25%), CbE (22,25%) e GST (46,75%) no grupo de glifosato isolado. Na mistura dos dois produtos ocorreu aumento sinérgico de 131,65%. No crônico, AChE foi inibida pelo arsenito, GST aumentou com arsenito isolado e CbE não demonstrou alteração significativa. Neste estudo, o glifosato isolado aumentou AChE e CbE a curto prazo, sugerindo resposta compensatória aguda, mas não apresentou efeitos crônicos marcantes isoladamente. O aumento da GST indica ativação de mecanismos de defesa antioxidantes, principalmente sob estresse agudo.

DA SILVA *et al.* (2020) avaliaram girinos da espécie *Melanophryniscus admirabilis* expostos a 0,234mg/L e 2,34 mg/L de glifosato e 0,13 mg/L e 0,98 mg/L de sulfentrazone. Foi avaliado glicogênio, proteínas totais e estresse oxidativo (LPO, SOD, CAT e GST). Em relação às proteínas, foi visto aumento e diminuição em diferentes grupos expostos ao glifosato. Foi observada redução de glicogênio na menor concentração de glifosato, bem como em LPO, SOD e CAT. A queda de LPO sugere que a espécie *M. admirabilis* possui um sistema antioxidante robusto, possivelmente relacionado à exposição precoce a alcaloides endógenos durante o desenvolvimento. Houve aumento significativo de GST nos grupos expostos ao glifosato, destacando seu papel central na defesa bioquímica.

MOUTINHO *et al.* (2020) investigaram os efeitos de glifosato, ametrina, 2,4-D, metribuzin e acetocloro em girinos de *Boana pardalis* nas atividades de AChE e GST. Todos os pesticidas aumentaram significativamente as atividades de AChE. Os autores sugerem que esse aumento pode relacionar-se à tentativa do organismo de compensar uma

inibição inicial ou à sobrecarga do sistema nervoso. Quanto à GST, os herbicidas glifosato, 2,4-D e metribuzin não apresentaram alteração em sua atividade. Em contrapartida, tanto ametryn e acetocloro provocaram aumento do biomarcador. Neste cenário, embora o glifosato tenha apresentado menor toxicidade que ametryn e acetocloro, ainda demonstrou efeitos subletais bioquímicos, como o aumento da atividade da AChE.

BOCCIONI *et al.* (2020) avaliaram girinos de *Rhinella arenarum* em exposição ao glifosato, ao inseticida clorpirifós e aos antibióticos ciprofloxacina e amoxicilina, e foram avaliadas as respostas de AChE e GST. No primeiro cenário, testou-se glifosato e clorpirifós isoladamente e uma mistura de glifosato + ciprofloxacina. No segundo cenário, os girinos foram expostos a glifosato + clorpirifós, além de uma mistura dos quatro produtos. Ocorreu redução significativa de GST apenas na mistura de todos os produtos avaliados no estudo. As atividades de AChE foram inibidas por glifosato + ciprofloxacina, ciprofloxacina + amoxicilina e pela mistura de todos os produtos, sugerindo que as misturas de poluentes têm efeitos não previsíveis a partir das substâncias isoladas.

No estudo de TURHAN *et al.* (2020) a girinos de *Xenopus laevis* expostos ao glifosato puro e a um produto comercial à base de glifosato nas concentrações de até 500 mg/L para embriões e 403 mg/L para girinos, e de um produto comercial à base de glifosato de até 50 mg/L de ingrediente ativo. Neste estudo foram avaliadas as atividades de AChE, CaE, GST, SOD e GR. O produto a base de glifosato apresentou toxicidade significativamente maior que o glifosato puro, sendo 32,1 mg/L em embriões e 35,1 mg/L em girinos. Houve inibição significativa das enzimas GR, CbE, AChE e SOD em exposição ao glifosato, e GST não apresentou alteração. Essas alterações não ocorreram no tratamento de glifosato puro, mesmo em concentrações superiores.

O estudo de GLINSKI *et al.* (2021) investigou como as vias de exposições água versus solo contaminado influencia a biodisponibilidade e os efeitos bioquímicos de glifosato e os pesticidas bifentrina, clorpirifós e trifloxistrobina. Foram utilizadas as concentrações de 1 ppm ($\mu\text{g/mL}$) para todos os pesticidas expostos a girinos de *Lithobates sphenoccephalus*. Foi realizada análise metabolômica hepática, onde o fígado foi processado e submetido a cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa após extrações bifásicas e derivatização. O glifosato na água induziu maior abundância de adenina, inosina, ácido láctico e triptofano. Quando comparado ao solo, houve menor abundância de aspartato, citosina, galactose, lisina, glicina, treonina e tirosina. Essas transformações sugerem estresse oxidativo e mudanças no metabolismo energético e de

aminoácidos. A exposição ao glifosato em água teve maior impacto no metabolismo hepático nos girinos comparado ao solo. Isso destaca a maior vulnerabilidade dos anfíbios em ambientes aquáticos contaminados, com biomarcadores indicativos de estresse metabólico, alterações no metabolismo energético e danos oxidativos.

No artigo de OSMAN *et al.* (2022) utilizou-se adultos da espécie *Sclerophrys regularis* em concentrações equivalentes a 1/10 da dose de aplicação, ou seja, 9600 mg/L de glifosato, 480 mg/L de bifentrina, 10 mg/L de sulfato de cobre e 2500 mg/L de temefós. Avaliou-se as atividades de AChE, GST, lactato desidrogenase (LDH), AST, ALT, ACP, ALP e GSH. O glifosato aumentou a atividade da AChE em 110%, o que pode ser atribuído à ausência de grupos químicos típicos de inibição da AChE. A GST aumentou em 126% e a GSH em 110%, o que pode relacionar-se a resposta adaptativa ao estresse oxidativo. Ocorreu aumento de 129% de AST e 118% de ALT no fígado, o que pode ser indicado por lesão hepática e alterações no metabolismo. Houve aumento de 248% na LDH, o que indica danos celulares e possível hipóxia tecidual, além de aumento de 135% de ACP e 212% de ALP, provavelmente devido a distúrbios em processos digestivos e desintoxicantes. Apesar de não ser letal nas condições testadas, o glifosato induziu alterações que demonstram danos hepáticos e estresse oxidativo.

REICHERT *et al.* (2022) escolheram girinos da espécie *Rhinella icterica* e os expuseram ao glifosato nas concentrações 0,1 mg/L, 0,25 mg/L e 0,50mg/L, bem como à Atrazina e Quincloraque nas concentrações 0,01 mg/L; 0,02 mg/L e 0,04 mg/L. A avaliação ocorreu por meio das atividades CAT, SOD e TBARS. Não houve grandes alterações nos níveis de CAT e SOD, todavia, seus menores níveis foram observados em 0,01 mg/L de atrazina e 0,5mg/L de glifosato. Os níveis de TBARS não apresentaram alterações significativas, sugerindo que a espécie *R. icterica* possui mecanismos antioxidantes eficientes nos cenários testados.

BOCCIONI *et al.* (2022) investigaram a toxicidade crônica de 2,5 mg/L de um herbicida à base de glifosato e 2,5 mg/L de um à base de glufosinato de amônio, assim como sua mistura em girinos da espécie *Rhinella arenarum* por meio das atividades de neurotoxicidade (AChE e BChE) e estresse oxidativo (CAT e GST). Houve aumento de 63% de AChE apenas no tratamento de glifosato, já BChE aumentou 186% no tratamento de glifosato e 158% na mistura, o que reforça o impacto do glifosato na mistura. Quanto ao estresse oxidativo, CAT demonstrou queda acentuada em todos os tratamentos e GST diminuiu 21,7% na exposição ao glufosinato e 39% na mistura. O glifosato isolado não

alterou o GST. Embora a toxicidade do glufosinato de amônio tenha sido mais pronunciada, o glifosato apresentou potencial tóxico nas misturas.

No artigo de LAJMANOVICH *et al.* (2022) avaliou-se girinos da espécie *Scinax squalirostris* exposta ao glifosato e ao glufosinato em sete concentrações que vão de 1,56 a 100 mg/L. Os biomarcadores avaliados foram AChE, carboxilesterase (CbE) e GST e a análise enzimática foi realizada nos menores níveis de exposição: 1,56 mg/L, 3,12 mg/L e 6,25 mg/L e a sobrevivência foi acima de 85%. Na análise de AChE, a exposição ao glifosato causou inibição significativa em todas as concentrações testadas. O glifosato isolado não causou alterações significativas de CbE nas concentrações utilizadas e foi a enzima menos afetada pelo glifosato. A concentração de 6,25 mg/L de glifosato causou aumento da atividade de GST em 64%, o que sugere ativação de mecanismos antioxidantes e de desintoxicação em resposta ao estresse químico. O glifosato inibiu fortemente a AChE, mesmo nas menores concentrações, o que reforça seu potencial tóxico. Os efeitos subletais, como alterações enzimáticas, demonstram riscos ecológicos significativos ainda que em concentrações ambientalmente realistas.

REICHERT *et al.* (2023) expuseram girinos de *Rhinella icterica* ao glifosato, atrazina e quincloraque tanto individualmente quanto em misturas nas concentrações de 0,25mg/L de glifosato e 0,02mg/L de atrazina e quincloraque. Foram medidos as atividades da SOD, CAT e GST e os níveis de TBARS como biomarcadores bioquímicos. Os autores observaram redução de GST nos tratamentos de glifosato isolado, bem como nas misturas de glifosato + atrazina, glifosato + quincloraque e os três pesticidas juntos, o que sugere diminuição da capacidade de biotransformação e eliminação de xenobióticos nesses grupos. O glifosato isolado apresentou valores baixos de SOD, principalmente em comparação com o grupo atrazina, sugerindo menor ativação da defesa contra radicais superóxidos. A atividade mais elevada de CAT foi na mistura de todos os pesticidas indicando maior produção de H₂O₂. Os níveis de TBARS aumentaram apenas no grupo de atrazina em comparação aos grupos glifosato + quincloraque e a mistura de todos os produtos. Nos tratamentos com glifosato, houve redução de LPO, possivelmente por ação compensatória do sistema antioxidante.

No artigo de WINGEN *et al.* (2023) foram avaliados girinos da espécie *Scinax squalirostris* expostas ao glifosato (0,065mg/L, 0,25 mg/L e 0,5mg/L) e 2,4-D (0,004mg/L, 0,015mg/L e 0,03mg/L) baseado em concentrações ambientalmente relevantes e permitidas na legislação brasileira. Os biomarcadores escolhidos foram CAT,

GST, SOD e TBARS. A atividade de CAT aumentou cinco vezes e a GST aumentou sete vezes mais quando comparada à concentração de 0,25 mg/L. Os níveis de TBARS foram significativamente menores na exposição a 0,065mg/L e 0,25 mg/L em comparação ao controle, todavia, na maior concentração os níveis voltaram a se aproximar dos do controle, indicando possível exaustão da resposta antioxidante. Não houve alterações significativas nas atividades de SOD.

Conforme tabela 1, os estudos levantados mostram alterações em biomarcadores bioquímicos avaliados em diversas espécies de anfíbios expostos ao glifosato.

TABELA 1 – Espécies e contaminantes utilizados, biomarcadores bioquímicos avaliados e efeitos causados

Referências	Espécies	Biomarcadores bioquímicos	Efeitos causados
LAJMANOVICH <i>et al.</i> , 2010	<i>Rhinella arenarum</i>	AChE, BChE, CbE e GST	Inibição de AChE, BChE, CbE e GST
LAJMANOVICH <i>et al.</i> , 2013	<i>Rhinella arenarum</i>	GST, BChE e AChE	Diminuição de AChE em GLY isolado e GLY+MET; Inibição de BChE em todos os grupos; Inibição de GST em GLY, MET, PIC e na mistura GLY+MET Na água houve maior abundância de adenina, inosina, ácido láctico e triptofano, e menor abundância de aspartato, citosina, galactose, lisina, glicina, treonina e tirosina comparado ao solo
GLINSKI <i>et al.</i> , 2021	<i>Lithobates sphenoccephalus</i>	Aspartato, Citosina, Galactose, Lisina, Glicina, Treonina e Tirosina	
GÜNGÖRDÜ <i>et al.</i> , 2013	<i>Pelophylax ridibundus</i> , <i>Pseudepidalea viridis</i> e <i>Xenopus laevis</i>	GST, GR, CbE, AChE, LDH e AST	Aumento de AChE, AST, CbE, LDH, GR e GST
GÜNGÖRDÜ <i>et al.</i> , 2015	<i>Pelophylax ridibundus</i> , <i>Pseudepidalea viridis</i> e <i>Xenopus laevis</i>	GST, GR, CbE, AChE, LDH e AST	Diminuição de GST; GR aumento em algumas concentrações; Aumento e diminuição de LDH e AST (a depender da espécie); O glifosato não inibiu AChE e CbE significativamente
LAJMANOVICH <i>et al.</i> , 2015	<i>Rhinella arenarum</i>	CbE, GST, BChE e TBARS	Glifosato não induziu alterações significativas

WILKENS <i>et al.</i> , 2019	<i>Aquarana catesbeiana</i>	GST, SOD, CAT e LPO	No fígado, houve aumento de GST e diminuição de CAT, LPO e SOD. No músculo caudal, SOD e CAT se mantiveram e GST e LPO diminuíram
LAJMANOVICH <i>et al.</i> , 2019	<i>Rhinella arenarum</i>	AChE, CbE e GST	Aumento de AChE, CbE e GST
BURRACO; GOMEZ-MESTRE, 2016	<i>Pelobates cultripes</i>	SOD, CAT, GR, GPx e TBARS	Diminuição de GR e tendência de redução de GPx. Não houve alteração significativa de SOD, CAT e TBARS
DA SILVA <i>et al.</i> , 2020	<i>Melanophryniscus admirabilis</i>	Glicogênio, proteínas, ácido úrico, SOD, GST, CAT e TBARS	Diminuição de Glicogênio, TBARS, SOD e CAT; Aumento de GST
MOUTINHO <i>et al.</i> , 2020	<i>Boana pardalis</i>	AChE e GST	Aumento de AChE. Não houve alteração significativa de GST
WANG <i>et al.</i> , 2019	<i>Microhyla fissipes</i>	FABP	Redução de FABP
BOCCIONI <i>et al.</i> , 2020	<i>Rhinella arenarum</i>	AChE e GST	Inibição de AChE e redução de GST
TURHAN <i>et al.</i> , 2020	<i>Xenopus laevis</i>	GST, GR, CbE, AChE e SOD	Inibição de CbE, AChE, GR, GST e SOD

DORNELLES; OLIVEIRA, 2013	<i>Aquarana catesbeiana</i>	TBARS	Aumento de LPO em todos os tecidos; Diminuição de lipídio total em todos os tecidos; Não houve alteração significativa de colesterol e proteínas nas brânquias, mas houve redução no fígado e músculo. Diminuição de glicogênio e triglicerídeos no fígado e músculo, e aumento nas brânquias
DORNELLES; OLIVEIRA, 2015	<i>Aquarana catesbeiana</i>	TBARS	Aumento de LPO em todos os tecidos; Nas brânquias, houve aumento de lipídeos totais, no músculo houve redução e no fígado não houve alterações significativas. Aumento de colesterol nas brânquias e músculo, e redução no fígado. Aumento de proteínas no fígado e músculo, e nas brânquias redução. Diminuição de glicogênio e triglicerídeos em todos os tecidos
REICHERT <i>et al.</i> , 2022	<i>Rhinella icterica</i>	SOD, CAT e TBARS	Não houve alteração significativa de SOD, CAT e TBARS
COSTA <i>et al.</i> , 2007	<i>Aquarana catesbeiana</i>	SOD, CAT e LPO	Aumento de SOD e CAT no fígado e diminuição no músculo; Aumento de LPO em ambos
LAJMANOVICH <i>et al.</i> , 2022	<i>Scinax squalirostris</i>	AChE, CbE e GST	Inibição de AChE, sem alterações significativas de CbE e aumento de GST

BOCCIONI <i>et al.</i> , 2022	<i>Rhinella arenarum</i>	AChE, BChE, GST e CAT	Aumento de AChE e a BChE; Diminuição de CAT e GST
OSMAN <i>et al.</i> , 2022	<i>Sclerophrys regularis</i>	AChE, GST, GSH, LDH, AST, ALT, ACP e ALP	Aumento de LDH, GST, GSH, transaminases (AST e ALT) e fosfatases (ACP e ALP)
WINGEN; CUBAS; OLIVEIRA, 2022	<i>Pseudis minuta</i>	GST, SOD, CAT e TBARS	Aumento de CAT e GST; Diminuição de TBARS. Não houve alteração significativa de SOD
WINGEN <i>et al.</i> , 2023	<i>Scinax squalirostris</i>	GST, SOD, CAT e TBARS	Aumento de CAT e GST; Diminuição de TBARS. Não houve alteração significativa de SOD
BASSÓ <i>et al.</i> , 2022	<i>Rhinella arenarum</i> , <i>Rhinella dorbignyi</i> e <i>Odontophrynus americanus</i>	AChE e BChE	Não houve alteração significativa de AChE e BChE
REICHERT <i>et al.</i> , 2023	<i>Rhinella icterica</i>	GST, SOD, CAT e TBARS	Diminuição de SOD e GST; TBARS e CAT houve diminuição em relação ao controle

Fonte: elaborada pela autora.

Legenda: Acetilcolinesterase (AChE); Alanina Aminotransferase (ALT); Aspartato Aminotransferase (AST); Butirilcolinesterase (BChE); Carboxilesterase (CbE); Catalase (CAT); Fosfatase Alcalina (ALP); Glutaciona reduzida (GSH); Glutaciona Peroxidases (GPx); Glutaciona Redutase (GR); Glutaciona S-Transferase (GST); Lactato Desidrogenase (LDH); Lipoperoxidação (LPO); Proteína de ligação a ácidos graxos (FABP); Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico (TBARS); Superóxido Dismutase (SOD).

Os artigos levantados utilizaram herbicidas à base de glifosato, sendo a marca Roundup® a mais utilizada devido ao seu valor, facilidade de compra e ampla variedade de produtos voltados para defesa química de plantações (MADANI, CARPENTER, 2022). Além disso, a maioria dos estudos utilizou concentrações recomendadas pelo fabricante, limites máximos permitidos para águas de Classe I (consumo humano após tratamento simplificado) ou concentrações encontradas em águas superficiais no Brasil, a fim de se aproximar de condições de poluição realistas (DA SILVA *et al.*, 2020; REICHERT *et al.*, 2023).

Os estudos que analisaram o efeito do glifosato individual no desenvolvimento dos anfíbios utilizaram o Roundup UltraMax® nas concentrações 1,25 mg/L, 2,5 mg/L, 5mg/L, 10mg/L, 20 mg/L, 40mg/L e 80 mg/L (LAJMANOVICH *et al.*, 2019), Roundup® Star nas concentrações 50 mg/L, 100 mg/L e 250 mg/L (TURHAN *et al.*, 2020), Roundup Original® 0,65 mg/L, 1,3 mg/L e 2,6 mg/L (WIGEN; CUBAS; OLIVEIRA, 2022) e 1 mg/L e 2 mg/L de Fortin (BURRACO; GOMEZ- MESTRE, 2016), sendo esse último não vendido no Brasil. Esses estudos apresentaram alterações como diminuição e aumento de AChE, CbE, SOD, GST, TBARS e danos ao DNA, com exceção de WIGEN; CUBAS; OLIVEIRA (2022) que não observaram efeitos significativos de SOD, CAT, GST e TBARS de Roundup Original® na espécie *Pseudis minuta*.

No estudo de BASSÓ *et al.* (2022) com as espécies *Rhinella arenarum*, *Rhinella dorbignyi* e *Odontophrynus americanus* utilizou-se as concentrações 2,5 mg/L de glifosato e não houve alteração significativa de AChE e BChE. A enzima AChE age na propagação do impulso nervoso e inativa a ação do neurotransmissor acetilcolina, hidrolisando-o em acetato e colina (DE MAMBRO, DE SOUZA, DA SILVA, 2022) e a BChE, por sua vez, participa da hidrólise de ésteres de colina de maneira semelhante a AChE, sendo considerada uma enzima de reserva e biomarcador de exposição a substâncias tóxicas, como organofosforados e carbamatos. Já no artigo de OSMAN *et al.* (2022), as concentrações de 9600 mg/L de glifosato, 480 mg/L de bifentrina, 10 mg/L de sulfato de cobre e 2500 mg/L de temefós não causaram alteração nas atividades das enzimas LDH, GST, GSH, AST, ALT, ACP e ALP no fígado de adultos da espécie *Sclerophrys regularis*. Em paralelo, COSTA *et al.* (2007) observaram aumento de SOD e CAT no fígado e diminuição no músculo de girinos de *Aquarana catesbeiana* expostos em 1 mg/L de Roundup Original®.

Acerca dos limites de glifosato permitidos no Brasil conforme Tabela 2, os dados compilados abrangem diferentes formulações do glifosato e outros herbicidas utilizados em combinação, bem como suas respectivas concentrações aplicadas nas análises com anfíbios. Os estudos analisados demonstraram uma variação nas concentrações utilizadas, desde valores baixos, como 0,0097 mg/L (LAJMANOVICH *et al.*, 2013), até concentrações significativamente mais altas, como 500 mg/L (TURHAN *et al.*, 2020). Essa diferença pode ser atribuída aos diferentes objetivos do estudo e metodologias empregadas nos experimentos, além das distintas formulações de glifosato utilizadas.

Dentre os estudos revisados, observou-se que a marca Roundup® foi a mais empregada, aparecendo em diversas pesquisas, como as de Costa *et al.* (2007), Lajmanovich *et al.* (2010, 2013, 2015, 2019), e Güngördü *et al.* (2013, 2015). A presença recorrente dessa formulação pode estar associada à sua ampla comercialização e à sua utilização frequente na agricultura (MARIA *et al.*, 2020). Os estudos também indicam que as concentrações utilizadas geralmente seguem três padrões principais: (I) concentrações recomendadas pelos fabricantes, (II) limites máximos permitidos para águas de Classe I, e (III) concentrações detectadas em águas superficiais no Brasil (DA SILVA *et al.*, 2020; REICHERT *et al.*, 2023).

TABELA 2 - Concentração de glifosato utilizada nos artigos.

Referências	Contaminantes	Concentrações
COSTA <i>et al.</i> , 2007	Glifosato (Roundup Original)	1 mg/L
LAJMANOVICH <i>et al.</i> , 2010	Glifosato (Roundup UltraMax), Metsulfuron-metílico, Bispyribac-sodium e Picloram	1,85 mg/L, 3,75 mg/L, 7,5 mg/L, 15 mg/L, 30 mg/L, 60 mg/L, 120 mg/L e 240 mg/L
LAJMANOVICH <i>et al.</i> , 2013	Glifosato (Roundup UltraMax), Metsulfuron-metílico, Bispiribaque-sódico e Picloram	0,0097 mg/L; 0,0195 mg/L; 0,039 mg/L; 0,0781 mg/L; 0,1562 mg/L; 0,3125 mg/L; 0,625 mg/L; 1,25 mg/L; 2,5 mg/L; 5 mg/L; 10 mg/L; 20 mg/L; 40 mg/L; 80 mg/L e 160 mg/L
GÜNGÖRDÜ <i>et al.</i> , 2013	Glifosato (Roundup Star) e Metidationa	<i>P. viridis</i> e <i>P. ridibundus</i> : 18,8 e 51,2 mg/L; <i>X. laevis</i> : 12,8 e 56,2 mg/L
DORNELLES; OLIVEIRA, 2013	Atrazina, Glifosato e Quincloraque	0,036 mg/L; 0,072 mg/L e 0,144 mg/L
GÜNGÖRDÜ <i>et al.</i> , 2015	Roundup® Star e Metidationa	0,8 mg/L; 1,6 mg/L; 3,2 mg/L; 6,4 mg/L e 12,8 mg/L
LAJMANOVICH <i>et al.</i> , 2015	Glifosato (Roundup UltraMax), Clorpirifós e 2,4-D	20 mg/L, 10 mg/L e 20 mg/L
DORNELLES; OLIVEIRA, 2015	Atrazina, Glifosato e Quincloraque	0,0025 mg/L; 0,018 mg/L e 0,000025 mg/L

BURRACO; GOMEZ-MESTRE, 2016	Glifosato (Fortin)	1 mg/L e 2 mg/L
WILKENS <i>et al.</i> , 2019	Glifosato (Biocarb) e Sulfentrazone (Boral 500 SC)	0,234 mg/L
LAJMANOVICH <i>et al.</i> , 2019	Glifosato (Roundup UltraMax) e Arsenito	1,25 mg/L, 2,5 mg/L, 5 mg/L, 10mg/L, 20 mg/L, 40mg/L e 80 mg/L
WANG <i>et al.</i> , 2019	Glifosato (KISSUN)	60 mg/L, 90 mg/L e 120 mg/L
DA SILVA <i>et al.</i> , 2020	Glifosato (Roundup Original) e Sulfentrazone (Boral 500 SC)	0,234mg/L e 2,34 mg/L
MOUTINHO <i>et al.</i> , 2020	Glifosato, Ametrina, 2,4-D, Metribuzin e Acetocloro	2,40 mg/L
BOCCIONI <i>et al.</i> , 2020	Amoxicilina, Ciprofloxacino, Clorpirifós e Glifosato	1,25 mg/L e 2,5 mg/L
TURHAN <i>et al.</i> , 2020	Glifosato (Roundup Star)	50 mg/L, 100 mg/L e 250 mg/L
GLINSKI <i>et al.</i> , 2021	Bifentrina , Clorpirifós, Glifosato e Trifloxistrobina	1 mg/L
REICHERT <i>et al.</i> , 2022	Glifosato (Roundup), Atrazina (Primole) e Quincloraque (Facet)	Glifosato: 0,1mg/L, 0,25mg/L e 0,50mg/L; Atrazina e Quincloraque: 0,01 mg/L; 00,02 mg/L e 0,04 mg/L

LAJMANOVICH <i>et al.</i> , 2022	Glifosato (Mifos) e Glufosinato (Liberty)	1,56 mg/L a 100 mg/L
BOCCIONI <i>et al.</i> , 2022	Glifosato (Mifos) e Glufosinato de Amônio (Timón)	Glifosato: 2,5 mg/L e Glufosinato: 2,5 mg/L
OSMAN <i>et al.</i> , 2022	Glifosato, Temefós e Bifentrina	0,01 mg/L, 0,48 mg/L 2,5 mg/L e 9,6 mg/L
WINGEN; CUBAS; OLIVEIRA, 2022	Glifosato (Roundup Original)	0,65 mg/L, 1,3 mg/L e 2,6 mg/L
BASSÓ <i>et al.</i> , 2022	Glifosato (Roundup Ultramax)	2,5 mg/L
WINGEN <i>et al.</i> , 2023	Glifosato (Roundup) e 2,4-D (DEZ)	Glifosato: 0,065 mg/L, 0,25 mg/L e 0,5 mg/L; 2,4-D: 0,004 mg/L, 0,015 mg/L e 0,03 mg/L
REICHERT <i>et al.</i> , 2023	Glifosato, Atrazina e Quincloraque	Glifosato: 0,25 mg/L; Atrazina e Quincloraque: 0,02 mg/L

Fonte: elaborada pela autora

Quanto aos efeitos observados nos estudos incluídos na revisão, destacam-se alterações nos biomarcadores bioquímicos como a acetilcolinesterase (AChE), superóxido dismutase (SOD) e glutatona S-transferase (GST), que apresentaram redução ou aumento dependendo da espécie e da concentração do herbicida administrada (BASSÓ *et al.*, 2022; OSMAN *et al.*, 2022). A presença de outros agroquímicos nas pesquisas como a atrazina, o quincloraque e o clorpirifós (DORNELLES; OLIVEIRA, 2013, 2015; BOCCIONI *et al.*, 2020) também reforça a complexidade da interação entre os diferentes poluentes ambientais. Estudos como os de Boccioni *et al.* (2020, 2022) destacaram que a combinação de glifosato com outros contaminantes pode potencializar efeitos adversos sobre os organismos. A padronização das concentrações utilizadas nos experimentos e a comparação entre diferentes formulações de glifosato são essenciais para garantir uma melhor compreensão dos impactos do herbicida sobre os anfíbios. Estudos futuros devem continuar explorando os efeitos a longo prazo dessas substâncias, especialmente em relação à exposição crônica e ao impacto em estágios de desenvolvimento mais avançados dos anfíbios.

Referente às misturas de glifosato com outros agrotóxicos em rotas toxicológicas, tanto LAJMANOVICH *et al.* (2010) quanto LAJMANOVICH *et al.* (2013) observaram diminuição de AChE na espécie *Rhinella arenarum* exposta ao Roundup UltraMax®, no qual o primeiro analisou as concentrações 1,85 mg/L, 3,75 mg/L, 7,5 mg/L, 15 mg/L, 30 mg/L, 60 mg/L, 120 mg/L e 240 mg/L e, o segundo, 0,0097 mg/L; 0,0195 mg/L; 0,039 mg/L; 0,0781 mg/L; 0,1562 mg/L; 0,3125 mg/L; 0,625 mg/L; 1,25 mg/L; 2,5 mg/L; 5 mg/L; 10 mg/L; 20 mg/L; 40 mg/L; 80 mg/L e 160 mg/L. Na pesquisa de REICHERT *et al.* (2023) foi utilizado 0,25 mg/L de glifosato e 0,02 mg/L de atrazina e quincloraque na espécie *Rhinella icterica*, onde notou-se alterações nas atividades de GST, SOD, CAT e TBARS, diferente de seu estudo anterior com a mesma espécie nas concentrações 0,1 mg/L, 0,25 mg/L e 0,50 mg/L de glifosato e 0,01 mg/L; 0,02 mg/L e 0,04 mg/L de atrazina e quincloraque (REICHERT *et al.*, 2022). Moutinho *et al.* (2020) usaram 2,40 mg/L de glifosato isolado e em mistura com outros pesticidas (ametrina, metribuzin, acetocloro e 2,4-D), o que resultou em aumento de AChE em todos os tratamentos, porém, sem alterações significativas nos níveis de GST.

Ao analisar girinos da espécie *Rhinella arenarum*, BOCCIONI *et al.* (2022) observaram inibição de AChE e redução de GST em 2,5 mg/L de glifosato. Os autores relataram haver atraso no desenvolvimento de girinos e indução de teratogênese nas concentrações de 1,25 mg/L e 2,5 mg/L de glifosato. Nas concentrações 0,065 mg/L, 0,25

mg/L e 0,5 mg/L de glifosato, WINGEN *et al.* (2023) notaram aumento dos níveis de CAT no tratamento de 0,5 mg/L de glifosato e aumento significativo de GST na mesma concentração em comparação ao tratamento de 0,25 mg/L. Não houve alteração dos níveis de SOD.

Atualmente a ANVISA (2024) fornece os seguintes valores de referência toxicológico de glifosato seguros para saúde humana: Ingestão Diária Aceitável (IDA) 0,5 mg/kg peso corporal (p.c.); Dose de Referência Aguda (DRA) = 0,5 mg/kg p.c. e Nível Aceitável de Exposição Ocupacional (Acceptable Operator Exposure Level - AOEL) = 0,1 mg/kg p.c./dia. Em paralelo, o Instituto Brasileiro de Defesa do Consumidor publicou em 2021 e 2022 um estudo denominado “Tem Veneno Nesta Embalagem (Volume 1 e 2)” com dados de 24 produtos divididos em oito categorias de alimentos derivados de leite e carne. O resultado demonstrou que em 14 dos 24 produtos havia pesticidas, sendo o glifosato e seus metabólitos o mais comum, aparecendo em nove do total analisado (NACANO *et al.*, 2023).

2.4 CONCLUSÕES

Os biomarcadores bioquímicos são ferramentas essenciais para avaliar os impactos ambientais do glifosato e outros agroquímicos sobre os anfíbios. Eles podem ser aplicados no monitoramento ambiental como indicadores precoces de toxicidade, nos quais os biomarcadores bioquímicos respondem rapidamente à presença de contaminantes e podem servir como sinal de alerta precoce antes que os impactos se tornem irreversíveis para uma população de anfíbios ou para todo um ecossistema. A alteração dos biomarcadores pode ser associada a efeitos populacionais, como menor taxa de reprodução e aumento na mortalidade, o que colabora na tomada de decisões para políticas de conservação e regulamentação do uso de pesticidas. Esses fatores fazem dos biomarcadores bioquímicos uma ferramenta fundamental para avaliar a qualidade ambiental e os riscos ecotoxicológicos do uso contínuo do glifosato.

Algumas lacunas na literatura poderiam ser abordadas em estudos futuros. Por exemplo, a maioria das pesquisas se concentra em girinos (92%), enquanto os impactos no estágio adulto são pouco explorados. Além disso, a maioria dos estudos avalia impactos agudos, entretanto, a exposição crônica a baixas doses pode ser ainda mais prejudicial para o metabolismo e a sobrevivência das espécies. Fatores ambientais como a variação de pH e temperatura, bem como a presença de outros poluentes podem modificar os efeitos do glifosato nos biomarcadores bioquímicos.

A quantidade de artigos reunidos nesta revisão sistemática demonstra que os estudos acerca de biomarcadores bioquímicos em anfíbios como monitoramento à exposição do glifosato ainda são escassos, dado o uso intenso do herbicida no Brasil, bem como a grande biodiversidade encontrada no país. Com o constante aumento do agronegócio, o uso de glifosato e outros fitossanitários têm sido intensificados. O uso de herbicidas em larga escala somado às mudanças climáticas e desmatamento prejudicam o equilíbrio de ecossistemas e a relação entre diversas espécies de anfíbios e outros animais, que se tornam vulneráveis ao risco de extinção.

Com base nessa revisão sistemática, espera-se que mais pesquisas sejam realizadas e que pesquisadores sejam motivados a buscar respostas para lacunas ainda não respondidas, a fim de preservar espécies de anfíbios no Brasil e em outros países que utilizam intensivamente o glifosato e outros agroquímicos.

REFERÊNCIAS

- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. Índice Monográfico: Glifosato. [2024]. Site do Governo Federal. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/ptbr/setorregulado/regularizacao/agrotoxicos/monografias/monografias-autorizadas/g-h-i/4378json-file-1>>. Acesso em: 5 de junho de 2025.
- ALENGEBAWY, Ahmed *et al.* Heavy metals and pesticides toxicity in agricultural soil and plants: Ecological risks and human health implications. **Toxics**, v. 9, n. 3, p. 42, 2021.
- AMES, Jaíne *et al.* The combined effect of environmentally relevant doses of glyphosate and high temperature: An integrated and multibiomarker approach to delineate redox status and behavior in *Danio rerio*. **Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology**, v. 289, p. 110095, 2025.
- BAREA, López. Biomarcadores moleculares de estrés oxidativo y. **Revista de Toxicología**, v. 17, p. 12- 18, 2000.
- BASSÓ, Agustín *et al.* The integrated biomarker response in three anuran species larvae at sublethal concentrations of cypermethrin, chlorpyrifos, glyphosate, and glufosinate-ammonium. **Journal of Environmental Science and Health, Part B**, v. 57, n. 9, p. 687-696, 2022.
- BITSCHINSKI, Daiane *et al.* Exposure to pesticides used in rice farming (bentazone, chlorantraniliprole and tebuconazole) affects biochemical biomarkers and hepatic histopathological parameters of hammerhead tadpoles (*Boana faber*). **Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology**, p. 109960, 2024.
- BOCCIONI, Ana P. Cuzziol *et al.* Comparative assessment of individual and mixture chronic toxicity of glyphosate and glufosinate ammonium on amphibian tadpoles: A multibiomarker approach. **Chemosphere**, v. 309, p. 136554, 2022.
- BOCCIONI, Ana P. *et al.* High toxicity of agro-industrial wastewater on aquatic fauna of a South American stream: Mortality of aquatic turtles and amphibian tadpoles as bioindicators of environmental health. **Water Environment Research**, v. 96, n. 3, p. e11010, 2024.
- BOCCIONI, Ana P. Cuzziol *et al.* Toxicity assessment at different experimental scenarios with glyphosate, chlorpyrifos and antibiotics in *Rhinella arenarum* (Anura: Bufonidae) tadpoles. **Chemosphere**, v. 273, p. 128475, 2020.
- BURRACO, Pablo; GOMEZ-MESTRE, Ivan. Physiological stress responses in amphibian larvae to multiple stressors reveal marked anthropogenic effects even below lethal levels. **Physiological and Biochemical Zoology**, v. 89, n. 6, p. 462-472, 2016.
- BRICE, Daniel; KENKO, Nkontcheu. Effects of pesticides on amphibians and tentative solutions. **Journal of Asian Scientific Research**, v. 12, n. 4, p. 218-236, 2022.
- CARPIO, M. José *et al.* Pesticide fate in soils under different agricultural management practices. In: **Pesticides in Soils: Occurrence, Fate, Control and Remediation**. Cham: Springer International Publishing, 2021. p. 251-286.

CASTILHO, Carolina; LAZARETTI, Norma Schlickmann. Morfofisiologia de sementes de soja Intacta sob o manejo com Glifosato. **Revista Cultivando o Saber**, v. 17, p. 21-31, 2024.

COSTA, Monica J. *et al.* Oxidative stress biomarkers and heart function in bullfrog tadpoles exposed to Roundup Original®. **Ecotoxicology**, v. 17, p. 153-163, 2007.

DALMOLIN, F. *et al.* Biomarcadores inflamatórios e de estresse oxidativo em cadelas submetidas à ovário-histerectomia videoassistida ou convencional. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 68, p. 687-694, 2016.

DA SILVA, Patrícia Rodrigues; BORGES-MARTINS, Márcio; OLIVEIRA, Guendalina Turcato. *Melanophryniscus admirabilis* tadpoles' responses to sulfentrazone and glyphosate- based herbicides: an approach on metabolism and antioxidant defenses. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 28, p. 4156-4172, 2020.

DE CAMPOS, Adryelle Lemes *et al.* O avanço do agrotóxico no Brasil e seus impactos na saúde e no ambiente. **Revista em Agronegócio e Meio Ambiente**, v. 14, n. 1, p. 191-204, 2021.

DA SILVA BRITO, Francinildo *et al.* Análise das propriedades físico-químicas e atividade biológica de méis de diferentes regiões do estado do Ceará. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 8, p. 59093-59102, 2020.

DE CARVALHO LOPES, Alice Tâmara *et al.* Sublethal Effects of Atrazine Concentrations Exposure on Tadpoles of *Dendropsophus minutus*: Evaluation of Redox Status, Micronuclei Frequencies and Comet Assay as Biomarkers. **Aquatic Toxicology**, p. 107260, 2025.

DE MAMBRO, Luana; DE SOUZA, Natalia Vasconcelos; DA SILVA, Wildson Max Barbosa. Atividade de alcaloides inibidores da acetilcolinesterase no tratamento da doença de Alzheimer: uma revisão sistemática. **Journal of Health & Biological Sciences**, v. 10, n. 1, p. 1-10, 2022.

DONG, Wenbo *et al.* Glutathione-s-transferase regulates oxidative stress in Megalurothrips usitatus in response to environmental stress. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, v. 208, p. 106299, 2025.

DORNELLES, Michele Flores; OLIVEIRA, Guendalina Turcato. Effect of atrazine, glyphosate and quinclorac on biochemical parameters, lipid peroxidation and survival in bullfrog tadpoles (*Aquarana catesbeiana*). **Archives of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 66, p. 415-429, 2013.

DORNELLES, Michele Flores; OLIVEIRA, Guendalina Turcato. Toxicity of atrazine, glyphosate, and quinclorac in bullfrog tadpoles exposed to concentrations below legal limits. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 23, p. 16101620, 2015.

ECEIZA, Mikel Vicente *et al.* The moderate oxidative stress induced by glyphosate is not detected in *Amaranthus palmeri* plants overexpressing EPSPS. **Journal of Plant Physiology**, v. 274, p. 153720, 2022.

FERNANDES, Isabela de Andrade Arruda *et al.* The bitter side of teas: pesticide residues and their impact on human health. **Food and Chemical Toxicology**, p. 113955, 2023.

GARCEZ, Walmir Silva *et al.* Substâncias de origem vegetal com atividade larvicida contra *Aedes aegypti*. **Revista Virtual de Química**, v. 5, n. 3, p. 363-393, 2013.

GLINSKI, Donna A. *et al.* Route of exposure influences pesticide body burden and the hepatic metabolome in post-metamorphic leopard frogs. **Science of the Total Environment**, v. 779, p. 146358, 2021.

GOK, Muslum *et al.* Novel activity of human BChE: Lipid hydrolysis. **Biochimie**, v. 204, p. 127-135, 2023.

GÜNGÖRDÜ, Abbas. Comparative toxicity of methidathion and glyphosate on early life stages of three amphibian species: *Pelophylax ridibundus*, *Pseudepidalea viridis*, and *Xenopus laevis*. **Aquatic Toxicology**, v. 140, p. 220-228, 2013.

GÜNGÖRDÜ, Abbas; UÇKUN, Miraç; YOLOĞLU, Ertan. Integrated assessment of biochemical markers in premetamorphic tadpoles of three amphibian species exposed to glyphosate-and methidathion-based pesticides in single and combination forms. **Chemosphere**, v. 144, p. 2024-2035, 2015.

HATFIELD, M. Jason; POTTER, Philip M. Carboxylesterase inhibitors. **Expert opinion on therapeutic patents**, v. 21, n. 8, p. 1159-1171, 2011.

HE, Yijing *et al.* Polystyrene nanoplastic exposure activates ferroptosis by oxidative stress-induced lipid peroxidation in porcine oocytes during maturation. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, v. 15, n. 1, p. 117, 2024.

HUANG, Songqian *et al.* Environmental DNA study on aquatic ecosystem monitoring and management: Recent advances and prospects. **Journal of Environmental Management**, v. 323, p. 116310, 2022.

HUANG, Xi *et al.* Intestinal fatty acid binding protein: A rising therapeutic target in lipid metabolism. **Progress in lipid research**, v. 87, p. 101178, 2022.

INTERNATIONAL UNION FOR CONSERVATION OF NATURE – IUCN.
Disponível em: < <https://www.iucnredlist.org/>>. Acesso em: 1 de abril de 2025.

JOMOVA, Klaudia *et al.* Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: Chronic diseases and aging. **Archives of toxicology**, v. 97, n. 10, p. 2499-2574, 2023.

JONES, Mike *et al.* Novel selective butyrylcholinesterase inhibitors incorporating antioxidant functionalities as potential bimodal therapeutics for Alzheimer's disease. **Molecules**, v. 21, n. 4, p. 440, 2016.

KOSAL, Erica. Animal Kingdom. **Introductory Biology: Ecology, Evolution, and Biodiversity**, 2023.

KUMAR, Neeraj; KRISHNANI, Kishore Kumar; SINGH, Narendra Pratap. Comparative study of selenium and selenium nanoparticles with reference to acute toxicity, biochemical attributes, and histopathological response in fish. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 25, p. 8914-8927, 2018.

KUMAR, Arun *et al.* An overview on the modulation of pesticide detoxification mechanism via salicylic acid in the plants. **Environmental Pollutants and Bioavailability**, v. 35, n. 1, p. 2242701, 2023.

LAJMANOVICH, Rafael C. *et al.* First evaluation of novel potential synergistic effects of glyphosate and arsenic mixture on *Rhinella arenarum* (Anura: Bufonidae) tadpoles. **Heliyon**, v. 5, n. 10, 2019.

LAJMANOVICH, Rafael C. *et al.* Glyphosate and glufosinate ammonium, herbicides commonly used on genetically modified crops, and their interaction with microplastics: Ecotoxicity in anuran tadpoles. **Science of The Total Environment**, v. 804, p. 150177, 2021.

LAJMANOVICH, Rafael C. *et al.* Harmful effects of the dermal intake of commercial formulations containing chlorpyrifos, 2, 4-D, and glyphosate on the common toad *Rhinella arenarum* (Anura: Bufonidae). **Water, Air, & Soil Pollution**, v. 226, p. 112, 2015.

LAJMANOVICH, Rafael C. *et al.* Individual and mixture toxicity of commercial formulations containing glyphosate, metsulfuron-methyl, bispyribac-sodium, and picloram on *Rhinella arenarum* tadpoles. **Water, Air, & Soil Pollution**, v. 224, p. 113, 2013.

LAJMANOVICH, Rafael C. *et al.* Toxicity of four herbicide formulations with glyphosate on *Rhinella arenarum* (Anura: Bufonidae) tadpoles: B-esterases and glutathione S-transferase inhibitors. **Archives of environmental contamination and toxicology**, v. 60, p. 681-689, 2010.

LEMOS, Marco FL. Biomarker studies in stress biology: from the gene to population, from the organism to the application. **Biology**, v. 10, n. 12, p. 1340, 2021.

LIEDTKE, H. Christoph; WIENS, John J.; GOMEZ-MESTRE, Ivan. The evolution of reproductive modes and life cycles in amphibians. **Nature Communications**, v. 13, n. 1, p. 7039, 2022.

LIMA, Daína *et al.* Caracterização Cinética e Toxicológica da Carboxilesterase em Girinos de *Scinax fuscovarius*. **Holos Environment**, 2008.

LÜCHMANN, Karim H. *et al.* Characterization of acetylcholinesterase and carboxylesterases in the mangrove oyster *Crassostrea gasar* as biomarkers of exposure to environmental pollutants. **Aquatic Toxicology**, v. 279, p. 107225, 2025.

MADANI, Najm Alsadat; CARPENTER, David O. Effects of glyphosate and glyphosate-based herbicides like Roundup™ on the mammalian nervous system: A review. **Environmental Research**, v. 214, p. 113933, 2022.

MARCANTONIO, Adriana Sacioto *et al.* Histopathological changes in *Aquarana catesbeiana* tadpoles used as biomarkers of pesticide poisoning. **Boletim do Instituto de Pesca**, v. 48, 2022.

MARIA, Marina Andrada *et al.* Efeito do Herbicida Roundup Original® a base de glifosato em organismos não alvo utilizando modelo mesocosmo. **Revista em Agronegócio e Meio Ambiente**, v. 13, n. 1, p. 279-300, 2020.

MARTINS-GOMES, Carlos *et al.* Glyphosate vs. glyphosate-based herbicides exposure: A review on their toxicity. **Journal of Xenobiotics**, v. 12, n. 1, p. 21-40, 2022.

MARUCCI, Gabriella *et al.* Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. **Neuropharmacology**, v. 190, p. 108352, 2021.

MARY, S. C. H.; SILVAN, S.; ELUMALAI, E. K. Toxicology study on lead nitrate induced fresh water fish *Cirrhinus mrigala* (Hamilton). **European Journal of Academic Essays**, v. 1, n. 7, p. 5-8, 2014.

MELO, Naiara *et al.* Sensitivity of different organs and tissues as biomarkers of oxidative stress in juvenile tambaqui (*Colossoma macropomum*) submitted to fasting. **Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology**, v. 291, p. 111595, 2024.

MITCHELL, Constance A. *et al.* New approach methodologies for the endocrine activity toolbox: Environmental assessment for fish and amphibians. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 42, n. 4, p. 757-777, 2023.

MOREIRA, Daniel C. *et al.* Metabolic and redox biomarkers in skeletal muscle underlie physiological adaptations of two estivating anuran species in a South American semi-arid environment. **Frontiers in Physiology**, v. 12, p. 769833, 2021.

MOREIRA TUERLINCKX, Sandro *et al.* Avaliação da atividade da enzima glutationa-s-transferase da minhoca *Eisenia foetida* exposta à ivermectina. **Acta Toxicológica Argentina**, v. 26, n. 2, p. 71-82, 2018.

MOUTINHO, Mariana F. *et al.* Herbicides employed in sugarcane plantations have lethal and sublethal effects to larval *Boana pardalis* (Amphibia, Hylidae). **Ecotoxicology**, v. 29, p. 1043-1051, 2020.

NACANO, Bruno Reis Moreira *et al.* Efeitos da ingestão do herbicida glifosato na função renal de ratos em uma dieta balanceada. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 46, p. e20230043, 2023.

NIU, Rui-Geng *et al.* Exposure to glyphosate causes hypoxia in crustaceans by targeting hemocyanin. **Aquaculture**, p. 742314, 2025.

OSMAN, Khaled A. *et al.* Biochemical and genotoxic effects of some pesticides on the Egyptian Toads, *Sclerophrys regularis* (Reuss, 1833). **Watershed Ecology and the Environment**, v. 4, p. 125-134, 2022.

PANETTO, Ottassano S. *et al.* The effects of Roundup® in embryo development and energy metabolism of the zebrafish (*Danio rerio*). **Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology**, v. 222, p. 74-81, 2019.

PANIS, Carolina *et al.* Widespread pesticide contamination of drinking water and impact on cancer risk in Brazil. **Environment International**, v. 165, p. 107321, 2022.

PELTZER, Paola M. *et al.* Effect of exposure to contaminated pond sediments on survival, development, and enzyme and blood biomarkers in veined treefrog (*Trachycephalus typhonius*) tadpoles. **Ecotoxicology and environmental safety**, v. 98, p. 142-151, 2013.

PELUSO, Julieta; COLL, Cristina S. Pérez; ARONZON, Carolina M. In situ exposure of amphibian larvae (*Rhinella fernandezae*) to assess water quality by means of oxidative stress biomarkers in water bodies with different anthropic influences. **Chemosphere**, v. 271, p. 129598, 2021.

PÉREZ IGLESIAS, Juan Manoel. Biomarcadores de exposição e efeito para avaliação dos efeitos da atrazina a distintos níveis em girinos de anuros neotropicais. 2015.

PERWEZ, Mohammad *et al.* Nanozymes and nanoflower: Physiochemical properties, mechanism and biomedical applications. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 225, p. 113241, 2023.

REICHERT, Leici Maria Machado *et al.* Biochemical and body condition markers in *Rhinella icterica* tadpoles exposed to atrazine, glyphosate, and quinclorac based herbicides in ecologically relevant concentrations. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 93, p. 103884, 2022.

REICHERT, Leici Maria Machado *et al.* Impact of commercial formulations of herbicides alone and in mixtures on the antioxidant system and body condition parameters in tadpoles of *Rhinella icterica* (Spix 1824). **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 100, p. 104145, 2023.

RODRIGUES, Nadia Regina *et al.* Resíduos de glifosato e ácido aminometilfosfônico (AMPA) em culturas de soja, milho e algodão geneticamente modificados tolerantes ao glifosato. **Ciência Rural**, v. 51, p. e20190244, 2020.

ROSA, Arianna Carolina *et al.* Superoxide dismutase administration: A review of proposed human uses. **Molecules**, v. 26, n. 7, p. 1844, 2021.

RUSSELL, Wendy R. *et al.* Colonic bacterial metabolites and human health. **Current Opinion in Microbiology**, v. 16, n. 3, p. 246-254, 2013.

SAXENA, Priyanka *et al.* Superoxide dismutase as multipotent therapeutic antioxidant enzyme: Role in human diseases. **Biotechnology Letters**, p. 1-22, 2022.

SEGALLA, Magno V. *et al.* List of Brazilian amphibians. **Herpetologia Brasileira**, v. 10, n. 1, p. 121-216, 2021.

SHI, Guoxin *et al.* Effects of biochar and compost on microbial community assembly and

metabolic processes in glyphosate, imidacloprid and pyraclostrobin polluted soil under freezethaw cycles. **Journal of Hazardous Materials**, v. 471, p. 134397, 2024.

SILMAN, Israel; SUSSMAN, Joel L. Acetylcholinesterase: how is structure related to function?. **Chemico-biological interactions**, v. 175, n. 1-3, p. 3-10, 2008.

SMITH, Madison M.; MORAN, Graham R. Assigning function to active site residues of *Schistosoma mansoni* thioredoxin/glutathione reductase from analysis of transient state reductive half-reactions with variant forms of the enzyme. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 10, p. 1258333, 2023.

SOHN, Eunjin *et al.* Bauhinia coccinea extract prevents memory loss induced by scopolamine through activation of antiapoptotic and antioxidant pathways in mice. **Scientific Reports**, v. 15, n. 1, p. 4037, 2025.

SOON, Gwyneth ST; TORBENSON, Michael. The liver and glycogen: in sickness and in health. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 7, p. 6133, 2023.

SOUZA, Leticia de *et al.* **Estudo piloto: avaliação dos efeitos de óleos vegetais na atividade da enzima butirilcolinesterase in vitro**. 2022. Dissertação de Mestrado. Universidade Tecnológica Federal do Paraná.

SRIVASTAVA, Amita. A textbook of vertebrate zoology. **Academic Guru Publishing House**, 2024.

STORCH, Judith; CORSICO, Betina. The multifunctional family of mammalian fatty acid-binding proteins. **Annual Review of Nutrition**, v. 43, n. 1, p. 25-54, 2023.

SUJAYEV, Afsun *et al.* Synthesis of some tetrahydropyrimidine-5-carboxylates, determination of their metal chelating effects and inhibition profiles against acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase and carbonic anhydrase. **Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry**, v. 31, n. 6, p. 1531-1539, 2016.

SULE, Rasheed O.; CONDON, Liam; GOMES, Aldrin V. A common feature of pesticides: oxidative stress—the role of oxidative stress in pesticide-induced toxicity. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2022, n. 1, p. 5563759, 2022.

SVARTZ, Gabriela *et al.* Oxidative stress and genotoxicity in *Rhinella arenarum* (Anura: Bufonidae) tadpoles after acute exposure to Ni-Al nanoceramics. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 80, p. 103508, 2020.

TANG, Lu-Ping *et al.* Heat stress in broilers of liver injury effects of heat stress on oxidative stress and autophagy in liver of broilers. **Poultry science**, v. 101, n. 10, p. 102085, 2022.

TURESKY, Robert J.; LU, Kun. Biomarkers of environmental toxicants: exposure and biological effects. **Toxics**, v. 8, n. 2, p. 37, 2020.

TURHAN, Duygu Özhan; GÜNGÖRDÜ, Abbas; OZMEN, Murat. Developmental and lethal effects of glyphosate and a glyphosate-based product on *Xenopus laevis* embryos and

tadpoles. **Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 104, p. 173-179, 2020.

VALENTI, Luca *et al.* Definition of healthy ranges for alanine aminotransferase levels: a 2021 update. **Hepatology Communications**, v. 5, n. 11, p. 1824-1832, 2021.

WANG, Xungang *et al.* Metabolic switch in energy metabolism mediates the sublethal effects induced by glyphosate-based herbicide on tadpoles of a farmland frog *Microhyla fissipes*. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 186, p. 109794, 2019.

WANG, Jeffrey; THAMES, Marc D. Elevated Phenylalanine Levels - More Than a Biomarker? **Critical Care Medicine**, v. 50, n. 11, p. 1670-1672, 2022.

WELLS, K. D. The ecology and behavior of amphibians. **Chicago: The University of Chicago Press**, 1400p, 2007.

WILKENS, Anike LL; VALGAS, Artur AN; OLIVEIRA, Guendalina T. Effects of ecologically relevant concentrations of Boral® 500 SC, Glifosato® Biocarb, and a blend of both herbicides on markers of metabolism, stress, and nutritional condition factors in bullfrog tadpoles. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 26, p. 23242-23256, 2019.

WINGEN, Natália Medeiros de Albuquerque; CUBAS, Gustavo Kasper; OLIVEIRA, Guendalina Turcato. A preliminary approach to the Impact of a commercial formulation of glyphosate (Roundup®) in ecologically relevant concentrations on *Pseudis minuta* tadpoles. **Ecotoxicology and Environmental Contamination**, v. 17, n. 1, p. 70-81, 2022.

WINGEN, Natália M. A; CUBAS, Gustavo K; OLIVEIRA, Guendalina T. Impact of 2, 4-D and glyphosate-based herbicides on morphofunctional and biochemical markers in *Scinax squalirostris* tadpoles (Anura, Hylidae). **Chemosphere**, v. 340, p. 139918, 2023.

WU, Tong *et al.* Engenharia biomimética bimetálica utilizando estruturas metalorgânicas para imitação de superóxido dismutase. **ACS Materials Letters**, v. 4, n. 4, p. 751-757, 2022.

YANG, Beining *et al.* Engineered drug delivery nanosystems for tumor microenvironment normalization therapy. **Nano Today**, v. 49, p. 101766, 2023.

YE, Jun *et al.* The effect of hypoxia on the proliferation capacity of dermal papilla cell by regulating lactate dehydrogenase. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 20, n. 2, p. 684-690, 2021.

ZALLER, Johann G. *et al.* Pesticides in ambient air, influenced by surrounding land use and weather, pose a potential threat to biodiversity and humans. **Science of the Total Environment**, v. 838, p. 156012, 2022.

ZAMONER, Ariane; PEREIRA, Maria L.; ALVES, Marco G. Toxicological and biochemical mechanisms of pesticides in non-targeted biological systems. **Toxicology and Applied Pharmacology**, p. 116648, 2023.

ZHANG, Jie *et al.* Combined simulation on pesticides fate, toxicities and ecological risk in rice paddies for Sustainable Development Goals achievements. **Science of The Total Environment**, v. 951, p. 175552, 2024.

ZHOU, Wei; LI, Mengmeng; ACHAL, Vareniam. A comprehensive review on environmental and human health impacts of chemical pesticide usage. **Emerging Contaminants**, p. 100410, 2024.

ZUKER, Fábio; CARDOSO, Jéssica Ferreira. As múltiplas existências do glifosato: uma etnografia da indústria agroalimentar seguindo um veneno. 2025.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Essa revisão sistemática compilou e analisou 25 estudos publicados entre 2007 e 2023, destacando os principais efeitos do glifosato sobre esses organismos. Os resultados indicaram que a exposição ao glifosato, mesmo em baixas concentrações (0,01 mg/L), pode induzir estresse oxidativo, comprometer processos metabólicos e afetar o desenvolvimento dos anuros, apresentando o potencial risco ambiental do uso indiscriminado do agrotóxico. Concentrações mais elevadas mostraram efeitos ainda mais severos como alterações comportamentais, comprometimento do metabolismo e aumento da taxa de mortalidade. Apesar dos avanços na pesquisa sobre os efeitos bioquímicos do glifosato em anuros, ainda há lacunas que precisam ser preenchidas. A maioria dos estudos analisados avaliou os impactos da exposição aguda ao herbicida, enquanto os efeitos da exposição crônica e de formulações comerciais ainda são pouco explorados. Além disso, 92% dos estudos foram conduzidos em girinos, com poucos trabalhos avaliando os efeitos do glifosato em indivíduos adultos.

Diante desse cenário, recomenda-se que estudos futuros priorizem a investigação dos efeitos do glifosato em diferentes estágios de desenvolvimento dos anuros, e considerem concentrações ambientalmente relevantes, bem como formulações comerciais. Além disso, a ampliação de estudos de outras espécies de anfíbios e a análise de interações entre múltiplos contaminantes podem contribuir para uma compreensão mais abrangente dos impactos desse herbicida na biodiversidade. Por fim, espera-se que esta revisão sistemática sirva como referência para futuras pesquisas na área de ecotoxicologia, incentivando a adoção de estratégias mais eficazes para o monitoramento ambiental e para a formulação de políticas públicas voltadas à conservação dos anfíbios.

REFERÊNCIAS

- ADEYEMI, Oluwaseun D. *et al.* Molecular diversity and functional implication of amphibian interferon complex: remarking immune adaptation in vertebrate evolution. **Developmental & Comparative Immunology**, v. 140, p. 104624, 2023.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. Índice Monográfico: Glifosato. [2024]. Site do Governo Federal. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/agrotoxicos/monografias/monografias-autorizadas/g-h-i/4378json-file-1/view>>. Acesso em: 5 de junho de 2025.
- AHMAD, Md Faruque *et al.* Pesticides impacts on human health and the environment with their mechanisms of action and possible countermeasures. **Heliyon**, 2024.
- ALOKE, Chinyere; ONISURU, Olalekan Olugbenga; ACHILONU, Ikechukwu. Glutathione S-transferase: A versatile and dynamic enzyme. **Biochemical and Biophysical Research communications**, p. 150774, 2024.
- ANDRÉS, Celia María Curieses *et al.* Superoxide anion chemistry—Its role at the core of the innate immunity. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 3, p. 1841, 2023.
- ANUNCIÇÃO, Paula Ribeiro *et al.* Climate-driven loss of taxonomic and functional richness in Brazilian Atlantic Forest anurans. **Perspectives in Ecology and Conservation**, v. 21, n. 4, p. 274-285, 2023.
- AYOOLA, Rhoda Titilope *et al.* Seasonal variations in the levels of glyphosate in soil, water and crops from three farm settlements in Oyo state, Nigeria. **Heliyon**, v. 9, n. 9, 2023.
- BAGHERI, Asghar; EMAMI, Naier; DAMALAS, Christos A. Farmers' behavior towards safe pesticide handling: An analysis with the theory of planned behavior. **Science of the Total Environment**, v. 751, p. 141709, 2021.
- BENARD, Michael F.; GREENWALD, Katherine R. Environmental drivers of amphibian breeding phenology across multiple sites. **Diversity**, v. 15, n. 2, p. 253, 2023.
- BITSCHINSKI, Daiane *et al.* Exposure to pesticides used in rice farming (bentazone, chlorantraniliprole and tebuconazole) affects biochemical biomarkers and hepatic histopathological parameters of hammerhead tadpoles (*Boana faber*). **Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology**, v. 283, p. 109960, 2024.
- BOLOCHIO, Bruna E. *et al.* A functional perspective for global amphibian conservation. **Biological Conservation**, v. 245, p. 108572, 2020.
- BRESSIANI, Eloisa Ely *et al.* Avaliação da concentração sérica de chumbo e sua relação com marcadores bioquímicos e hematológicos em população ambientalmente exposta à agrotóxicos. **Journal Archives of Health**, v. 4, n. 3, p. 1098-1107, 2023.

- CALISI, Antonio *et al.* Integrating bioindicators and biomarkers in aquatic ecotoxicology: an overview. **Applied Sciences**, v. 13, n. 21, p. 11920, 2023.
- CARDOSO, Bárbara R. *et al.* Glutathione peroxidase 4: a new player in neurodegeneration?. **Molecular Psychiatry**, v. 22, n. 3, p. 328-335, 2017.
- CHAKRABORTY, Nilanjan *et al.* Unraveling lipid peroxidation-mediated regulation of redox homeostasis for sustaining plant health. **Plant Physiology and Biochemistry**, v. 206, p. 108272, 2024.
- CHEN, Qiuyu *et al.* Effects of nitrite exposure on biochemical parameters and liver histopathology in American bullfrogs (*Aquarana catesbeiana*). **Aquaculture International**, v. 32, n. 7, p. 9873-9889, 2024.
- DAUFENBACK, Vanessa *et al.* Agrotóxicos, desfechos em saúde e agroecologia no Brasil: uma revisão de escopo. **Saúde em Debate**, v. 46, n. spe2, p. 482-500, 2022.
- DE SOUSA, Diego Gomes *et al.* Uma percepção ambiental de agricultores da comunidade águas turvas sobre o uso de agrotóxico na região da bacia hidrográfica do rio gramame, João Pessoa (PB). **Revista Brasileira de Educação Ambiental (RevBEA)**, v. 13, n. 2, p. 332-339, 2018.
- DE SOUZA, Reginaldo Fernandes *et al.* Agricultura no Cerrado e impactos ambientais decorrentes. **OBSERVATÓRIO DE LA ECONOMÍA LATINOAMERICANA**, v. 21, n. 12, p. 25068-25081, 2023.
- DEVI, P. Indira; MANJULA, M.; BHAVANI, R. V. Agrochemicals, environment, and human health. **Annual Review of Environment and Resources**, v. 47, n. 1, p. 399-421, 2022.
- DUKE, Stephen O. Glyphosate: environmental fate and impact. **Weed Science**, v. 68, n. 3, p. 201-207, 2020.
- ESTES-ZUMPF, Wendy *et al.* Improving sustainability of long-term amphibian monitoring: The value of collaboration and community science for indicator species management. **Ecological Indicators**, v. 134, p. 108451, 2022.
- ETEROVICK, Paula Cabral; SAZIMA, Ivan. **Amphibians from the Serra do Cipó**. Editora PUC Minas, 2004.
- FARHOOSH, Reza. Initiation and propagation kinetics of inhibited lipid peroxidation. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 6864, 2021.
- FENG, Guizhu *et al.* A frog peptide ameliorates skin photoaging through scavenging reactive oxygen species. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, p. 761011, 2022.
- GAUTAM, Rohit *et al.* Assessing the impact and mechanisms of environmental pollutants (heavy metals and pesticides) on the male reproductive system: a comprehensive review. **Journal of Environmental Science and Health, Part C**, v. 42, n. 2, p. 126-153, 2024.

- GAYER, Mateus Cristofari *et al.* Toxicidade aguda do herbicida Boral® 500 SC (Sulfentrazone) em *Drosophila melanogaster*. 2021.
- GUERRA, Vinicius *et al.* Anfíbios e répteis ameaçados do sul do Brasil. 2024..
- HADDAD, Célio FB *et al.* From genes to ecosystems: a synthesis of amphibian biodiversity research in Brazil. **Biota Neotropica**, v. 22, p. e20221375, 2022.
- HATAMI, Mehrnaz; GHORBANPOUR, Mansour. Metal and metal oxide nanoparticles-induced reactive oxygen species: Phytotoxicity and detoxification mechanisms in plant cell. **Plant Physiology and Biochemistry**, p. 108847, 2024.
- HE, Fangfang *et al.* Amphibians rise to flourishing under climate change on the Qinghai-Tibetan Plateau. **Heliyon**, v. 10, n. 16, 2024.
- HE, Yuxiao *et al.* Climatic debts for global amphibians: Who, where and why?. **Biological Conservation**, v. 279, p. 109929, 2023.
- HENTGES, Cristiano Roberto *et al.* Impacto de uma formulação comercial de herbicida à base de glifosato sobre girinos de *Boana faber* em condições controladas de laboratório. 2023.
- HUSAYN, Najiyah S.; AHMED, Randah A. Breathing in the larval and adult stages: an analytical study of breathing changes with age. **African Journal of Advanced Pure and Applied Sciences (AJAPAS)**, p. 272-280, 2025.
- JOMOVA, Klaudia *et al.* Several lines of antioxidant defense against oxidative stress: Antioxidant enzymes, nanomaterials with multiple enzyme-mimicking activities, and low-molecular-weight antioxidants. **Archives of Toxicology**, v. 98, n. 5, p. 1323-1367, 2024.
- KHATTAB, Noura *et al.* The efficiency of *Sclerophrys regularis* as a bioindicator. **Egyptian Academic Journal of Biological Sciences, B. Zoology**, v. 13, n. 1, p. 91-101, 2021.
- LEÃO-PIRES, Thiago A.; LUIZ, Amom M.; SAWAYA, Ricardo J. Ecological constraints and trait conservatism drive functional and phylogenetic structure of amphibian larvae communities in the Brazilian Atlantic Forest. **Austral Ecology**, v. 49, n. 9, p. e13580, 2024.
- LIAO, Hai-Han *et al.* Activation of AMPK α 2 attenuated doxorubicin-induced cardiotoxicity via inhibiting lipid peroxidation associated ferroptosis. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 205, p. 275-290, 2023.
- MCGILL, Mitchell R.; JAESCHKE, Hartmut. A direct comparison of methods used to measure oxidized glutathione in biological samples: 2-vinylpyridine and N-ethylmaleimide. **Toxicology Mechanisms and Methods**, v. 25, n. 8, p. 589-595, 2015.
- MILAN, Marco; VIDOTTO, Francesco; FOGLIATTO, Silvia. Leaching of glyphosate and AMPA from field lysimeters. **Agronomy**, v. 12, n. 2, p. 328, 2022.
- NACANO, Bruno Reis Moreira *et al.* Efeitos da ingestão do herbicida glifosato na função renal de ratos em uma dieta balanceada. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 46, p. e20230043, 2023.

NASCIMENTO, Nathalia Sales Soares do. Análise integrada em três níveis de organização biológica de brânquias e fígado de bagre *Genidens barbatus* provenientes de três estuários do Estado de São Paulo com distintos históricos de ação antrópica. 2021.

NAGY, Károly *et al.* Comparative cyto-and genotoxicity assessment of glyphosate and glyphosate-based herbicides in human peripheral white blood cells. **Environmental Research**, v. 179, p. 108851, 2019.

OESTREICHER, Julian; MORGAN, Bruce. Glutathione: Subcellular distribution and membrane transport. **Biochemistry and Cell Biology**, v. 97, n. 3, p. 270-289, 2019.

PASSOS, Jaqueline Dal Curtivo *et al.* Occupational exposure to pesticides and its association with telomere length-A systematic review and meta-analysis. **Science of The Total Environment**, v. 849, p. 157715, 2022.

PELUSO, Julieta *et al.* Metals, pesticides, and emerging contaminants on water bodies from agricultural areas and the effects on a native amphibian. **Environmental Research**, v. 226, p. 115692, 2023.

PEREIRA, Beatriz de França Marcondes *et al.* Contaminação no lençol freático, rios, lagos e lagoas do Brasil por agrotóxicos. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 8, n. 7, p. 863-874, 2022.

PRESTES, Rosi Maria; VINCENCI, Kelin Luiza. Bioindicadores como avaliação de impacto ambiental. **Brazilian Journal of Animal and Environmental Research**, v. 2, n. 4, p. 1473-1493, 2019.

RIAZ, N. *et al.* Potencial inibidor da acetilcolinesterase do veneno de escorpião em *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). **Brazilian Journal of Biology**, v. 84, p. e259506, 2022.

RIYAZ, Muzafar; SHAH, Rauf Ahmad; SIVASANKARAN, Kuppusamy. Pesticide Residues: Impacts on. **Biodegradation technology of organic and inorganic pollutants**, p. 39, 2022.

SILVA-SANTOS, Maria Leticia; CASCON, Paulo; PASSOS, Daniel C. Wet creatures in a warming world: How climate change will impact the future distribution of anuran amphibians from Brazilian semiarid region?. **Journal for Nature Conservation**, v. 82, p. 126710, 2024.

ORTÍZ, Yudy Lorena Silva *et al.* The Role of Amphibian AMPs Against Oxidative Stress and Related Diseases. **Antibiotics**, v. 14, n. 2, p. 126, 2025.

STEBBINS, Robert C.; COHEN, Nathan W. A natural history of amphibians. 2021.

SVARTZ, Gabriela *et al.* Oxidative stress and genotoxicity in *Rhinella arenarum* (Anura: Bufonidae) tadpoles after acute exposure to Ni-Al nanoceramics. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 80, p. 103508, 2020.

- TAKIO, Nene; YADAV, Meera; YADAV, Hardeo Singh. Catalase-mediated remediation of environmental pollutants and potential application—a review. **Biocatalysis and Biotransformation**, v. 39, n. 6, p. 389-407, 2021.
- TOLEDO, Luís Felipe *et al.* A retrospective overview of amphibian declines in Brazil's Atlantic Forest. **Biological Conservation**, v. 277, p. 109845, 2023.
- VALGIMIGLI, Luca. Lipid peroxidation and antioxidant protection. **Biomolecules**, v. 13, n. 9, p. 1291, 2023.
- VON KRUSENSTIERN, A. Nikolai *et al.* Identification of essential sites of lipid peroxidation in ferroptosis. **Nature Chemical Biology**, v. 19, n. 6, p. 719-730, 2023..
- WALDECK-WEIERMAIR, Markus *et al.* An essential role for EROS in redox-dependent endothelial signal transduction. **Redox Biology**, v. 73, p. 103214, 2024.
- WANG, Bingqing *et al.* ROS-induced lipid peroxidation modulates cell death outcome: mechanisms behind apoptosis, autophagy, and ferroptosis. **Archives of Toxicology**, v. 97, n. 6, p. 1439-1451, 2023..
- WANG, Ya-nan; LIU, Shiyue. The role of ALDHs in lipid peroxidation-related diseases. **International Journal of Biological Macromolecules**, p. 138760, 2024.
- WANG, Ying *et al.* Superoxide dismutases: Dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling. **Journal of Cell Biology**, v. 217, n. 6, p. 1915-1928, 2019.
- WRIGHT, Patricia A. Cutaneous respiration and osmoregulation in amphibious fishes. **Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology**, v. 253, p. 110866, 2021.
- WYNN, Sarah; WEBB, Elise. Impact assessment of the loss of glyphosate within the EU: a literature review. **Environmental Sciences Europe**, v. 34, n. 1, p. 91, 2022.
- YANG, Shuangshuang *et al.* Metabolic responses in *Scophthalmus maximus* kidney subjected to thermal stress. **Fish & Shellfish Immunology**, v. 103, p. 37-46, 2020.
- ZENNI, Rafael D. *et al.* Invasive non-native species in Brazil: an updated overview. **Biological Invasions**, v. 26, n. 8, p. 2397-2405, 2024.