

Relação entre a exposição aos agrotóxicos e a insuficiência renal: uma revisão de literatura

Relationship between exposure to agrochemicals and renal insufficiency: a literature review

Graziela Társis Araujo Carvalho, Maria Clara Formolo de Souza, Greice Kelli de Medeiros Martins, Natalia Veronez da Cunha, Lenita Agostinnetto

Resumo:

Injúria renal aguda (IRA) e doença renal crônica (DRC) são duas doenças associadas a dano estrutural e funcional do rim cuja incidência tem aumentado nos últimos anos, o que tem despertado atenção para possíveis novos fatores de risco e etiologias. Diante da crescente utilização de agrotóxicos no Brasil, uma das hipóteses estudadas é a de que a exposição a estes químicos esteja relacionada ao desenvolvimento de doenças renais. Este estudo objetivou identificar na literatura como é a relação entre a exposição aos agrotóxicos e o desenvolvimento de insuficiência renal. Consiste numa revisão integrativa de artigos científicos publicados no PubMed entre os anos de 2010 e 2020 através dos descritores “insuficiência renal” e “agroquímicos”, de livre acesso na forma completa e pesquisas realizadas em humanos. A partir destes critérios de seleção, foram selecionados 20 artigos científicos, que foram organizados em um quadro de revisão. A análise dos artigos gerou a elaboração de três categorias de discussão: terminologias utilizadas para denominar a doença renal associada a agrotóxicos, dados epidemiológicos relativos à exposição a agrotóxicos como fator de risco para DRC e fisiopatologia do dano renal causado por agrotóxicos. Concluiu-se que os dados são insuficientes para afirmar a associação causal direta entre a exposição aos agrotóxicos e a insuficiência renal, porém, constatou-se que a exposição aos agrotóxicos é um fator desencadeante da doença renal crônica.

Palavras-chave: Agroquímicos. Nefropatias. Rim.

Abstract:

Acute kidney injury (AKI) and chronic kidney disease (CKD) are two diseases associated with structural and functional damage of the kidney, whose incidence has increased in recent years, which has aroused attention to possible new risk factors and etiologies. Given the increasing use of pesticides in Brazil, one of the hypotheses studied is that exposure to these chemicals is related to the development of kidney diseases. This study aimed to identify in the literature how the relationship between exposure to pesticides and the development of renal failure is. It consists of an integrative review of scientific articles published in PubMed between the years 2010 and 2020 through the descriptors “renal insufficiency” and “agrochemicals”, of free access in complete form and research carried out in humans. From these selection criteria, 20 scientific articles were selected, which were organized in a review framework. The analysis of the articles generated the elaboration of three categories of discussion: terminologies used to describe renal disease associated with pesticides, epidemiological data related to exposure to pesticides as a risk factor for CKD and pathophysiology of renal damage caused by pesticides. It was concluded that the data are insufficient to affirm the direct causal association between exposure to pesticides and renal failure. However, it was found that exposure to pesticides is a triggering factor of chronic renal disease.

Keywords: Agrochemicals. Kidney Diseases. Kidney.

Como citar este artigo:
CARVALHO, G. T. A.;
SOUZA, M. C. F.; MARTINS,
G. K. M.; CUNHA, N. V. C.;
AGOSTINETTO. Relação
entre a exposição
aos agrotóxicos e a
insuficiência renal: uma
revisão de literatura. Revista
Saúde (Sta. Maria). 2024; 50.

Autor correspondente:
Nome: Graziela Társis
Araujo Carvalho
E-mail: grazielatarsis@
gmail.com
Formação: Acadêmica do
curso de medicina
Filiação: Universidade do
Planalto Catarinense

Endereço: Av. Castelo
Branco, nº 170, Bairro
Universitário - Lages - SC -
Brasil

Data de Submissão:
07/10/2021
Data de aceite:
31/08/2023

Conflito de Interesse: Não
há conflito de interesse

DOI: 10.5902/2236583468017



INTRODUÇÃO

O rim é um órgão que executa funções vitais no organismo humano, sendo responsável por filtrar, reabsorver e secretar uma variedade de substâncias de modo muito preciso¹. Tendo em vista tamanha importância do órgão, o seu acometimento por processos patológicos tem forte impacto sobre a saúde do indivíduo. Por isso, a doença renal (DR) é um problema de saúde mundial e consiste em lesão renal com perda da função dos rins².

A insuficiência renal aguda é uma emergência médica caracterizada por uma rápida (horas a dias) queda na taxa de filtração glomerular³, com incidência de cerca de 31% na América do Sul⁴. A insuficiência renal crônica é definida como anormalidades na estrutura ou função renais, presentes por mais de três meses, com implicações para a saúde⁵, afetando cerca de 10% da população mundial⁶, e cerca de 12 milhões de pessoas no Brasil com aumento de 8% da incidência ao ano⁷.

A epidemiologia da Doença Renal Crônica (DRC) difere por sexo, afetando mais mulheres do que homens, especialmente no que diz respeito à fase G3 da DRC (correspondente à taxa de filtração glomerular na faixa de 30 a 60 ml/min/1,73m²)⁸, porém parece existir uma preponderância de homens entre os pacientes que iniciam a terapia de substituição renal⁸. Os efeitos protetores dos estrogênios nas mulheres e/ou os efeitos nocivos da testosterona, juntamente com estilos de vida pouco saudáveis, podem fazer com que a função renal diminua mais depressa nos homens do que nas mulheres⁸.

O aumento da prevalência e a progressão da DRC aponta preocupações sobre a capacidade de administrar sua carga econômica para pacientes, cuidadores e a sociedade. Os custos sociais diretos e indiretos da DRC e de seu estágio terminal são substanciais e aumentam proporcionalmente com o curso da doença⁹. Muito se sabe sobre os fatores de risco clínicos para doença renal em estágio terminal, contudo as pesquisas sobre fatores de risco ambientais para o desencadeamento da doença renal são limitadas¹⁰.

As principais doenças de base para a doença renal crônica são a hipertensão arterial e diabetes mellitus (DM). Outras moléstias estão relacionadas à perda da função renal, como a glomerulonefrite, rins policísticos, lúpus, cálculo renal, pielonefrite, agenesia renal, hipoplasia renal bilateral, abuso de medicamentos, exposição a xenobióticos e produtos perigosos, tais como os agrotóxicos, e acidentes que levaram a perda de um dos rins¹¹.

O Brasil é um poderoso e bem-sucedido produtor de alimentos¹², o maior produtor mundial de café e suco de laranja; o segundo na produção de açúcar e soja em grãos e o terceiro na produção mundial de milho¹³. Também tem destaque na exportação, sendo atualmente o maior exportador de açúcar, café, suco de laranja e soja em grãos e o terceiro maior exportador de milho¹³. De modo geral, encontra-se na quarta posição mundial como exportador de produtos agropecuários, atrás apenas da União Europeia, EUA e China¹³. Em contrapartida, há mais de uma década tornou-se o maior consumidor mundial de agrotóxicos em termos de valor investido no comércio destes químicos, inclusive com uso ainda de algumas moléculas já banidas ou altamente restritas em outros países em função dos problemas ambientais e a saúde que os mesmos ocasionam¹⁴.

De modo geral, o aumento do uso de agrotóxicos no país está vinculado ao avanço do agronegócio que tem como base principalmente a produção em monocultivo e em grande escala¹⁵. Como consequência desse aumento, há um expressivo número de agricultores, trabalhadores rurais e seus familiares, moradores de áreas próximas à pulverização e consumidores sendo cotidianamente intoxicados por contato com agrotóxicos, direta ou indiretamente, o que pode posteriormente ocasionar diversas doenças ao organismo em longo prazo e em gerações futuras^{15, 16, 17}. Além disso, o aumento do uso também tem provocado diversas complicações ao meio ambiente, tais como, poluição das águas superficiais e subterrâneas¹⁸, poluição atmosférica¹⁹ e do solo²⁰, bem como o descarte inadequado das embalagens vazias podem ser fatores de contaminação humana e ambiental^{21, 22}, dentre outros.

Diante do exposto, este trabalho teve como objetivo identificar na literatura como é a relação entre a exposição aos agrotóxicos e o desenvolvimento de insuficiência renal.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão integrativa de artigos científicos sobre a relação entre a exposição aos agrotóxicos e a insuficiência renal. Essa modalidade de revisão utiliza uma metodologia abrangente, que possibilita a análise de estudos com diferentes desenhos de pesquisa, de natureza quantitativa ou qualitativa, e abordagens experimentais e não-experimentais²³. Os procedimentos metodológicos adotados foram: formulação da questão e dos objetivos da revisão; definição e aplicação dos critérios

para seleção de artigos; categorização dos estudos; análise dos dados com interpretação dos resultados e síntese dos achados da revisão.

A busca de artigos foi realizada por cinco revisores independentes, nos meses de março e abril de 2021 na base de dados Pubmed. Os descritores em Ciências da Saúde (DeCS) estabelecidos para a busca foram: “agroquímico” (como sinônimo de agrotóxicos, que é o termo correto segundo legislação, no entanto, não foi usado na busca por não constar no DeCS) e “insuficiência renal”, nos idiomas português, inglês e espanhol, além do uso do operador booleano AND entre os descritores. Tais descritores foram identificados no título, resumo e/ou palavras-chave dos artigos pesquisados.

Foram incluídos na revisão artigos publicados em periódicos científicos entre os anos de 2010 e 2020 que abordassem a temática investigada, de livre acesso na forma completa e pesquisas realizadas em humanos. Como critérios de exclusão foram estabelecidos: resenhas, teses e artigos não indexados, relatos de caso, comentários, trabalhos que trouxeram apenas o princípio ativo de agrotóxicos, artigos feitos com animais, assim como, publicações que não atendessem ao objetivo da revisão.

Durante a seleção dos artigos, procedeu-se à leitura dos títulos, seguida da leitura dos resumos e posteriormente dos textos completos. A aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foi realizada em todas as etapas.

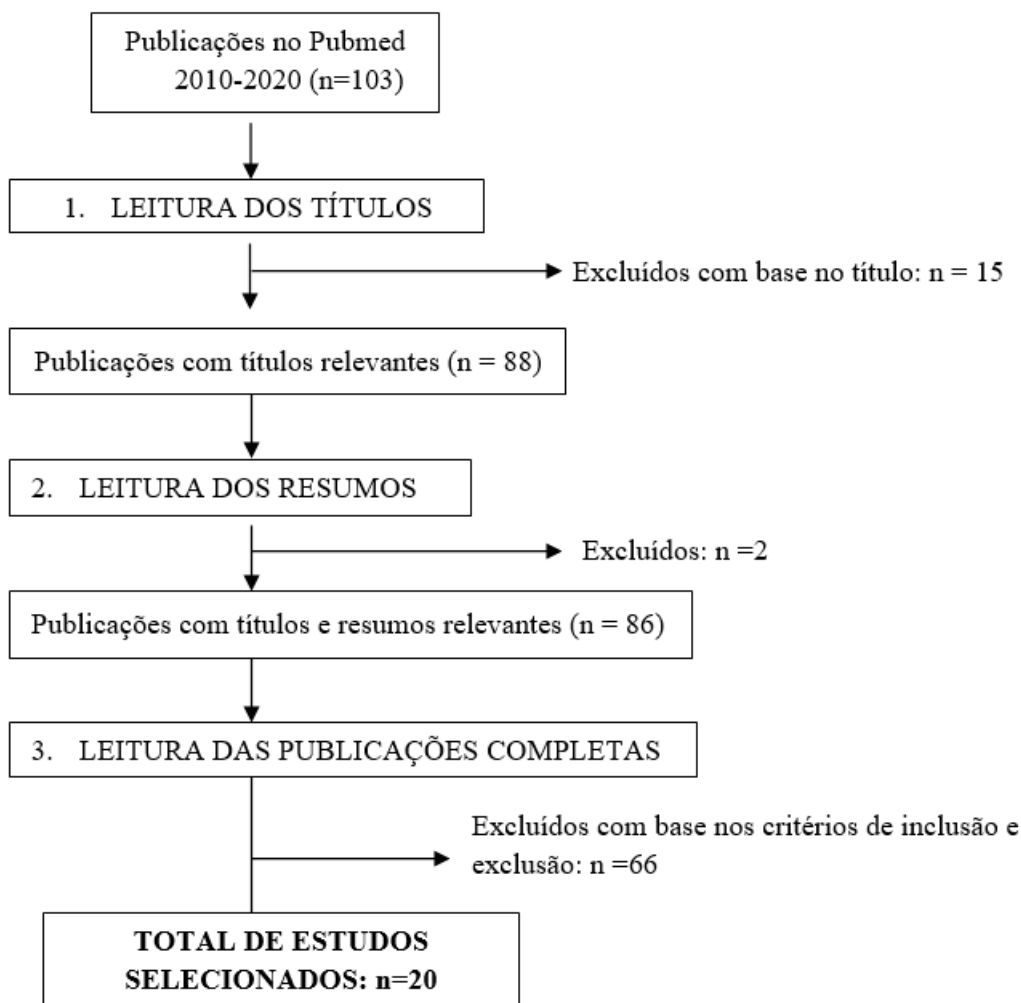
Todos os artigos selecionados, foram compilados em um quadro de revisão, contendo as seguintes informações: autores, ano de publicação, delineamento/tipo do estudo, objetivo principal, tipo de insuficiência renal, principais resultados e conclusões.

Posteriormente, a análise dos estudos foi discutida por meio das categorias: terminologias utilizadas para denominar a doença renal associada a agrotóxicos, dados epidemiológicos relativos à exposição a agrotóxicos como fator de risco para DRC e fisiopatologia do dano renal causado por agrotóxicos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os procedimentos adotados e o número de artigos selecionados no decorrer do processo desta revisão integrativa estão demonstrados na figura 1 a seguir.

Figura 1. Processo de seleção e análise preliminar dos artigos científicos relevantes para a pesquisa.



A partir da leitura dos 20 artigos selecionados, procedeu-se à caracterização de informações referentes aos autores, ano de publicação, delineamento/tipo do estudo, objetivo principal, tipo de insuficiência renal, principais resultados, e conclusões. Tais informações estão apresentadas no Quadro 1.

Quadro 1. Quadro de revisão com as principais informações extraídas dos artigos selecionados.

Autores / ano	Tipo de estudo	Objetivo principal	Abordagem	Principais resultados	Principais conclusões
M. Siddharth, S. Datta, S. Bansar et al. (2012)	Caso-controle	Avaliar a relação entre níveis séricos de agrotóxicos organoclorados à taxa de filtração glomerular estimada e estresse oxidativo em pacientes portadores de DRC.	DRC	Associação negativa entre agrotóxicos no todo e taxa de filtração glomerular (TFG), com agrotóxicos específicos; associação positiva e outros negativamente com a TFG. Forte associação positiva entre marcadores de estresse oxidativo e nível sérico total de agrotóxicos.	Aumento do estresse oxidativo proporcional ao acúmulo de organoclorados em pacientes com DRC.
Jayasumana, S. Gunatilake, P. Senanayake (2014)	Transversal descritivo	Investigar a influência do glifosato, da água não tratada e de metais nefrotóxicos na epidemia de DRC de etiologia desconhecida no Sri Lanka.	DRC	Formulação de três argumentos para sustentar a hipótese de que o glifosato seja chave na patogênese da DRC de etiologia desconhecida: (1) é um forte quelante metálico com potencial de contaminação das águas; (2) os poços utilizados para abastecimento de portadores da doença são contaminados por glifosato e metais; (3) o complexo metálico de glifosato contribui para dano renal.	A formação de complexos metálicos de glifosato pode explicar o fenômeno da DRC de etiologia desconhecida no Sri Lanka e em outras regiões agrícolas do mundo.
C. Jayasumana, P. Paranagama, S. Agampodi et al. (2015)	Caso-controle	Identificar fatores de risco associados com a epidemia de DRC de etiologia desconhecida em região de alta prevalência.	DRC	Mais alto risco para DRC de etiologia desconhecida era em pacientes que ingeriam água de poço, cujo histórico era de poço abandonado e sob contaminação de glifosato pulverizado e alto teor metálico.	A epidemia de DRC de etiologia desconhecida entre fazendeiros do Sri Lanka associa-se com o histórico de ingestão de água de poços abandonados e com a pulverização de glifosato e outros agrotóxicos nos arrozais.

Quadro 1. Quadro de revisão com as principais informações extraídas dos artigos selecionados.

Autores / ano	Tipo de estudo	Objetivo principal	Abordagem	Principais resultados	Principais conclusões
N. Raines, M. González, C. Wyatt et al. (2014)	Corte transversal e caso-controle	Descrever a prevalência de diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) em uma região da Nicarágua com altas taxas de Nefropatia Mesoamericana (NM) e investigar fatores de risco associados com tal redução.	DRC	Foram observados como fatores de risco para queda na TFG na população analisada: duração da jornada de trabalho cortando cana de açúcar durante a estação seca; mascar cana; e inalação não deliberada de agrotóxicos.	Alta prevalência de DRC não relacionada a fatores de risco tradicionais, sugerindo possível associação com estresse pelo calor durante a jornada de trabalho, mascar cana e inalação de agrotóxicos durante o corte da cana.
D. VanDervor, D. López, C. Orantes et al. (2014)	Transversal descritivo	Avaliar a relação entre admissões hospitalares de DRC não especificada e doença renal terminal não diabética com a proximidade geográfica das áreas de cultivo e à temperatura ambiente em El Salvador.	DRC	Associação positiva entre a taxa de admissões hospitalares por DRC não especificada e a porcentagem de área cultivada de cana de açúcar e algodão; as associações positivas mais elevadas não se relacionaram a áreas de mais alta temperatura.	Altas temperaturas parecem não influir nos indicadores da DRC não especificada; a DRC de etiologia desconhecida aumenta nas proximidades de zonas agrícolas com uso de agrotóxicos, especialmente cana de açúcar. São necessários estudos posteriores para esclarecer e quantificar a associação entre agrotóxicos e DRC de etiologia desconhecida.
T. Wijerathna, F. Mohamed, I. Gawarammana et al. (2020)	Coorte	Investigar marcadores de estresse oxidativo, lesão celular e seu relacionamento com creatinina sérica, paraquat e glifosato.	LRA	Dosagem de citocromo C sugere lesão mitocondrial com depleção de energia.	Dano mitocondrial é o tipo predominante na LRA por intoxicação por paraquat, glifosato herbicida, ácido oxálico e permanganato de potássio.
X. Vela Parada, D. Henríquez, S. Zelaya et al. (2014)	Transversal descritivo	Determinar a prevalência de DRC e seus fatores de risco nas comunidades agrícolas de El Salvador.	DRC	77,6% dos participantes reportaram contato com agrotóxicos.	Prevalência de DRC nessas populações é alarmante, independentemente da ocupação.

Quadro 1. Quadro de revisão com as principais informações extraídas dos artigos selecionados.

Autores / ano	Tipo de estudo	Objetivo principal	Abordagem	Principais resultados	Principais conclusões
S. Gunarathna, B. Gunawardana, M. Jayaweera et al. (2018)	Experimental	Estudar a presença de glifosato e ácido metilfosfônico (AMPA) em diferentes matrizes em áreas de DRC de etiologia desconhecida.	DRC	Glifosato e AMPA foram detectados em todas as amostras de solo.	O alto teor de matéria orgânica promove absorção de glifosato ao solo, aumentando sua concentração nas amostras. Estudos aprofundados devem ser realizados para uma melhor compreensão dos possíveis impactos do glifosato e do ácido metilfosfônico presentes na água e solos com maiores taxas de morbimortalidade por DRC de etiologia desconhecida.
R. Ghosh, M. Siddarth, N. Singh et al. (2017)	Caso-controle	Investigar a relação entre a concentração sérica de organoclorados em paciente com DRC de etiologia desconhecida e sua função renal.	DRC	Níveis aumentados de organoclorados em paciente portadores de DRC de etiologia desconhecida, associação negativa com a TFG e associação positiva com níveis de albuminúria.	O aumento dos níveis séricos de certos agrotóxicos organoclorados se associa ao desenvolvimento de DRC de etiologia desconhecida.
C. Orantes, R. Herrera, M. Almaguer et al. (2014)	Transversal descritivo	Determinar a prevalência de fatores de risco para DRC (tradicionais e não tradicionais) e marcadores de lesão renal nos adultos de áreas rurais específicas de El Salvador; medir a função renal e sua distribuição na população correlacionando a fatores de risco.	DRC	Prevalência de DRC de 18%, maior em homens. Predomínio da DRC sem diabetes, hipertensão ou proteinúria. Associação significativa com sexo masculino, idade avançada, hipertensão, ocupação na agricultura, história familiar de doença renal crônica e contato com o agrotóxico metil paration.	Necessidade do desenvolvimento de novos estudos para investigação minuciosa da nova forma de doença renal, a qual poderia ser denominada nefropatia agrícola.

Quadro 1. Quadro de revisão com as principais informações extraídas dos artigos selecionados.

Autores / ano	Tipo de estudo	Objetivo principal	Abordagem	Principais resultados	Principais conclusões
C. Jayasumana, C. Orantes, R. Herrera et al. (2017)	Revisão integrativa	Revisar fatores de risco envolvidos no desenvolvimento de nefrite intersticial crônica de comunidades agrícolas (NICCA).	DRC	Evidencia-se risco basal pela exposição a agrotóxicos associadas a interação com os desencadeantes principais de estresse e calor para que o paciente desenvolva NICCA.	O estresse por calor e desidratação podem ser fatores desencadeantes para ocorrência de NICCA.
G. Abraham, S. Agarwal, S. Gowrishankar et al. (2019)	Revisão integrativa	Descrever a DRC de etiologia desconhecida quanto a fatores de risco, rastreamento e manejo na Índia.	DRC	Principais fatores de risco propostos foram: agrotóxicos de base aquosa; alto teor de sílica na água potável; mastigação regular de noz de bétule com aromatizante químico; exposição a agrotóxicos; e suscetibilidade genética.	Uma abordagem multifacetada é necessária para abordar a DRC de etiologia desconhecida, com ênfase em conscientização, prevenção, triagem, vigilância, fornecimento de terapia de substituição renal, aumento do governo gastos com saúde e pesquisa sistemática.
R. Herrera-Valdés, M. Almaguer-López, C. Orantes-Navarro et al. (2019)	Transversal descritivo	Evidenciar o impacto da DRC e suas causas na saúde da população de El Salvador.	DRC	Alta prevalência de DRC na população geral, maior em homens, maior em fazendeiros e trabalhadores do campo. Forte associação com exposição a agrotóxicos no desenvolvimento de uma nefrite tubulointersticial crônica.	Crescente necessidade de ações intersetoriais engajadas na prevenção da DRC de causa não tradicional em El Salvador.

Quadro 1. Quadro de revisão com as principais informações extraídas dos artigos selecionados.

Autores / ano	Tipo de estudo	Objetivo principal	Abordagem	Principais resultados	Principais conclusões
C. Orantes-Navarro, M. Almaguer-López, P. Alonso-Galbán et al. (2019)	Transversal descritivo	Estimar a magnitude da doença renal crônica na população adulta de El Salvador.	DRC	Prevalência geral de DRC de 12,8%, sendo maior em homens. Dentre os fatores de risco não tradicionais, encontra-se: alto consumo de bebidas açucaradas, hidratação insuficiente e exposição no ambiente de trabalho a agrotóxicos.	Os altos índices de exposição aos agrotóxicos são alarmantes, especialmente em populações rurais, o que indica necessidade de estudos de impacto na saúde desses indivíduos quanto ao desenvolvimento de DRC.
G. Georgiadis, C. Mavridis, C. Belantis et al. (2018)	Revisão integrativa	Verificar os efeitos da exposição a organofosforados no tecido renal e na função renal.	LRA	Organofosforados exercem efeitos bioquímicos permanentes no organismo de mamíferos, com maiores acometimentos pela exposição crônica e altas doses de exposição.	São necessários mais estudos consistentes para elucidar a fisiopatologia do dano causado pelos organofosforados no organismo.
I. Prudente, C. Cruz, L. Nascimento et al. (2018)	Revisão sistemática	Apresentar evidências do risco de alterações renais induzida pela exposição ocupacional a agrotóxicos.	DRC	O uso de agrotóxicos aumenta o risco de alterações renais em trabalhadores rurais, que podem causar sintomas agudos e lesão renal crônica. Essas mudanças foram fortemente associadas à exposição a agrotóxicos e herbicidas organofosforados.	A exposição ocupacional de trabalhadores da agricultura evidencia aumento na prevalência e no risco de lesão renal.
S. Gunatilake, S. Seneff, L. Orlando (2019)	Revisão integrativa	Estudar o protagonismo do glifosato na etiopatogenia da DRC de etiologia desconhecida.	DRC	O glifosato causa danos insidiosos por meio de sua ação como um análogo de aminoácido da glicina, e que isso interfere nos mecanismos naturais de proteção contra outras exposições.	Sugere-se efeito sinérgico do glifosato aos demais fatores já estabelecidos, o que pode resultar em dano renal consistente com DRC de etiologia desconhecida no Sri Lanka.

Quadro 1. Quadro de revisão com as principais informações extraídas dos artigos selecionados.

Autores / ano	Tipo de estudo	Objetivo principal	Abordagem	Principais resultados	Principais conclusões
M. Valcke, M. Levasseur, A. Soares Da Silva et al. (2017)	Revisão sistemática	Revisar e elencar estudos epidemiológicos que evidenciem a mínima associação entre algum componente agrotóxicos e dano renal.	DRC	4 estudos com delineamentos consistentes apresentaram forte associação entre as variáveis, no entanto abordam agrotóxicos diferentes.	Necessário desenvolver a questão mais claramente em estudos com desenho mais robusto e melhor avaliação de exposição.
S. Jayasinghe (2014)	Revisão integrativa	Destacar a nefropatia crônica por agrotóxicos como etiologia de DRC.	DRC	Os fatores de risco encontrados na etiopatogenia de tal entidade a distinguem das demais como exposição solar, estado de hidratação, região endêmica, tendência a evolução para DRC.	Há evidências suficientes que possibilitem nomear a nefropatia crônica por agrotóxicos como entidade própria na DRC; há forte interesse dos fabricantes de agrotóxicos no assunto.
J. Lebov, L. Engel, D. Richardson et al. (2016)	Caso-controle	Investigar a associação entre exposição a agrotóxicos e o desenvolvimento de doença renal terminal (DRT).	DRC	Tendências positivas de resposta à exposição foram observadas para alacloro, atrazina, metolacoloro, paraquat, pendimetalina e permetrina. Mais de uma visita ao médico durante a exposição a agrotóxicos e hospitalização concomitante ao uso de agrotóxicos foram significativamente relacionados a DRT.	Associação entre DRT e exposição crônica a alguns agrotóxicos. Sugere-se que exposição que acarreta visita médica agrava o risco de DRT.

Legenda: DRC: doença renal crônica; LRA: lesão renal aguda.

Após a análise dos artigos contidos no quadro, depreendeu-se que, quanto à natureza dos estudos, não se pode eleger tipo predominante, posto que há três grupos distintos selecionados na mesma proporção: aproximadamente um terço consiste em trabalhos com caráter de revisão (descritivos); outro terço corresponde a estudos transversais ecológicos; o terço restante abrange estudos observacionais retrospectivos (caso-controle)

e prospectivos (coorte). Torna-se evidente, assim, a escassez de estudos experimentais acerca do tema, visto que somente um artigo com este delineamento foi encontrado.

Quanto aos locais de origem dos estudos, pode-se afirmar que do total, seis artigos têm foco exclusivo no Sri Lanka, cinco em El Salvador, três da Índia, um dos Estados Unidos e um da Nicarágua. Os demais abordam de modo continental, citando a Ásia e a América Central; e uma minoria não especifica referência geográfica.

Não obstante, quanto ao padrão de dano renal associado a agrotóxicos agrícolas abordado nos estudos, ressalta-se que ocorre predominância da doença renal crônica sobre a lesão renal aguda. Nesta última, destacam-se a nefrotoxicidade por organofosforados, paraquat e glifosato.

No que diz respeito às características da amostragem dos estudos, é possível ressaltar que a maioria compreende pacientes do sexo masculino, com atuação direta no ramo agrícola e faixa etária adulta (inferior a 60 anos), se comparada à idade de acometimento de dano renal crônico por fatores de risco já bem estabelecidos na literatura.

Por fim, os resultados dos estudos permitiram ainda agrupar e analisar os dados nas seguintes categorias: terminologias utilizadas para denominar a doença renal associada a agrotóxicos, dados epidemiológicos relativos à exposição a agrotóxicos como fator de risco para DRC e fisiopatologia do dano renal causado por agrotóxicos.

Três grupos principais foram identificados nos estudos como agentes relacionados ao desencadeamento da lesão renal aguda (LRA) os ingredientes ativos: paraquat e glifosato e a classe dos organofosforados. Conforme Wijerathna *et al.*²⁴ o modo de lesão provocado pelo glifosato se dá pelo estresse oxidativo agudo induzido pela geração de radicais livres. Na lesão desencadeada pela classe dos organofosforados, Georgiadis *et al.*²⁵ ressaltam o dano tubular proximal em baixos níveis plasmáticos de colinesterase e acidose tubular distal.

Além da LRA, tais produtos são potenciais agressores de outros sistemas orgânicos (como pulmonar, no caso do paraquat, e sistema nervoso, no caso dos organofosforados), os quais são geralmente responsáveis pelo quadro clínico mais evidente e pela mortalidade atribuída²⁵.

Quanto a faixa etária de acometimento da lesão renal, Ordunez *et al.*²⁶ em seu estudo sobre perfis de mortalidade na DRC de causa não tradicional na América Central, destacam um padrão de mortalidade prematura, isto é, mortes com idade inferior a

60 anos. Isto difere da DRC de etiologias tradicionais, como a hipertensão, cuja idade média de diagnóstico de nefropatia hipertensiva avança a sétima década de vida, com sobrevida de cerca de 10 anos. Não obstante, dados do mesmo estudo sugerem um risco excessivo a partir da faixa dos 10 a 14 anos de idade, com forte evidência entre os 15 e 19 anos em ambos os sexos de indivíduos expostos²⁶. A mortalidade de adolescentes e adultos jovens do sexo masculino com idade superior a 14 anos cresce exponencialmente, especialmente na Nicarágua e em El Salvador²⁶. Ainda sobre El Salvador, Herrera-Valdés *et al.*²⁷ identificaram hiperfiltração glomerular em pacientes menores de 18 anos e expostos em níveis maiores do que os valores de referência para idade, sugerindo dano renal precoce em tal grupo. Em ambos os países, tais dados, por demonstrarem acometimento e mortalidade precoces por lesão renal, fortaleceram a hipótese da associação com a exposição a agrotóxicos nessas populações em estudo.

X.X. TERMINOLOGIAS UTILIZADAS PARA CONTEMPLAR A DOENÇA RENAL ASSOCIADA A AGROTÓXICOS

Durante as duas últimas décadas, em alguns locais na América Latina e na Ásia, houve aumento na prevalência de DRC afetando comunidades agrícolas, atingindo especificamente jovens trabalhadores agrícolas do sexo masculino não portadores dos tradicionais fatores de risco de hipertensão e DM²⁸. Jayasumana *et al.*²⁹ agregam ao problema da Nefrite Intersticial Crônica nas Comunidades Agrícolas (NICCA) os seguintes termos mencionados na literatura: DRC de origem desconhecida ou incerta, nefropatia por agrotóxicos e DRC de etiologia desconhecida. Esta última, segundo Jayasumana *et al.*³⁰, passou a ser utilizada para designar o acometimento de agricultores de arroz pela patologia, sendo que desde 2009 instituiu-se critérios para definição da doença no Sri Lanka.

Não obstante, o termo DRC de etiologia desconhecida também tem sido utilizado na Índia, sendo que sua definição operacional compreende: residência geográfica nas áreas afetadas; ausência de evidência de dano renal por diabetes mellitus, hipertensão ou outra causa de DRC; proteinúria e sedimento urinário mínimos, além de biópsia renal mostrando doença tubulointersticial³¹. Outros nomes utilizados ainda são: DRC de causas não tradicionais ou de causas desconhecidas e Nefropatia Mesoamericana (NM)²⁶. Corre-

a-Rotter e García-Trabanino³² descrevem o perfil do paciente acometido pela NM como um homem de etnia hispânica entre vinte e sessenta anos que mora ou trabalha na Costa Pacífica da América Central, no território entre o México e a Costa Rica.

Ao mencionar a Nefropatia Mesoamericana, Jayasumana *et al.*²⁹ também ressaltam outras nomenclaturas para NICCA conforme o território, a saber: nefropatia centro-americana, nefropatia agrícola salvadorenha, doença renal tubulointersticial crônica da América Central, nefropatia endêmica de Uddanam (Índia) e nefropatia agrícola do Sri Lanka.

Dada a multiplicidade de nomenclaturas adotadas conforme o acometimento geográfico para denominar uma nefropatia relacionada a agrotóxicos, observa-se a necessidade de se adotar uma padronização quanto ao conceito e à descrição, a fim de facilitar os estudos epidemiológicos relacionados à temática.

X.Y. FORMAS DE EXPOSIÇÃO E VIAS DE CONTAMINAÇÃO POR AGROTÓXICOS COMO FATOR DE RISCO PARA DRC

Tendo em vista a distribuição intercontinental da DRC de etiologia desconhecida, observam-se diferentes formas de exposição aos agrotóxicos como desencadeantes do agravo nos países acometidos. Sobre os casos entre trabalhadores da cultura do arroz no Sri Lanka, Wimalawansa³³ sugere o consumo de água contaminada como principal via. O efeito dos agrotóxicos no desencadeamento da DRC pode ocorrer devido à exposição direta durante a atividade agrícola ou indiretamente pelo meio físico, água e alimentos contaminados ou até mesmo pelo efeito do estresse térmico devido a ergonomia do EPI combinado com a ingestão insuficiente de líquidos pelos agricultores, o que pode desencadear episódios repetidos de insuficiência renal subclínica e posteriormente levar à doença renal crônica^{34, 35}.

Por outro lado, Jayasumana *et al.*³⁰, ao estudarem a epidemia de DRC em áreas rurais de cultivo de arroz no Sri Lanka, observaram a distribuição geográfica de uma doença semelhante em aspectos bioquímicos, histopatológicos e epidemiológicos na Índia e na América Central. Sua análise fortaleceu a hipótese inicial da existência de uma associação entre o uso do glifosato (mais utilizado nas áreas endêmicas de tal forma de DRC) e suas propriedades quelantes de metais, que acarretaria a formação de complexos glifosato-metal, os quais seriam os responsáveis pela nefrotoxicidade. No entanto, os dados

disponíveis não suportam arsênio, cádmio, componentes agrotóxicos individuais, como glifosato ou fosfato, como causa isolada do padrão de DRC³³.

Gunarathna *et al.*³⁶ demonstraram alta concentração de glifosato em amostras de solo, além de sugerirem que a presença de cátions de alta valência, como ferro e alumínio, no solo superficial formam complexos com o glifosato, o que acarreta forte retenção deste no solo e, conseqüentemente, contaminação das fontes de água potável adjacentes. Além da molécula original, os metabólitos ou produtos de degradação dos agrotóxicos devem ser considerados, pois a toxicidade pode diferir da do ingrediente-ativo original, podendo inclusive ter toxicidade maior³⁷. Os resíduos de agrotóxicos presentes no solo podem lixiviar e infiltrar atingindo mananciais de água superficiais e subterrâneas, neste sentido, pesquisas têm mostrado a contaminação das águas por agrotóxicos e por glifosato^{38,39}.

Para se caracterizar os riscos para a saúde humana com respeito à potabilidade da água para consumo, pode-se usar o padrão geral de qualidade de água para consumo humano da Comunidade Européia, que é de 0,1 µg L⁻¹ para cada agrotóxico e de 0,5 µg L⁻¹ para o conjunto de agrotóxicos encontrados. No Brasil, o glifosato, por exemplo, tem um limite máximo de 500 µg L⁻¹ que corresponde a uma quantidade permitida 5000 mil vezes maior que na união européia^{37,40}. Tal exposição, associada a exposição direta/ocupacional e também a outras formas indiretas, aumenta o risco de contaminação humana e conseqüentemente o agravamento à saúde. Uma vez que o risco de intoxicação depende da exposição e da toxicidade do produto. Todavia, os agrotóxicos sintéticos são danosos mesmo em pequenas quantidades⁴¹, e tal efeito em doses mínimas aliado à tendência bioacumulativa desses produtos podem ser responsáveis pelo aparecimento e/ou agravamento de patologias em humanos, tais como, as doenças renais⁴¹.

Jayasumana *et al.*⁴², ao conduzirem seu estudo caso-controle com doentes renais crônicos em um hospital, detectaram uma parcela considerável de pacientes que consumiam água de locais próximos de onde realizavam pulverização de agrotóxicos nos arrozais, como glifosato, paraquat e organofosforados, o que motivou os autores a também considerarem a aplicação de agrotóxicos e o consumo de água contaminada como exposição potencial para o desenvolvimento da DRC de etiologia desconhecida.

Além disso, nos estudos transcorridos na América Central com agricultores de cana de açúcar sobre a NM, fortaleceu-se a hipótese da contaminação por via direta, uma vez

que foram elencados como fatores de risco para queda na taxa de filtração glomerular de tais indivíduos: a duração da jornada laboral cortando cana-de-açúcar durante a estação seca, a inalação deliberada de agrotóxicos e o hábito de mascar a cana⁴³. Salienta-se ainda que há um grande risco ao se alimentar ou fumar no momento da utilização dos agrotóxicos, pois as chances de intoxicações pela via oral são maiores em comparação a qualquer outra via de contaminação¹⁷, pois são absorvidos no trato gastrointestinal, sendo o intestino delgado o principal local de absorção. Uma vez absorvidos, vão para a corrente sanguínea, prontamente sendo distribuídos pelo corpo inteiro⁴⁴. Agrotóxicos que entram no corpo através da boca podem causar doenças graves, ou até mesmo a morte⁴⁴.

Lebov *et al.*⁴⁵ pesquisaram fatores associados à ocorrência de DRC estágio terminal em esposas de trabalhadores que aplicam agrotóxicos na Carolina do Norte e Iowa, cujo resultado demonstrou maior prevalência da doença tanto em mulheres que já aplicaram agrotóxicos, quanto nas esposas que nunca aplicaram, mas cujos maridos sempre usaram paraquat e butilato. Em regiões onde a agricultura tem caráter familiar de subsistência, as mulheres têm maior participação no trabalho agrícola⁴⁶. Ainda, as esposas dos trabalhadores rurais geralmente são as que realizam a lavagem das roupas contaminadas por agrotóxicos. Segundo Prado *et al.*¹⁷ dentre os 80 agricultores de sua amostra, 66,17% têm seus EPIs lavados por seu cônjuge. Segundo as autoras geralmente quando a lavagem do EPI é realizada por algum familiar, normalmente é feita sem uso de equipamento de proteção, possibilitando que estes indivíduos também sejam vítimas de contaminação por agrotóxicos. Este fato demonstra que estes indivíduos tornam-se também vulneráveis e podem a longo prazo ser vítimas de acometimentos crônicos desencadeados pela exposição aos agrotóxicos. Tais estudos corroboram com a conclusão de Meirelles *et al.*⁴⁷ de que a contaminação por agrotóxicos entre trabalhadores rurais amplia-se aos familiares.

X.Z. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DO DANO RENAL CAUSADO POR AGROTÓXICOS

Relatórios recentes sugerem que padrões semelhantes de DRC podem ocorrer na região de Uddanam de Andhra Pradesh na Índia, Egito, Tunísia, Senegal e mais recentemente no Peru⁴⁸. Além disso, alguns estudos recentes buscaram fazer comparações clínicas e his-

topatológicas entre a NM e a nefropatia agrícola do Sri Lanka (DRC de etiologia desconhecida)⁴⁹. Os mesmos autores elencam como achados patológicos comuns a ambas as entidades a nefrite intersticial crônica e a glomeruloesclerose, em concordância com Jayasumana et al.²⁹, que as caracterizam por atrofia tubular, fibrose intersticial e infiltrado inflamatório mononuclear intersticial, além de glomeruloesclerose global, glomerulomegalia e indícios de lesão vascular renal, respectivamente. Em nível molecular, as toxinas, incluindo agrotóxicos, podem afetar o tecido renal por intermédio de toxicidade de células tubulares ou alterações no fluxo sanguíneo renal produzindo dano tubular secundário que leva a NICCA²⁹.

Em se tratando da NICCA, uma recente publicação de Vervaeet *et al.*⁴⁸ observou biópsias renais de pacientes portadores do agravo, nas quais demonstrou a presença de grandes lisossomos dismórficos nas células tubulares proximais dos néfrons, semelhantes aos de pacientes em tratamento com inibidores do calcineurin após transplante renal. Tais achados implicam que a sinalização via calcineurin pode representar um mecanismo patológico central no dano a células tubulares proximais de pacientes com NICCA⁴⁸, sendo que a maioria dos agrotóxicos utilizados no Sri Lanka e em El Salvador, incluindo paraquat, glifosato e aqueles do grupo químico dos piretróides, atuam direta ou indiretamente inibindo o calcineurin.

Não obstante, os rins são suscetíveis à lesão induzida por oxidante devido à sua alta dependência de mitocôndrias e trifosfato de adenosina (ATP) para facilitar a função de transporte do néfron, o que é especialmente verdadeiro para as células do túbulo proximal⁵⁰. Lebov *et al.*⁴⁵ evidenciam lesões glomerulares e necrose tubular devido ao dano celular induzido por estresse oxidativo observadas em modelos animais expostos a paraquat e metalaxil.

Também recentemente foi apontado que o estresse oxidativo mediado por agrotóxicos organoclorados induz a via da MAP quinase, a qual eventualmente pode causar disfunção renal⁶. Siddhart *et al.*⁵¹, em seu estudo com agrotóxicos do grupo químico organoclorados, demonstraram que com a queda da taxa de filtração glomerular em doentes renais crônicos, há uma tendência ao acúmulo sérico desses agrotóxicos, o que leva ao conceito do processo de bioacumulação dos agrotóxicos desse grupo químico, que ocorre quando o indivíduo acumula mais do que seu corpo é capaz de eliminar⁵².

A intoxicação por agrotóxicos pode acarretar também lesão renal aguda (LRA), associada a risco aumentado de DRC e doença renal em estágio terminal subsequente⁴⁵. Wijerathna *et al.*²⁴

ressaltam o dano mitocondrial como principal resposta induzida na LRA por intoxicação por paraquat e glifosato. O aumento rápido e precoce na creatinina sérica é provavelmente a consequência da geração de ATP sob a redução da produção de energia após o estresse oxidativo²⁴.

Os agrotóxicos também têm potencialidade indireta para gerar nefropatia, visto que muitos são desreguladores endócrinos⁵³, e, portanto, podem desencadear doenças crônicas que são fatores de risco para DRC, como a DM⁵⁴. O desenvolvimento de diabetes pode ser influenciado por exposição a poluentes ambientais, especialmente organoclorados e seus metabólitos que podem conferir um maior risco de desenvolver diabetes tipo 2 e suas comorbidades⁵.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os artigos estudados nesta revisão abordam a exposição aos agrotóxicos em associação com outros fatores no contexto epidemiológico e etiopatogênico da injúria renal. De modo geral, nos trabalhos investigados, não há dados suficientes para estabelecer associação causal direta entre a exposição aos agrotóxicos e a insuficiência renal, todavia é possível afirmar, que a exposição aos agrotóxicos se constitui como um dos fatores para o desencadeamento de DRC. Para uma melhor compreensão da possível associação sugerem-se novas pesquisas com doentes renais crônicos expostos a agrotóxicos.

REFERÊNCIAS

1. Radi ZA. Kidney Pathophysiology, Toxicology, and Drug-Induced Injury in Drug Development. *Int J Toxicol*. 2019;38(3):215-227.
2. Fernandes MICD, Lima CF, Frazão CMFQ, Delgado MF, Araujo MGA, Lira ALBC. Alterações cardiovasculares e pulmonares em pacientes submetidos à hemodiálise. *Revista Enfermagem UERJ*. 2016;24(3):1-7.
3. Schollum J. Acute-on-chronic kidney disease: prevention, diagnosis, management and referral in primary care. *Best Practice Journal*. 2012; 46.

-
4. Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, Zarbock A, Palevsky PM, Bagshaw SM, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Natural Reviews Nephrology*. 2018;14(10):607-625.
 5. Kim KH, Kabir E, Jahan SA Exposure to pesticides and the associated human health effects. *Science of the Total Environment*. 2017;575:525–535.
 6. Ghosh R, Siddarth M, Singh N, Tyagi V, Kare PK, Banerjee BD, Kalra OP, Tripathi AK. Organochlorine pesticide level in patients with chronic kidney disease of unknown etiology and its association with renal function. *Environ Health Prev Med*. 2017;22(1):49.
 7. Xavier SSM, Germano RM, Silva IP, Lucena SKP, Martins JM, Costa IKF. Na correnteza da vida: a descoberta da doença renal crônica. *Interface (Botucatu)*. 2018; 22(66):841-851.
 8. Carrero JJ, Hecking M, Chesnaye NC, Jager KJ. Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease. *Nature reviews Nephrology*. 2018;14(3):151-164.
 9. Wang V, Vilme H, Maciejewski ML, Boulware LE. The Economic Burden of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease. *Seminars In Nephrology*. 2016;36(4):319-330.
 10. Lebov JF, Engel LS, Richardson D, Hogan SL, Hoppin JA, Sandler DP. Pesticide use and risk of end-stage renal disease among licensed pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Occup Environ Med*. 2016;73(1):3-12.
 11. Bastos MG, Kirsztajn GM. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2011;33(1):93-108.

12. Vieira PA, Contini E, Henz GP, Nogueira VGC. Geopolítica do alimento: o Brasil como fonte estratégica de alimentos para a humanidade. Embrapa. 2019.
13. Confederação da Agricultura e Pecuária do Brasil - CNA. Panorama do Agro. 2020.
14. Soares WL, Cunha LN, Porto MFS. Uma política de Incentivo fiscal a agrotóxicos no Brasil é injustificável e insustentável. 2020.
15. Soares WL, Porto MFS, Cunha LN. Fim dos incentivos fiscais aos agrotóxicos e cenários econômicos: impactos sobre o custo de produção, a renda dos agricultores e reflexos sobre o preço dos alimentos. 2020.
16. Agostinetti L, Siegloch AE, Silva BF, Goulart IO, Prado JAF, Rosa JF. O uso dos agrotóxicos e a exposição humana e ambiental. In: Gindri, DM. et al. Sanidade vegetal: uma estratégia global para eliminar a fome, reduzir a pobreza, proteger o meio ambiente e estimular o desenvolvimento econômico sustentável. Florianópolis: CIDASC, 2020:182-240.
17. Prado JAF, Siegloch AE, Silva BF, Agostinetti L. Exposição de trabalhadores rurais aos agrotóxicos. *Gaia Scientia*. 2021;15(1):141-57.
18. Lopes CVA, Albuquerque GSC. Agrotóxicos e seus impactos na saúde humana e ambiental: uma revisão sistemática. *Saúde Debate*. 2018;42(117):518-34.
19. Moreira JC, Peres F, Simões AC, Pignati WA, Dores EC, Vieira SN, et al. Contaminação de águas superficiais e de chuva por agrotóxicos em uma região do estado do Mato Grosso. *Ciênc. saúde coletiva*. 2012;17(6):1557-68.
20. Friedrich K, Soares VE, Augusto LGS, Gurgel A, Souza MMO, Alexandre VP, et al. Agrotóxicos: mais venenos em tempos de retrocessos de direitos. *OKARA geografia em debate*. 2018;12(2),326-347.

-
21. Morello L, Oliveira SV, Oliveira KS, Silva BF, Sieglach AE, Agostinetto L. Disposal of Pesticide Wastes in Apple Orchards in the South of Brazil and Its Compliance With Current Legislation. *Journal of Agricultural Science*. 2019;11(10):140-153.
22. Pedroso DO, Silva BF, Agostinetto L, Evaristo A, Sieglach AE. Pesticides management in grain cultivate and its relationship with health and environment. *RSD*. 2020;9(10):e8399108282.
23. Soares CB, Hoga LAK, Peduzzi M, Sangaleti C, Yonekura T, Silva DRAD. Revisão integrativa: conceitos e métodos utilizados na enfermagem. *Rev Esc Enferm USP*. 2014;48(2):335-45.
24. Wijerathna TM, Mohamed F, Gawarammana IB, Wunnapuk K, Dissanayake DM, Shihana F, et al. Cellular injury leading to oxidative stress in acute poisoning with potassium permanganate/oxalic acid, paraquat, and glyphosate surfactant herbicide. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2020;80:103510.
25. Georgiadis G, Mavridis C, Belantis C, Zisis IE, Skamagkas I, Fragkiadoulaki I, et al. Nephrotoxicity issues of organophosphates. *Toxicology*. 2018;406-407:129-136.
26. Ordunez P, Nieto FJ, Martinez R, Soliz P, Giraldo GP, Mott SA, et al. Chronic kidney disease mortality trends in selected Central America countries, 1997-2013: clues to an epidemic of chronic interstitial nephritis of agricultural communities. *J Epidemiol Community Health*. 2018;72(4):280-286.
27. Herrera-Valdés R, Almaguer-López MA, Orantes-Navarro CM, López-Marín L, Brizuela-Díaz EG, Bayarre-Vea H, et al. Epidemic of Chronic Kidney Disease of Nontraditional Etiology in El Salvador: Integrated Health Sector Action and South-South Cooperation. *MEDICC Rev*. 2019;21(4):46-52.

28. Orantes-Navarro CM, Herrera-Valdés R, Almaguer-López M, López-Marín L, Vela-Parada XF, Hernandez-Cuchillas M, et al. Toward a Comprehensive Hypothesis of Chronic Interstitial Nephritis in Agricultural Communities. *Advances In Chronic Kidney Disease*. 2017;24(2):101-106.
29. Jayasumana C, Orantes C, Herrera R, Almaguer M, Lopez L, Silva LC, Ordunez P, Siribaddana S, Gunatilake S, De Broe ME. Chronic interstitial nephritis in agricultural communities: a worldwide epidemic with social, occupational and environmental determinants. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(2):234-241.
30. Jayasumana C, Gunatilake S, Senanayake P. Glyphosate, hard water and nephrotoxic metals: are they the culprits behind the epidemic of chronic kidney disease of unknown etiology in Sri Lanka? *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(2):2125-47.
31. Abraham G, Agarwal SK, Gowrishankar S, Vijayan M. Chronic Kidney Disease of Unknown Etiology: Hotspots in India and Other Asian Countries. *Semin Nephrol*. 2019; 39(3):272-277
32. Correa-Rotter R, García-Trabanino R. Mesoamerican Nephropathy. *Seminars In Nephrology*. 2019;39(3):263-271.
33. Wimalawansa, SJ. The role of ions, heavy metals, fluoride, and agrochemicals: critical evaluation of potential aetiological factors of chronic kidney disease of multifactorial origin (ckdmfo/ckdu) and recommendations for its eradication. *Environmental Geochemistry And Health*. 2015;38(3):639-678.
34. Herrera R, Orantes CM, Almaguer M, Alfonso P, Bayarre HD, Leiva IM, et al. Clinical characteristics of chronic kidney disease of nontraditional causes in Salvadoran farming communities. *MEDICC Rev*. 2014;16(2):39-48.

-
35. Peraza S, Wesseling C, Aragon A, Leiva R, García-Trabanino RA, Torres C, et al. Decreased kidney function among agricultural workers in El Salvador. *Am J Kidney Dis*. 2012;59(4):531-40.
36. Gunarathna S, Gunawardana B, Jayaweera M, Manatunge J, Zoysa K. Glyphosate and AMPA of agricultural soil, surface water, groundwater and sediments in areas prevalent with chronic kidney disease of unknown etiology, Sri Lanka. *J Environ Sci Health B*. 2018;53(11):729-737.
37. Agência Embrapa de informação tecnológica [homepage na internet]. Riscos de contaminação [acesso em 05 out 2021]. Acesso em: https://www.agencia.cnptia.embrapa.br/gestor/agricultura_e_meio_ambiente/arvore/CONTAG01_42_210200792814.html
38. Nodari RO, Hess SC. Campeão de vendas, cientificamente o glifosato é um agrotóxico perigoso. *Extensio: Revista eletrônica de extensão*. 2020;17(35):02-18.
39. Kwiatkowska M, Paweł J, Bukowska B. Glifosat i jego preparaty--toksyczność, narażenie zawodowe i środowiskowe [Glyphosate and its formulations--toxicity, occupational and environmental exposure]. *Med Pr*. 2013;64(5):717-29.
40. Bombardi, LM. Geografia do uso de agrotóxicos no Brasil e conexões com a União Europeia. São Paulo: USP. 2017.
41. Ricardo GC. Indicadores de contaminação ambiental por agrotóxicos: instrumentos de avaliação pericial [monografia]. Criciúma: Universidade do Extremo Sul Catarinense; 2011.
42. Jayasumana C, Paranagama P, Agampodi S, Wijewardane C, Gunatilake S, Siribaddana S. Drinking well water and occupational exposure to Herbicides is associated with chronic kidney disease, in Padavi-Sripura, Sri Lanka. *Environ Health*. 2015;14:6.

43. Raines N, González M, Wyatt C, Kurzrok M, Pool C, Lemma T, et al. Risk factors for reduced glomerular filtration rate in a Nicaraguan community affected by Mesoamerican nephropathy. *MEDICC Rev.* 2014;16(2):16-22.
44. Damalas CA, Koutroubas SD. Farmers' Exposure to Pesticides: Toxicity Types and Ways of Prevention. *Toxics.* 2016;4(1):1.
45. Lebov JF, Engel LS, Richardson D, Hogan SL, Sandler DP, Hoppin JA. Pesticide exposure and end-stage renal disease risk among wives of pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Environmental Research.* 2015;143:198-210.
46. Santana CM, Costa AR, Nunes RMP, Nunes NMF, Peron AP, Melo-Cavalcante AAC, et al. Exposição ocupacional de trabalhadores rurais a agrotóxicos. *Cad. Saúde Colet.* 2016;24(3):301-307.
47. Meirelles LA, Vega MM, Duarte F. 2016. A contaminação por agrotóxicos e o uso de EPI: análise de aspectos legais e de projeto. *Laboreal.* 2016;12(2):75-82.
48. Vervaet BA, Nast CC, Jayasumana C, Schreurs G, Roels F, Herath C, et al. Chronic interstitial nephritis in agricultural communities is a toxin-induced proximal tubular nephropathy. *Kidney International.* 2020;97(2):350-369.
49. Gunatilake S, Seneff S, Orlando L. Glyphosate's Synergistic Toxicity in Combination with Other Factors as a Cause of Chronic Kidney Disease of Unknown Origin. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(15):2734.
50. Barnett A, Lillie M, Cummings BS. Nephrotoxicity and Renal Pathophysiology: a contemporary perspective. *Toxicological Sciences.* 2018;164(2):379-390.

-
51. Siddharth M, Datta SK, Bansal S, Mustafa M, Banerjee BD, Kalra OP, et al. Study on organochlorine pesticide levels in chronic kidney disease patients: association with estimated glomerular filtration rate and oxidative stress. *J Biochem Mol Toxicol*. 2012;26(6):241-7.
52. Morrete TA. Bioacumulação de agrotóxicos e genotoxicidade em anuros no sul do Brasil [dissertação]. Passo Fundo: Instituto de ciências biológicas da Universidade de Passo Fundo; 2020.
53. Sarwar M. The Dangers of Pesticides Associated with Public Health and Preventing of the Risks. *International Journal of Bioinformatics and Biomedical Engineering*. 2015;1(2):130-136.
54. RIBEIRO, P. I. et al. Perfil Epidemiológico dos portadores de insuficiência renal crônica submetidos à terapia hemodialítica. *Enfermagem em Foco*. 2014;5(3):65-69.