

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta
tese será disponibilizado
somente a partir de 25/11/2027.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Ítalo Bertoni Lopes de Andrade

**Múltiplos parâmetros de toxicidade dos
contaminantes ambientais
decametilciclopentasiloxano e triclopir em zebrafish
(*Danio rerio*)**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Doutor em Patologia.

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Lílian Cristina Pereira

**Botucatu
2025**

Ítalo Bertoni Lopes de Andrade

Múltiplos parâmetros de toxicidade dos
contaminantes ambientais
decametilciclopentasiloxano e triclopir em zebrafish
(*Danio rerio*)

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, como requisito para obtenção do
título de doutor em Patologia.

Orientadora: Profa. Dra. Lílian Cristina Pereira

Botucatu
2025

An553m Andrade, Ítalo Bertoni Lopes de
Múltiplos parâmetros de toxicidade dos contaminantes ambientais
decametilciclopentasiloxano e triclopir em zebrafish (Danio rerio) /
Ítalo Bertoni Lopes de Andrade. -- Botucatu, 2025
77 p.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Faculdade de Medicina, Botucatu
Orientadora: Lílían Cristina Pereira

1. Toxicologia. 2. Avaliação do Risco. 3. Métodos Alternativos. 4.
Zebrafish. 5. Contaminantes de Preocupação Emergente. I. Título.

Título da dissertação: Múltiplos parâmetros de toxicidade dos contaminantes ambientais decametilciclopentasiloxano e triclopir em zebrafish (*Danio rerio*)

Impacto científico: O presente estudo apresenta um impacto científico substancial ao aprofundar o entendimento da toxicologia ambiental no contexto dos contaminantes de preocupação emergente (CPEs), como o triclopir e o decametilciclopentasiloxano (D5). Ao avaliar seus efeitos tóxicos em zebrafish, uma espécie-modelo amplamente utilizada em ecotoxicologia, o estudo preenche lacunas de conhecimento ainda significativas, especialmente diante da escassez de dados para organismos aquáticos. Os resultados gerados contribuem diretamente para o Objetivo de Desenvolvimento Sustentável (ODS) 6 da ONU, ao promover evidências que auxiliam na melhoria da qualidade da água e na gestão sustentável dos recursos hídricos, além de apoiar o ODS 14, voltado à conservação da vida marinha. Adicionalmente, ao evidenciar possíveis riscos ecológicos associados a esses compostos, o estudo se alinha ao conceito de Saúde Única (*One Health*), ao demonstrar como a degradação da saúde dos ecossistemas aquáticos pode repercutir na saúde humana e animal.

Impacto social: O impacto social deste estudo é expressivo, pois aborda diretamente temas centrais para a segurança ambiental e a saúde pública em escala global. Ao elucidar os efeitos tóxicos do triclopir e do D5, o estudo contribui para a proteção dos ecossistemas aquáticos, essenciais para o fornecimento de água potável, a segurança alimentar e a manutenção da biodiversidade. A geração de evidências científicas robustas sobre esses contaminantes emergentes também fortalece a capacidade de gestores e autoridades regulatórias de adotar práticas mais seguras e sustentáveis.

Impacto econômico: A identificação dos riscos associados ao triclopir e ao D5 pode impulsionar transformações importantes nos setores produtivos que utilizam esses compostos, estimulando a inovação e o desenvolvimento de alternativas mais seguras e sustentáveis. Embora eventuais reformulações impliquem custos iniciais, tais investimentos tendem a gerar economia substancial a longo prazo ao prevenir danos ambientais, minimizar gastos com processos judiciais e evitar despesas elevadas com a descontaminação de solos e corpos hídricos. Além disso, os resultados deste estudo podem fomentar o investimento em tecnologias de monitoramento ambiental, processos de remediação e métodos analíticos avançados, abrindo

espaço para novos mercados, fortalecendo cadeias produtivas verdes e ampliando oportunidades de emprego no setor ambiental.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE ÍTALO BERTONI LOPES DE ANDRADE, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 25 de novembro de 2025, às 13h, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de ÍTALO BERTONI LOPES DE ANDRADE, intitulada **Múltiplos parâmetros de toxicidade dos contaminantes ambientais decametilciclopentasiloxano e triclopir em zebrafish (Danio rerio)**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. LÍLIAN CRISTINA PEREIRA (Orientador(a) - Participação Virtual) do(a) Departamento de Bioprocessos e Biotecnologia / UNESP / Câmpus de Botucatu - FCA, Prof. Dr. JEFERSON LUIS FRANCO (Participação Virtual) do(a) . / Universidade Federal do Pampa - Campus São Gabriel, Profª. Drª. RENATA FRACÁCIO FRANCISCO (Participação Virtual) do(a) Departamento de Engenharia Ambiental / UNESP / Câmpus de Sorocaba - ICTS, Após a exposição pelo doutorando e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, o discente recebeu o conceito final: APROVADO _ _ . Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.



Profa. Dra. LÍLIAN CRISTINA PEREIRA

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a uma versão futura de mim mesmo, que espero encontrar mais sábia,
serena e orgulhosa do caminho percorrido até aqui.

AGRADECIMENTOS

A seguir, meus sinceros agradecimentos,

Agradeço a mim mesmo, pela paciência e perseverança diante dos inúmeros desafios que marcaram esta jornada. Pela esperança em sempre acreditar nas coisas boas que posso realizar, pela dedicação em trabalhar em prol do coletivo e, sobretudo, por não desistir da minha própria vida.

À minha orientadora, Dra. Lílían Cristina Pereira, agradeço pela orientação, pelas dicas valiosas, pela confiança depositada em meu trabalho, pelas oportunidades concedidas e pela liberdade que me permitiu crescer como pesquisador e como pessoa ao longo desta trajetória.

À Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP) campus Botucatu, que foi minha casa ao longo de todo o período do doutorado, pelo ambiente acadêmico estimulante e pelas oportunidades de aprendizado.

Ao Programa de Pós-Graduação em Patologia pela oportunidade e pelo apoio à minha formação científica.

À Vânia, secretária da Pós-Graduação, agradeço por todo o suporte oferecido desde o meu ingresso até a conclusão deste doutorado. Sou grato pela atenção dedicada, pela paciência e pela eficiência com que sempre conduziu cada demanda.

À UNIPEX, agradeço pela possibilidade de utilizar equipamentos indispensáveis para a execução dos experimentos e análises, sem os quais este trabalho não teria sido possível.

Ao Prof. Dr. Amadeu Soares, agradeço pela generosa acolhida na Universidade de Aveiro e pela oportunidade de expandir minha formação em um ambiente acadêmico internacional de excelência.

À Dra. Marta e à Dra. Carla, agradeço pela orientação impecável, colaboração e apoio constantes durante o período de doutorado-sanduíche, que foram decisivos para o fortalecimento deste trabalho.

À Maria Costa, agradeço pela parceria, pela amizade e pela ajuda generosa durante minha estadia em Aveiro, que tornaram este período mais leve e enriquecedor.

À Margarida, pela amizade pela qual tenho enorme apreço, agradeço pelo companheirismo, pelas aventuras compartilhadas, pelas confidências trocadas, pelo amor e pelo apoio constante, que foram fundamentais nesta caminhada.

À Carol, expresse minha sincera gratidão pela valiosa ajuda durante as atividades em Aveiro, bem como pelos momentos de convívio nos passeios realizados, pelo carinho demonstrado e pela confiança que sempre me transmitiu.

À Wilma, agradeço pelo apoio incondicional, pelo acolhimento generoso e pela amizade sincera, que foram essenciais para que eu seguisse firme na busca dos meus sonhos.

À Vanessa, agradeço pela amizade leal e pelas confidências compartilhadas, que trouxeram leveza e força nos momentos mais desafiadores da jornada.

À Emanuelle, agradeço pela amizade, pelo incentivo constante e, sobretudo, por confiar em minha capacidade de ensinar, o que reforçou minha autoconfiança ao longo do doutorado.

Aos colegas do grupo TOXICAM, agradeço pela convivência, pela troca de conhecimentos, que contribuíram de diversas formas para a construção desta trajetória acadêmica.

Ao meu companheiro Murilo César Cachoeira, agradeço profundamente pelo apoio incondicional, pelo respeito e pela paciência demonstrados ao longo de todo o doutorado, em especial durante o período do doutorado-sanduíche, quando sua compreensão e espera foram fundamentais para que eu pudesse seguir adiante. Sou grato também pelos cuidados prestados, tanto psicológicos quanto médicos, quando necessários, e, sobretudo, pelo amor que sempre me ofereceu.

Agradeço à minha família, pelo apoio incondicional, por sempre acreditarem em mim, pela proteção constante e, acima de tudo, pelo amor que sustentou e fortaleceu cada etapa desta caminhada.

Ao CNPq, agradeço pela concessão da bolsa de doutorado (Processo 141187/2021-2), essencial para a realização deste projeto.

À CAPES, agradeço pela oportunidade ímpar de realizar intercâmbio acadêmico por meio do programa CAPES-PrInt (Processo 88887.716831/2022-00), experiência que ampliou minha formação e consolidou novas parcerias científicas.

À FAPESP, agradeço pelo suporte financeiro (Processos No. 18/00229-1 e 22/03045-4) fundamental para o desenvolvimento do projeto e pela confiança na relevância da pesquisa aqui conduzida.

Meu muito obrigado a cada um de vocês!

RESUMO

O herbicida triclopir e o organosiloxano decametilciclopentasiloxano (D5) figuram entre os contaminantes de preocupação emergente (CPEs) devido à sua ampla detecção em matrizes ambientais, elevada persistência e características físico-químicas que favorecem bioacumulação e transporte ambiental. Embora ambos sejam amplamente utilizados em contextos agrícolas, industriais e domésticos, os dados disponíveis sobre seus efeitos em organismos aquáticos ainda são limitados, especialmente no que se refere a respostas desenvolvimentais, fisiológicas e comportamentais. Diante dessas lacunas, o presente estudo avaliou seus efeitos isolados no zebrafish (*Danio rerio*) por meio de ensaios em estágios embrionários, larvais e adultos, empregando tanto concentrações ambientalmente relevantes quanto níveis mais elevados destinados ao estabelecimento de limiares de toxicidade (triclopir: 0,12–25,64 mg/L; D5: 0,01–10 µmol/L). Os biomarcadores avaliados incluíram parâmetros de estresse oxidativo, atividade do sistema antioxidante, análises histopatológicas, ensaios de mutagenicidade (micronúcleo) e testes comportamentais. Em embriões e larvas, o triclopir induziu aumento da atividade de catalase e glutathione S-transferase (GST) em 6,648 mg/L, além de elevação da lactato desidrogenase (LDH) em 0,125 mg/L e 1,768 mg/L, e aumento da atividade de acetilcolinesterase (AChE) em 1,768 mg/L. Também foi observado incremento de tióis não proteicos, referido como glutathione reduzida (GSH), em 1,28 mg/L. Metabolicamente, o triclopir estimulou a atividade da cadeia transportadora de elétrons (CTE) em 25 mg/L, reduziu as reservas de carboidratos e lipídios e a energia celular alocada (ECA) em todas as concentrações testadas. Alterações comportamentais em larvas foram registradas igualmente em todas as concentrações. A exposição ao triclopir também resultou em apoptose quantitativamente detectável em 25,64 mg/L e em apoptose qualitativa nas regiões do pericárdio e do saco vitelino em todos os tratamentos. Em zebrafish adultos, o triclopir induziu apoptose no baço em todos os tratamentos, além de anormalidades nucleares eritrocitárias no sangue periférico em 12,82 e 25,64 mg/L, evidenciando genotoxicidade. Para o D5, houve aumento da atividade da GST em 0,1 µmol/L, estímulo da CTE e aumento da atividade da LDH ambas em 10 µmol/L, e redução das reservas de carboidratos e lipídios, acompanhada de queda da ECA em 0,1, 1 e 10 µmol/L. Em conjunto, os resultados elucidam mecanismos tóxicos precoces associados ao triclopir e ao D5, demonstrando respostas consistentes em múltiplos endpoints fisiológicos, celulares, metabólicos e comportamentais. Os achados enfatizam a importância de abordagens integradas envolvendo diferentes fases de desenvolvimento do

zebrafish e reforçam a necessidade de regulamentações mais rigorosas e monitoramento contínuo desses CPEs para proteção dos ecossistemas aquáticos e da saúde pública.

Palavras-chave: triclopir; decametilciclopentasiloxano; contaminantes emergentes; zebrafish; toxicologia.

ABSTRACT

The herbicide triclopyr and the organosiloxane decamethylcyclopentasiloxane (D5) are among the contaminants of emerging concern (CECs) due to their widespread detection in environmental matrices, high persistence, and physicochemical properties that favor bioaccumulation and environmental transport. Although both are widely used in agricultural, industrial, and domestic contexts, available data on their effects on aquatic organisms are still limited, especially with regard to developmental, physiological, and behavioral responses. In light of these gaps, the present study evaluated their isolated effects on zebrafish (*Danio rerio*) through assays at embryonic, larval, and adult stages, using both environmentally relevant concentrations and higher levels aimed at establishing toxicity thresholds (triclopyr: 0.12–25.64 mg/L; D5: 0.01–10 μ M). The biomarkers evaluated included oxidative stress parameters, antioxidant system activity, histopathological analyses, mutagenicity assays (micronucleus), and behavioral tests. In embryos and larvae, triclopyr induced increased activity of catalase and glutathione S-transferase (GST) at 6.648 mg/L, as well as elevated lactate dehydrogenase (LDH) at 0.125 mg/L and 1.768 mg/L, and increased acetylcholinesterase (AChE) activity at 1.768 mg/L. An increase in non-protein thiols, referred to as reduced glutathione (GSH), was also observed at 1.28 mg/L. Metabolically, triclopyr stimulated electron transport chain (ETC) activity at 25 mg/L, reduced carbohydrate and lipid reserves, and decreased cellular energy allocation (CEA) at all concentrations tested. Behavioral changes in larvae were recorded at all concentrations. Exposure to triclopyr also resulted in quantitatively detectable apoptosis at 25.64 mg/L and qualitative apoptosis in the pericardial and yolk sac regions in all treatments. In adult zebrafish, triclopyr induced apoptosis in the spleen in all treatments, as well as erythrocyte nuclear abnormalities in peripheral blood at 12.82 and 25.64 mg/L, indicating genotoxicity. For D5, there was an increase in GST activity at 0.1 μ M, stimulation of ETC, and increased LDH activity both at 10 μ M, along with a reduction in carbohydrate and lipid reserves, accompanied by a decrease in CEA at 0.1, 1, and 10 μ M. Taken together, the results elucidate early toxic mechanisms associated with triclopyr and D5, demonstrating consistent responses across multiple physiological, cellular, metabolic, and behavioral endpoints. The findings highlight the importance of integrated approaches involving different developmental stages of zebrafish and reinforce the need for stricter regulations and ongoing monitoring of these CECs to protect aquatic ecosystems and public health.

Keywords: triclopyr; Decamethylcyclopentasiloxane; emerging contaminants; zebrafish; toxicology.

Lista de abreviaturas e siglas

4-HNE - 4-hidroxinonenal

5-CLP - 5-cloro-2-hidroxipiridina

6-CLP – 6-cloro-2-hidroxipiridina

ACCase - Acetil-CoA carboxilase

ACh - Acetilcolina

AChE - Acetilcolinesterase

AIA - Ácido indol-3-acético

ANEs - Anomalias nucleares eritrocitárias

ANOVA – *Analysis of Variance*

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AO - *Acridine Orange*

APEs - *Alkylphenol ethoxylates*

ATP – Adenosina trifosfato

BDNF - Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro

BHT - Hidroxitolueno Butilado

Bpm – Batimentos por minuto

CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CAT - Catalase

CDNB - 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno

CEA – Alocação de Energia celular

CECs – *Contaminants of Emerging Concern*

CPEs - Contaminantes de preocupação emergente

CH₃OH - Metanol

CHCl₃ - Clorofórmio

CL₅₀ - Concentração letal mediana

CLP - Classificação, Rotulagem e Embalagem

CNPq - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

COLN - sal de triclopir colina

CTE – Cadeia Transportadora de Elétrons

cVMS - *Volatile Cyclic Methylsiloxane*

CYP – Citocromo P450

D4 - Octaciclometrasiloxano

D5 - Decametilciclopentasiloxano

D6 – Dodecametilciclohexasiloxano

DCP - 3,6-dicloro-2-piridinol

DL₅₀ - Dose Letal Mediana

DMSO - Dimetilsulfóxido

DNA - Ácido desoxirribonucleico

Dpf – Dias pós-fertilização

DRfA - Dose de Referência Aguda

DTNB – 5,5'-ditiobis-(2-nitrobenzoic acid)

E2 – 17 β -Estradiol

EA – Energia disponível

EC – Energy consumida

EC₅₀ - Concentração Efetiva Mediana

ECHA - Agência Europeia de Produtos Químicos

ENAs - Anomalias Nucleares Eritrocitárias

EROs - Espécies Reativas de Oxigênio

ETS - Sistema de Transporte de Elétrons

EU - União Europeia

FADH₂ - Flavina adenina dinucleotídeo

FAPESP - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

FET - Teste de Toxicidade Aguda em Embrião de Peixe

GHS - Sistema Globalmente Harmonizado de Classificação e Rotulagem de Produtos Químicos

GPx - Glutathione Peroxidase

GSH – Glutathione reduzida

GST – Glutathione S-transferase

H&E – Hematoxilina e Eosina

H₂O - Água

H₂O₂ - Peróxido de Hidrogênio

H₂SO₄ – Ácido sulfúrico

HCl - Ácido Clorídrico

Hpf – Horas pós-fertilização

IARC - Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer

IBAMA - Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis

IDA – Ingestão Diária Aceitável

INT – Iodonitrotetrazolium chloride

IPA - Índice de Periculosidade Ambiental

LDH – Lactato desidrogenase

LOAEL - Nível Mais Baixo de Efeito Adverso Observado (*Lowest Observed Adverse Effect Level*)

LOEC - Menor Concentração de Efeito Observado (*Lowest Observed Effect Concentration*)

LPO – Lipoperoxidação

MDA – Malondialdeído

mg/L – miligramas por litro

MM – Melanomacrófago

MN - Micronúcleo

mRNA - Ácido ribonucleico mensageiro

N2a - células de neuroblastoma de camundongo

NAD⁺ - Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo (oxidada)

NADH - Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo (reduzida)

NAM – New Approach Methods

NaOH - Hidróxido de Sódio

ng/L - Nanogramas por litro

NH₄ – Amônia

NOEC - Concentração de Efeito Não Observado (*No Observed Effect Concentration*)

NPSH – Tióis não proteicos

O₂ - Oxigênio Molecular

OECD - Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico

p.c. – peso corporal

PBT – Substância Persistente, Bioacumulativa e Tóxica

PCPs - Produtos de Cuidado Pessoal

POP - Poluente Orgânico Persistente

ppb - partes por bilhão (ppb)

ppm – partes por milhão

RBCs – Red blood cells

REACH - Registro, Avaliação, Autorização e Restrição de Substâncias Químicas

RfD - Dose de Referência

ROS – *Reactive Oxygen Species*

RONS - *Reactive Oxygen and Nitrogen Species*

SISAGUA - Sistema de Informação de Vigilância da Qualidade da Água para Consumo Humano

SOD - Superóxido Dismutase

SVHCs - Substâncias Químicas Extremamente Preocupantes

TBA - Ácido Tiobarbitúrico

TBARS - Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico

TBEE - Éster triclopir 2-butoxietílico

TCA - Ácido Tricloroacético

TCP - 3,5,6-tricloro-2-piridinol

TEA - Triclopir trietilamina sal

TH - Tirosina Hidroxilase

TPA - Target Prospreader Activator

USEPA - Agência de Proteção Ambiental dos EUA

vPvB - Substância Muito Persistente e Muito Bioacumulativa

Vtg - Vitelogenina

mg/L – Micrograma por litro

μM - Micromolar

SUMÁRIO

CAPÍTULO I.....	20
REVISÃO DA LITERATURA	21
1 CONTAMINANTES DE PREOCUPAÇÃO EMERGENTE: RELEVÂNCIA AMBIENTAL E DESAFIOS TOXICOLÓGICOS.....	21
2 TRICLOPIR	23
2.1 MECANISMO DE AÇÃO HERBICIDA DO TRICLOPIR.....	23
2.2 DESTINO AMBIENTAL E DEGRADAÇÃO DO TRICLOPIR.....	25
2.3 METABOLISMO DO TRICLOPIR	28
2.4 TOXICIDADE DO TRICLOPIR	29
2.5 ECOTOXICIDADE DO TRICLOPIR	32
3 DECAMETILCICLOPENTASILOXANO.....	35
3.1 TOXICIDADE DO DECAMETILCICLOPENTASILOXANO	37
3.2 ECOTOXICIDADE DO DECAMETILCICLOPENTASILOXANO	38
4 ZEBRAFISH COMO MÉTODO ALTERNATIVO EM PESQUISA TOXICOLÓGICA...38	
4.1. LIMITAÇÕES E CONSIDERAÇÃO AO USO DO MODELO ZEBRAFISH.....	43
5 BIOMARCADORES (ECO)TOXICOLÓGICOS	44
5.1 ESTRESSE OXIDATIVO E ENZIMAS ANTIOXIDANTES.....	44
5.2 METABOLISMO ENERGÉTICO.....	47
5.3 FUNÇÃO CARDÍACA EM ZEBRAFISH	49
5.4 ANÁLISE COMPORTAMENTAL EM ZEBRAFISH	50
5.5 ACETILCOLINESTERASE.....	51
5.6 TOXICIDADE AGUDA (MORTALIDADE) E HISTOLOGIA	52
5.7 GENOTOXICIDADE E MUTAGENICIDADE.....	52
REFERÊNCIAS	54
OBJETIVOS.....	74
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	74
CONCLUSÃO.....	75

CAPÍTULO I

REVISÃO DA LITERATURA

1 CONTAMINANTES DE PREOCUPAÇÃO EMERGENTE: RELEVÂNCIA AMBIENTAL E DESAFIOS TOXICOLÓGICOS

Em 1962, a bióloga marinha Rachel Carson publicou o livro *Silent Spring*, uma obra revolucionária que alertou o mundo sobre os efeitos prejudiciais do uso indiscriminado de praguicidas sintéticos na vida selvagem e no ambiente (Davis, 2012). Esse marco histórico impulsionou mudanças profundas na legislação ambiental, levando à proibição de diversos praguicidas perigosos e ao estabelecimento de normas mais rigorosas para seu uso em vários países (Davis, 2012). Além disso, a obra de Carson inspirou o movimento ambientalista moderno e orientou novas linhas de pesquisa sobre os impactos ambientais de produtos sintéticos. Apesar desses avanços, milhões de toneladas de compostos químicos continuam sendo liberadas diariamente no ambiente, muitas vezes sem qualquer tratamento ou regulação adequadas (Rathi *et al.*, 2021; Fuller *et al.*, 2022). A ausência de informações sobre os mecanismos de toxicidade, perigos e riscos dessas substâncias à saúde ambiental e humana coloca esses compostos em uma categoria de especial relevância toxicológica, conhecida como contaminantes de preocupação emergente (CECs, do inglês *Contaminants of Emerging Concern*) (Wilkinson *et al.*, 2017).

Ainda se sabe relativamente pouco sobre os processos de dispersão, transformação e degradação dos CECs ao longo de sua trajetória no ambiente, sobretudo em matrizes aquáticas. Compostos como praguicidas, fármacos e produtos de cuidados pessoais (PCPs) têm sido detectados em concentrações baixas em águas superficiais (Montagner *et al.*, 2017), com evidências de impactos sobre ecossistemas aquáticos (USEPA, 2022). Por isso, a avaliação e previsão dos efeitos desses contaminantes têm se consolidado como uma área emergente da toxicologia ambiental (Ren *et al.*, 2017).

Entre os CECs, os praguicidas representam uma classe ampla e de grande relevância para a toxicologia humana e ecotoxicologia (Sharma *et al.*, 2019; Brhich *et al.*, 2022). Eles são geralmente classificados de acordo com a função no controle de organismos-alvo, abrangendo herbicidas, inseticidas, fungicidas e bactericidas, entre outros (Peres; Moreira; Dubois, 2003). Os herbicidas se destacam por constituírem cerca de 47,5% do uso global de praguicidas, correspondendo a aproximadamente 1,7 milhões de toneladas métricas consumidas em 2021 (De *et al.*, 2014; STATISTA, 2024). Esse predomínio reflete sua importância em sistemas agrícolas intensivos, especialmente em monoculturas, ao suprimirem o crescimento de plantas

competidoras por nutrientes, água e luz (Kraehmer *et al.*, 2014; Maggi; Tang; Tubiello, 2023; USEPA, 2024a).

Após a aplicação, os herbicidas podem atingir ambientes aquáticos por lixiviação ou percolação, contaminando águas superficiais e subterrâneas, além de afetarem culturas não alvo (Mendes *et al.*, 2023; Vieira *et al.*, 2020). Em consequência, diversas regiões e bacias hidrográficas relatam níveis detectáveis desses compostos no solo e na água (Li *et al.*, 2023; USEPA, 2024b). No Brasil, entre 2014 e 2017, o SISAGUA identificou a presença combinada de praguicidas em água potável em cerca de 25% dos municípios (SISAGUA, 2018). Nesse período, 27 substâncias foram detectadas em sistemas de abastecimento, sendo que 16 são classificadas pela ANVISA como extremamente ou altamente tóxicas, e 11 estão associadas a doenças crônicas, incluindo câncer, malformações fetais e disfunções hormonais e reprodutivas (SISAGUA, 2018). A agricultura segue sendo a principal fonte de contaminação de águas superficiais por herbicidas (Montagner *et al.*, 2019).

Os efeitos dos praguicidas sobre organismos não alvo, em especial os peixes, não se restringem à toxicidade aguda (mortalidade). Exposições subletais podem comprometer parâmetros fisiológicos, reprodutivos, comportamentais e hematológicos, mesmo em concentrações inferiores à concentração letal mediana (CL_{50}) (Mauser *et al.*, 2024). A exposição crônica a estes compostos pode induzir desregulação endócrina (Martyniuk; Mehinto; Denslow, 2020), supressão dos sistemas antioxidantes (Slaninova *et al.*, 2009; Shah, Parveen, 2022), alterações metabólicas (Gorbatiuk, 2013; Bui-Nguyen; Baer; Lewis *et al.*, 2015), disfunções neurológicas e imunológicas (Abdel Rahman *et al.*, 2023; Yang; Lim; Song, 2021), além de danos histopatológicos em órgãos de barreira e internos (Rohani, 2023). Esses efeitos podem se acumular ao longo do tempo, reduzindo o condicionamento físico dos indivíduos e, potencialmente, afetando populações inteiras e a estabilidade de ecossistemas (Kumar *et al.*, 2019; Ribeiro *et al.*, 2020).

Além dos praguicidas, diversos PCPs presentes na água apresentam baixa toxicidade aguda, mas podem provocar efeitos reprodutivos significativos mesmo em concentrações muito baixas. Exposições precoces podem gerar consequências que se manifestam apenas na vida adulta, dificultando a definição de critérios de segurança. Esses contaminantes também podem atuar por modos de ação específicos, afetando seletivamente certos grupos de organismos, como os peixes. Isso evidencia a necessidade de abordagens de avaliação de risco que vão além dos testes de toxicidade convencionais (USEPA, 2022).

Diante desse cenário, torna-se essencial avançar no conhecimento sobre as fontes, o destino, a degradação e os mecanismos de ação dos CECs no ambiente aquático. Pesquisas nessa área podem esclarecer os impactos desses contaminantes sobre populações de organismos aquáticos e subsidiar o desenvolvimento de políticas públicas para a mitigação de riscos ambientais emergentes (Overturf *et al.*, 2015; Montagner *et al.*, 2017).

F

Abe FR, Soares AMVM, Oliveira DP, Gravato C. Toxicity of dyes to zebrafish at the biochemical level: cellular energy allocation and neurotoxicity. *Environ Pollut.* 2018;235:255-62. doi: 10.1016/j.envpol.2017.12.020.

Achenbach JC, Hui JPM, Berrue F, Woodland C, Ellis LD. Evaluation of the uptake, metabolism, and secretion of toxicants by zebrafish larvae. *Toxicol Sci.* 2022 Nov 23;190(2):133-45. doi: 10.1093/toxsci/kfac102.

Achenbach JC, Leggiadro C, Sperker SA, Woodland C, Ellis LD. Comparison of the Zebrafish embryo toxicity assay and the general and behavioral embryo toxicity assay as new approach methods for chemical screening. *Toxics.* 2020;8(4):126. doi: 10.3390/toxics8040126.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Índice monográfico: triclopir [Internet]. 2020 [citado 4 Ago 2023]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/111215/117782/T28%2B%2BTriclopir.pdf/b24b997a-66fb-45c0-b43a-5060db498aa4>

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RE nº 2.080, de 31 de julho de 2019. Reclassificação toxicológica de agrotóxicos. *Diário Oficial da União.* 31 Jul 2019;147(1):94.

Ahmad M, Kahwaji CI, Wolberg A. Biochemistry, electron transport chain. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan—. Updated 2022 Sep 5 [citado 17 Abril 2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526105>

Alberts B. *Molecular biology of the cell.* 4th ed. New York: Garland Science Taylor & Francis; 2002.

al-Sabti K, Metcalfe CD. Fish micronuclei for assessing genotoxicity in water. *Mutat Res.* 1995;343(2-3):121-35. doi: 10.1016/0165-1218(95)90078-0.

Anderson JL, Carten JD, Farber SA. Zebrafish lipid metabolism: from mediating early patterning to the metabolism of dietary fat and cholesterol. *Methods Cell Biol.* 2011;101:111-41. doi: 10.1016/B978-0-12-387036-0.00005-0.

Araújo CRM, Santos VLA, Gonsalves AA. Acetylcholinesterase - AChE: a pharmacological interesting enzyme. *Rev Virtual Quím.* 2016;8(6):1818–34. doi: 10.21577/1984-6835.20160122.

Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:360438. doi: 10.1155/2014/360438.

Bagnyukova TV, Chahrak OI, Lushchak VI. Coordinated response of goldfish antioxidant defenses to environmental stress. *Aquat Toxicol.* 2006;78(4):325-31. doi: 10.1016/j.aquatox.2006.04.005.

Baker K, Warren KS, Yellen G, Fishman MC. Defective "pacemaker" current (I_h) in a zebrafish mutant with a slow heart rate. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94(9):4554-9. doi: 10.1073/pnas.94.9.4554.

Bakkers J. Zebrafish as a model to study cardiac development and human cardiac disease. *Cardiovasc Res*. 2011;91(2):279-88. doi: 10.1093/cvr/cvr098.

Bambino K, Chu J. Zebrafish in toxicology and environmental health. *Curr Top Dev Biol*. 2017;124:331-67. doi: 10.1016/bs.ctdb.2016.10.007.

Båmstedt U. ETS activity as an estimator of respiratory rate of zooplankton populations: the significance of variations in environmental factors. *J Exp Mar Biol Ecol* [Internet]. 1980[cited 2024 Jul 2];42(3):267–83. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0022098180901811>. doi: 10.1016/0022-0981(80)90181-1.

Barlow SM, Terry C, Gehen S, Corvaro M. Reproductive and developmental evaluations of triclopyr acid, triclopyr butoxyethyl ester and triclopyr triethylamine salt in the rat. *Food Chem Toxicol*. 2022;161:112806. doi: 10.1016/j.fct.2021.112806.

Bartels M, Brown C, Chung G, Chan M, Terry C, Gehen S, et al. Review of the pharmacokinetics and metabolism of triclopyr herbicide in mammals: Impact on safety assessments. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2020;116:104714. doi: 10.1016/j.yrtph.2020.104714.

Basnet RM, Zizioli D, Taweedet S, Finazzi D, Memo M. Zebrafish larvae as a behavioral model in neuropharmacology. *Biomedicines*. 2019;7(1):23. doi: 10.3390/biomedicines7010023.

Battaglin WA, Rice KC, Focazio MJ, Salmons S, Barry RX. The occurrence of glyphosate, atrazine, and other pesticides in vernal pools and adjacent streams in Washington, DC, Maryland, Iowa, and Wyoming, 2005-2006. *Environ Monit Assess*. 2009;155(1-4):281-307. doi: 10.1007/s10661-008-0435-y.

Bauer B, Mally A, Liedtke D. Zebrafish embryos and larvae as alternative animal models for toxicity testing. *Int J Mol Sci*. 2021;22(24):13417. doi: 10.3390/ijms222413417.

Bayir M, Çapan EC, Keşan S. Bioinformatics and mRNA expression of catalase gene and determination of catalase enzyme activity in zebrafish (*Danio rerio*) exposed to the herbicide paraquat. *Iran J Fish Sci*. 2022;21(5):1278–97. doi: 10.22092/ijfs.2022.128011.

Bertoni Í, Sales BCP, Viriato C, Peixoto PVL, Pereira LC. Embryotoxicity induced by triclopyr in zebrafish (*Danio rerio*) early life stage. *Toxics*. 2024;12(4):255. doi: 10.3390/toxics12040255.

Bhagavan NV, Ha CE, editors. *Essentials of medical biochemistry*. 2nd ed. Cambridge: Academic Press; 2015: Carbohydrate metabolism I: glycolysis and the tricarboxylic acid cycle; p. 165–85.

Bidlack HD. The hydrolysis of triclopyr EB ester in buffered deionized water, natural water, and selected soils. Midland, MI: DowElanco; 1978. Data Package Report No.: ABM-106279-E. DPR #51566-001.

Bogaert KA, Blomme J, Beeckman T, De Clerck O. Auxin's origin: do PILS hold the key? *Trends Plant Sci*. 2022;27(3):227-236. doi: 10.1016/j.tplants.2021.09.008.

Bolognesi C, Hayashi M. Micronucleus assay in aquatic animals. *Mutagenesis*. 2011;26(1):205-13. doi: 10.1093/mutage/geq073.

Brasil. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações. Resolução nº 56, de 5 de outubro de 2022. Reconhece métodos alternativos ao uso de animais em atividades de pesquisa no Brasil. *Diário Oficial da União*. 2022 Out 7;192(1):15.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 888, de 4 de maio de 2021. Altera o Anexo XX da Portaria de Consolidação GM/MS nº 5, de 28 de setembro de 2017, para dispor sobre os procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2021 [citado 21 Set 2025]. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-gm/ms-n-888-de-4-de-maio-de-2021-318461562>

Braunbeck T, Lammer E. Draft detailed review paper on fish embryo toxicity assays (UBA Contract Number 203 85 422). Dessau: German Federal Environment Agency; 2006.

Brhich A, Ait Sidi Brahim M, Merzouki H, Chatoui R, Merzouki M. Fate and impact of pesticides: environmental and human health issues. In: Chatoui H, Merzouki M, Moummou H, Tilaoui M, Saadaoui N, Brhich A, editors. *Nutrition and human health*. Cham: Springer; 2022. p. 41–53. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-030-93971-7_4

Bui-Nguyen TM, Baer CE, Lewis JA, Yang D, Lein PJ, Jackson DA. Dichlorvos exposure results in large scale disruption of energy metabolism in the liver of the zebrafish, *Danio rerio*. *BMC Genomics*. 2015;16:853. doi: 10.1186/s12864-015-1941-2.

Canedo A, Jesus LWO, Bailão EFLC, Rocha TL. Micronucleus test and nuclear abnormality assay in zebrafish (*Danio rerio*): Past, present, and future trends. *Environ Pollut*. 2021;290:118019. doi: 10.1016/j.envpol.2021.118019.

Carbaugh CM, Widder MW, Phillips CS, Jackson DA, DiVito VT, van der Schalie WH, et al. Assessment of zebrafish embryo photomotor response sensitivity and phase-specific patterns following acute- and long-duration exposure to neurotoxic chemicals and chemical weapon precursors. *J Appl Toxicol*. 2020;40(9):1272-83. doi: 10.1002/jat.3984.

Cardona B, Rudel RA. US EPA's regulatory pesticide evaluations need clearer guidelines for considering mammary gland tumors and other mammary gland effects. *Mol Cell Endocrinol*. 2020;518:110927. doi: 10.1016/j.mce.2020.110927.

Casanova A, Wevers A, Navarro-Ledesma S, Pruimboom L. Mitochondria: it is all about energy. *Front Physiol*. 2023;14:1114231. doi: 10.3389/fphys.2023.1114231.

Cassar S, Adatto I, Freeman JL, Gamse JT, Iturria I, Lawrence C, et al. Use of zebrafish in drug discovery toxicology. *Chem Res Toxicol*. 2020;33(1):95-118. doi: 10.1021/acs.chemrestox.9b00335.

Cavaş T, Ergene-Gözükar S. Micronucleus test in fish cells: a bioassay for in situ monitoring of genotoxic pollution in the marine environment. *Environ Mol Mutagen*. 2005;46(1):64-70. doi: 10.1002/em.20130.

Ceger P, Allen D, Blankinship A, Choksi N, Daniel A, Eckel WP, et al. Evaluation of the fish acute toxicity test for pesticide registration. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2023;139:105340. doi: 10.1016/j.yrtph.2023.105340.

Cessna AJ, Grover R, Waite DT. Environmental fate of triclopyr. *Rev Environ Contam Toxicol*. 2002;174:19-48. doi: 10.1007/978-1-4757-4260-2_2.

Chahardehi AM, Arsad H, Lim V. Zebrafish as a successful animal model for screening toxicity of medicinal plants. *Plants (Basel)*. 2020;9(10):1345. doi: 10.3390/plants9101345.

Chandel NS. Lipid metabolism. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2021;13(9):a040576. doi: 10.1101/cshperspect.a040576.

Chaudhry R, Varacallo M. Biochemistry, glycolysis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.

Choe H, Kim MJ, Jeon HJ, Kim K, Kim C, Park J, et al. Acute toxicity of the insecticide EPN upon zebrafish (*Danio rerio*) embryos and its related adverse effects: Verification of abnormal cardiac development and seizure-like events. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021;222:112544. doi: 10.1016/j.ecoenv.2021.112544.

Dai YJ, Jia YF, Chen N, Bian WP, Li QK, Ma YB, et al. Zebrafish as a model system to study toxicology. *Environ Toxicol Chem*. 2014;33(1):11-7. doi: 10.1002/etc.2406.

d'Amora M, Giordani S. The utility of zebrafish as a model for screening developmental neurotoxicity. *Front Neurosci*. 2018;12:976. doi: 10.3389/fnins.2018.00976.

Dash SN, Patnaik L. Flight for fish in drug discovery: a review of zebrafish-based screening of molecules. *Biol Lett*. 2023;19(8):20220541. doi: 10.1098/rsbl.2022.0541.

Davis FR. Silent Spring after 50 years. *Endeavour* [Internet]. 2012 [citado 12 Jan 2023];36(4):129–30. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0160932712000609>. doi: 10.1016/j.endeavour.2012.09.003.

De A, Bose R, Kumar A, Mozumdar S. Targeted delivery of pesticides using biodegradable polymeric nanoparticles. New Delhi: Springer India; 2014. Chapter 2, Worldwide pesticide; p. 5–6.

De Coen WM, Janssen CR. The use of biomarkers in *Daphnia magna* toxicity testing. IV. Cellular energy allocation: a new biomarker to assess the energy budget of toxicant-stressed *Daphnia* populations. *J Aquat Ecosyst Stress Recovery*. 1997;6(1):43–55. doi: 10.1023/A:1008228517955.

De Oliveira MF, Brighenti AM. Comportamento dos herbicidas no ambiente. In: Oliveira JRR, editor. *Biologia e manejo de plantas daninhas*. Curitiba: Editora Omnipax; 2011. p. 263–304.

Delcourt J, Ovidio M, Denoël M, Muller M, Pendeville H, Deneubourg J-L, et al. Individual identification and marking techniques for zebrafish. *Rev Fish Biol Fish* [Internet]. 2018 [citado

12 Feb 2023]6;28(4):839–64. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11160-018-9537-y>. doi: 10.1007/s11160-018-9537-y.

Diamantino TC, Almeida E, Soares AM, Guilhermino L. Lactate dehydrogenase activity as an effect criterion in toxicity tests with *Daphnia magna straus*. Chemosphere. 2001;45(4-5):553-60. doi: 10.1016/s0045-6535(01)00029-7.

Dilling WL, Lickly LC, Lickly TD, Murphy PG, McKellar RL. Organic photochemistry. 19. Quantum yields for O,O-diethyl O-(3,5,6-trichloro-2-pyridinyl) phosphorothioate (chlorpyrifos) and 3,5,6-trichloro-2-pyridinol in dilute aqueous solutions and their environmental phototransformation rates. Environ Sci Technol. 1984;18(7):540–3. doi: 10.1021/es00125a011.

Domínguez L, Sosa-Peinado A, Hansberg W. Catalase evolved to concentrate H₂O₂ at its active site. Arch Biochem Biophys. 2010;500(1):82-91. doi: 10.1016/j.abb.2010.05.017.

Dow Elanco. Environmental and Toxicology Profile for Garlon Herbicides. Technical Data Sheet. [no date].

Dow Elanco. Meeting with Eldorado National Forest. Placerville (CA); 1996.

Dow Elanco. Triclopyr, triethylamine salt: pharmacokinetics and metabolism in male Fischer 344 rats. Dow Elanco Confidential Report. 1992.

Dryzga MD, Stewart HS, Freshour NL, Timchalk C, Mikula KJ. Plasma kinetics and tissue distribution of ¹⁴C-labeled triclopyr and triclopyr BEE in Fischer 344 rats. 1994. Dow Chemical Company Report No. HET T2.02-187-000-011.

Dudzina T, von Goetz N, Bogdal C, Biesterbos JW, Hungerbühler K. Concentrations of cyclic volatile methylsiloxanes in European cosmetics and personal care products: prerequisite for human and environmental exposure assessment. Environ Int. 2014;62:86-94. doi: 10.1016/j.envint.2013.10.002.

Dutra Costa BP, Aquino Moura L, Gomes Pinto SA, Lima-Maximino M, Maximino C. Zebrafish models in neural and behavioral toxicology across the life stages. Fishes. 2020;5(3):23. doi: 10.3390/fishes5030023.

Ellis LD, Seibert J, Soanes KH. Distinct models of induced hyperactivity in zebrafish larvae. Brain Res. 2012;1449:46-59. doi: 10.1016/j.brainres.2012.02.022.

Emran F, Rihel J, Adolph AR, Dowling JE. Zebrafish larvae lose vision at night. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(13):6034-9. doi: 10.1073/pnas.0914718107.

Environment Agency (EA). Environmental risk assessment report: decamethylcyclopentasiloxane. Report SCHO0309BPQX-E-P [Internet]. Rotherham (UK): EA; 2009 [citado 27 Fev 2009]. Disponível em: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/290561/scho0309bpqx-ee.pdf.

European Chemicals Agency (ECHA). IUCLID dataset for decamethylcyclopentasiloxane. Willington (CT): Epona Associates LLC; 2005. Unpublished.

European Chemicals Agency (ECHA). Annex XV restriction report: proposal for a restriction. D4 and D5. Version 1.1. [Internet]. Bootle (UK): Health & Safety Executive; 2015 [citado 15 Maio 2023]. Disponível em: <https://echa.europa.eu/documents/10162/9a53a4d9-a641-4b7b-ad58-8fec6cf26229>

European Chemicals Agency (ECHA). REACH registration dossier: decamethylcyclopentasiloxane [Internet]. First published 2011 Mar 2; last modified 2017 Apr 12 [citado 11 Dez 2023]. Disponível em: <https://echa.europa.eu/sv/registration-dossier/-/registered-dossier/14807>

European Chemicals Agency (ECHA). C&L Inventory [Internet]. Helsinki: ECHA; 2024a [citado 3 Jun 2024]. Disponível em: <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/133725>

European Chemicals Agency (ECHA). Substance Infocard: [(3,5,6-trichloropyridin-2-yl)oxy] acetic acid [Internet]. 2024b [citado 12 Maio 2024]. Disponível em: <https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.054.161>

European Food Safety Authority (EFSA). Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance triclopyr. EFSA J. 2006;4(1):56r.

Field HA, Ober EA, Roeser T, Stainier DY. Formation of the digestive system in zebrafish. I. Liver morphogenesis. Dev Biol. 2003;253(2):279-90. doi: 10.1016/s0012-1606(02)00017-9.

Filella A, Bãnos I, Montero MF, Hernández-Hernández N, Rodríguez-Santos A, Ludwig A, et al. Plankton community respiration and ETS activity under variable CO₂ and nutrient fertilization during a mesocosm study in the subtropical North Atlantic. Front Mar Sci. 2018;5. doi: 10.3389/fmars.2018.00310.

Forman HJ, Zhang H, Rinna A. Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. Mol Aspects Med. 2009;30(1-2):1-12. doi: 10.1016/j.mam.2008.08.006.

Fraher D, Sanigorski A, Mellett NA, Meikle PJ, Sinclair AJ, Gibert Y. Zebrafish embryonic lipidomic analysis reveals that the yolk cell is metabolically active in processing lipid. Cell Rep. 2016;14(6):1317-29. doi: 10.1016/j.celrep.2016.01.016.

Fuller R, Landrigan PJ, Balakrishnan K, Bathan G, Bose-O'Reilly S, Brauer M, et al. Pollution and health: a progress update. Lancet Planet Health. 2022;6(6):e535-47. doi: 10.1016/S2542-5196(22)00090-0. Epub 2022 May 18. Erratum in: Lancet Planet Health. 2022 Jul;6(7):e553. doi: 10.1016/S2542-5196(22)00145-0.

Gagné F. Gagné F, editor. Biochemical ecotoxicology: principles and methods. London: Academic Press; 2014. Cellular energy allocation; p. 131–44.

Generic Environmental Impact Report (GEIR). Control of vegetation of utilities and railroad rights of way. Cambridge (MA): Harrison Biotech; 1985.

Gerhard GS, Kauffman EJ, Wang X, Stewart R, Moore JL, Kasales CJ, et al. Life spans and senescent phenotypes in two strains of Zebrafish (*Danio rerio*). *Exp Gerontol.* 2002;37(8-9):1055-68. doi: 10.1016/s0531-5565(02)00088-8.

Getsinger KD, Petty DC, Madsen JD, Skogerboe JG, Houtman BA. Aquatic dissipation of the herbicide triclopyr in Lake Minnetonka, Minnesota. *Pest Manag Sci.* 2000;56:388–400. doi: 10.1002/(SICI)1526-4998(200005)56:5<388::AID-PS150>3.0.CO;2-U.

Glisic B, Mihaljevic I, Popovic M, Zaja R, Loncar J, Fent K, et al. Characterization of glutathione-S-transferases in zebrafish (*Danio rerio*). *Aquat Toxicol.* 2015;158:50-62. doi: 10.1016/j.aquatox.2014.10.013.

Gorbatiuk LO. Energy supply of the fish organism under the impact of pesticides (a review). *Hydrobiol J.* 2013;49(1):79–90. doi: 10.1615/HydrobJ.v49.i1.80.

Grossmann K. Auxin herbicides: current status of mechanism and mode of action. *Pest Manag Sci.* 2010;66(2):113-20. doi: 10.1002/ps.1860.

Guilherme S, Santos MA, Gaivão I, Pacheco M. Are DNA-damaging effects induced by herbicide formulations (Roundup® and Garlon®) in fish transient and reversible upon cessation of exposure? *Aquat Toxicol.* 2014;155:213-21. doi: 10.1016/j.aquatox.2014.06.007.

Guilherme S, Santos MA, Gaivão I, Pacheco M. Genotoxicity evaluation of the herbicide Garlon® and its active ingredient (triclopyr) in fish (*Anguilla anguilla* L.) using the comet assay. *Environ Toxicol.* 2015;30(9):1073-81. doi: 10.1002/tox.21980.

Gutiérrez JM, Villar S, Acuña Plavan A. Micronucleus test in fishes as indicators of environmental quality in subestuaries of the Río de la Plata (Uruguay). *Mar Pollut Bull.* 2015;91(2):518-23. doi: 10.1016/j.marpolbul.2014.10.027..

Haagsma T. DOWCO 233 herbicide – a possible new tool in vegetation management. *Down Earth.* 1975;30:22–4.

Haigis AC, Ottermanns R, Schiwy A, Hollert H, Legradi J. Getting more out of the zebrafish light dark transition test. *Chemosphere.* 2022;295:133863. doi: 10.1016/j.chemosphere.2022.133863.

Hamaker JW. Photolysis of triclopyr ((3,5,6-trichloro-2-pyrindyl)oxyacetic acid) in aqueous solution. 1977. GS-1467. Unpublished data of Dow Chemical USA.

Haseman JK, Young E, Eustis SL, Hailey JR. Body weight-tumor incidence correlations in long-term rodent carcinogenicity studies. *Toxicol Pathol.* 1997;25(3):256-63. doi: 10.1177/019262339702500302.

Hemalatha D, Nataraj B, Rangasamy B, Maharajan K, Ramesh M. Exploring the sublethal genotoxic effects of class II organophosphorus insecticide quinalphos on freshwater fish *Cyprinus carpio*. *J Oceanol Limnol.* 2020;39(2):661-70. doi: 10.1007/s00343-019-9104-y. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00343-019-9104-y#citeas>. Acesso em: 11 Maio 2023.

Herbicide Resistance Action Committee (HRAC). The World of Herbicides According to HRAC classification on mode of action [Internet]. 2010 [citado 3 Jun 2024]. Disponível em: <http://hracglobal.com/tools/classification-lookup>

Hobbie LJ. Auxin. In: Henry HL, Norman AW, editors. Encyclopedia of hormones. San Diego: Academic Press; 2003. p. 186–97. doi: 10.1016/B0-12-341103-3/00027-9.

Hope BK, Pillsbury L, Boling B. A state-wide survey in Oregon (USA) of trace metals and organic chemicals in municipal effluent. Sci Total Environ. 2012;417-418:263-72. doi: 10.1016/j.scitotenv.2011.12.028.

Howe K, Clark MD, Torroja CF, Torrance J, Berthelot C, Muffato M, et al. The zebrafish reference genome sequence and its relationship to the human genome. Nature. 2013;496(7446):498-503. doi: 10.1038/nature12111.

Hussain B, Sultana T, Sultana S, Masoud MS, Ahmed Z, Mahboob S. Fish eco-genotoxicology: Comet and micronucleus assay in fish erythrocytes as in situ biomarker of freshwater pollution. Saudi J Biol Sci. 2018;25(2):393-8. doi: 10.1016/j.sjbs.2017.11.048.

Ikisa KG, Babatunde BB, Hart AI. Histopathological variations in gills, liver and kidney of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) exposed to benzalkonium chloride mixture with treated produced water. J Appl Sci Environ Manage. 2019;23(6):1181. doi: 10.4314/jasem.v23i6.28.

Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA). Portaria 84, de 15 de outubro de 1996. Dispõe sobre o efeito de registro e avaliação do potencial de periculosidade ambiental (ppa) de agrotóxicos, seus componentes e afins, e institui o sistema permanente da avaliação e controle dos agrotóxicos, segundo disposições do decreto nº 98.816 em seu art. 2º [Internet]. Brasília: MMA; 1996 [citado 12 Jan 2024]. Disponível em: <http://www.ibama.gov.br/sophia/cnia/legislacao/IBAMA/PT0084-151096.pdf>

Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA). Relatórios de comercialização de agrotóxicos [Internet]. Brasília: MMA; 2024 [citado 12 Maio 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/ibama/pt-br/assuntos/quimicos-e-biologicos/agrotoxicos/relatorios-de-comercializacao-de-agrotoxicos#boletinsanuais>

Isogai S, Horiguchi M, Weinstein BM. The vascular anatomy of the developing zebrafish: an atlas of embryonic and early larval development. Dev Biol. 2001;230(2):278-301. doi: 10.1006/dbio.2000.9995.

Jeung EB, Yi D, Kim KM, Lee M, Lee J, Kim Y. Effects of decamethylcyclopentasiloxane by maternal exposure on the offspring mice behaviors. Endocrine Abstracts. 2022;81:135. doi: 10.1530/endoabs.81.P135.

Johansen JA, Geen GH. Sublethal and acute toxicity of the ethylene glycol butyl ether ester formulation of triclopyr to juvenile coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*). Arch Environ Contam Toxicol. 1990;19(4):610-6. doi: 10.1007/BF01059083.

Katsiadaki I, Ellis T, Andersen L, Antczak P, Blaker E, Burden N, et al. Dying for change: A roadmap to refine the fish acute toxicity test after 40 years of applying a lethal endpoint. Ecotoxicol Environ Saf. 2021;223:112585. doi: 10.1016/j.ecoenv.2021.112585.

Kerns EH, Di L. Physicochemical profiling: overview of the screens. *Drug Discov Today Technol.* 2004;1(4):343-8. doi: 10.1016/j.ddtec.2004.08.011.

Kimmel CB, Ballard WW, Kimmel SR, Ullmann B, Schilling TF. Stages of embryonic development of the zebrafish. *Dev Dyn.* 1995;203(3):253-310. doi: 10.1002/aja.1002030302.

Klaunig JE, Dekant W, Plotzke K, Scialli AR. Biological relevance of decamethylcyclopentasiloxane (D5) induced rat uterine endometrial adenocarcinoma tumorigenesis: Mode of action and relevance to humans. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2016;74 Suppl:S44-56. doi: 10.1016/j.yrtph.2015.06.021.

Knöbel M, Busser FJ, Rico-Rico A, Kramer NI, Hermens JL, Hafner C, et al. Predicting adult fish acute lethality with the zebrafish embryo: relevance of test duration, endpoints, compound properties, and exposure concentration analysis. *Environ Sci Technol.* 2012;46(17):9690-700. doi: 10.1021/es301729q.

Koenig JA, Dao TL, Kan RK, Shih TM. Zebrafish as a model for acetylcholinesterase-inhibiting organophosphorus agent exposure and oxime reactivation. *Ann N Y Acad Sci.* 2016;1374(1):68-77. doi: 10.1111/nyas.13051.

Kopp R, Legler J, Legradi J. Alterations in locomotor activity of feeding zebrafish larvae as a consequence of exposure to different environmental factors. *Environ Sci Pollut Res.* 2016;25(5):4085–93. doi:10.1111/nyas.13051.

Kozerski GE, Xu S, Miller J, Durham J. Determination of soil-water sorption coefficients of volatile methylsiloxanes. *Environ Toxicol Chem.* 2014;33(9):1937-45. doi: 10.1002/etc.2640.

Kraehmer H, Laber B, Rosinger C, Schulz A. Herbicides as weed control agents: state of the art: I. Weed control research and safener technology: the path to modern agriculture. *Plant Physiol.* 2014;166(3):1119-31. doi: 10.1104/pp.114.241901.

Kreutzweiser DP, Holmes SB, Eichenberg DC. Influence of exposure duration on the toxicity of triclopyr ester to fish and aquatic insects. *Arch Environ Contam Toxicol.* 1994;26(1):124–9. doi: 10.1007/BF00212804.

Krupina K, Goginashvili A, Cleveland DW. Causes and consequences of micronuclei. *Curr Opin Cell Biol.* 2021;70:91-99. doi: 10.1016/j.ceb.2021.01.004.

Kumar M, Borah P, Devi P. Priority and emerging pollutants in water. In: Devi P, Singh P, Kansal SK, editors. *Inorganic pollutants in water.* Amsterdam: Elsevier; 2020. p. 33–49.

Ladisa C, Ma Y, Habibi HR. Seasonally related metabolic changes and energy allocation associated with growth and reproductive phases in the liver of male goldfish (*Carassius auratus*). *J Proteomics.* 2021;241:104237. doi: 10.1016/j.jprot.2021.104237.

Lee J, Kim K, Park SM, Kwon JS, Jeung EB. Effects of Decamethylcyclopentasiloxane on reproductive systems in female rats. *Toxics.* 2023;11(4):302. doi: 10.3390/toxics11040302.

Leferve X, Batandier C, Fontaine E. Choosing the right substrate. In: Chadwick DJ, Goode J, editors. Sepsis: new insights, new therapies. Chichester: John Wiley & Sons; 2007. p. 108–27.

Li H, Liu Y, Chen Q, Jin L, Peng R. Research progress of zebrafish model in aquatic ecotoxicology. *Water*. 2023;15(9):1735. doi: 10.3390/w15091735.

Li Y, Guo R, Liang X, Yao B, Yan S, Guo Y, et al. Pollution characteristics, ecological and health risks of herbicides in a drinking water source and its inflowing rivers in North China. *Environ Pollut*. 2023;334:122130. doi: 10.1016/j.envpol.2023.122130.

Lickly TD, Murphy PG. The amount and identity of [14C] residues in bluegills (*Lepomis macrochirus*) exposed to [14C] triclopyr. *Environ Int*. 1987;13(2):213–8. doi: 10.1016/0160-4120(87)90092-4.

Linders LBHJ, Jansma JW, Mensink BJWG, Otermann K. Pesticides: benefaction or Pandora's box? A synopsis of the environmental aspect of 243 pesticides. Bilthoven (NL): National Institute of Public Health and Environment (RIVM); 1984. Report No. 67101014.

Loerracher AK, Braunbeck T. Cytochrome P450-dependent biotransformation capacities in embryonic, juvenile and adult stages of zebrafish (*Danio rerio*)-a state-of-the-art review. *Arch Toxicol*. 2021;95(7):2299-334. doi: 10.1007/s00204-021-03071-7.

Lushchak VI. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chem Biol Interact*. 2014;224:164-75. doi: 10.1016/j.cbi.2014.10.016.

Ma Q, Grones P, Robert S. Auxin signaling: a big question to be addressed by small molecules. *J Exp Bot*. 2018;69(2):313-328. doi: 10.1093/jxb/erx375.

MacBean C. Aminopyralid. In: The e-pesticide manual. 15th ed. Version 5.0.1. Surrey (UK): British Crop Protection Council; 2010. CAS 150114-71-9.

Machado-Santelli GM, Siviero F. Mutagênese e carcinogênese. In: Oga S, Camargo MMA, Batistuzzo JAO, editors. Fundamentos de toxicologia. 5th ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2021. p. 79–92

Mackay D, Cowan-Ellsberry CE, Powell DE, Woodburn KB, Xu S, Kozerski GE, et al. Decamethylcyclopentasiloxane (D5) environmental sources, fate, transport, and routes of exposure. *Environ Toxicol Chem*. 2015;34(12):2689-702. doi: 10.1002/etc.2941.

Maggi F, Tang FHM, Tubiello FN. Agricultural pesticide land budget and river discharge to oceans. *Nature*. 2023;620(7976):1013-7. doi: 10.1038/s41586-023-06296-x.

Marin Municipal Water District (MMWD). Marin Municipal Water District Vegetation Management Plan. Herbicide risk assessment. Draft 8/27/08. Corte Madera (CA): MMWD; 2008. Chapter 4: Triclopyr; p. 4-1-73.

Marinho CS, Matias MVF, Brandão IGF, Santos EL, Machado SS, Zanta CLPS. Characterization and kinetic study of the brain and muscle acetylcholinesterase from *Danio*

rerio. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol. 2019;222:11-8. doi: 10.1016/j.cbpc.2019.04.005.

Martínez-García S, Fernández E, Aranguren-Gassis M, Teira E. In vivo electron transport system activity: a method to estimate respiration in natural marine microbial planktonic communities. Limnol Oceanogr Methods. 2009;7(6):459–69. doi: 10.4319/lom.2009.7.459.

Martyniuk CJ, Mehinto AC, Denslow ND. Organochlorine pesticides: Agrochemicals with potent endocrine-disrupting properties in fish. Mol Cell Endocrinol. 2020;507:110764. doi: 10.1016/j.mce.2020.110764.

Matthews JC. A mechanistic evaluation of the potential for octamethylcyclotetrasiloxane to produce effects via endocrine modes of action. Crit Rev Toxicol. 2021;51(7):571-590. doi: 10.1080/10408444.2021.1994525.

Mayes MA, Murphy PG, Hopkins DL, Gersich FM, Blanchard FA. The toxicity and metabolism of triclopyr butoxyethyl ester: Coho Salmon. Toxicologist. 1986;6:26. Abstract.

McCall PJ, Gavit PD. Aqueous photolysis of triclopyr and its butoxyethyl ester and calculated environmental photodecomposition rates. Environ Toxicol Chem. 1986;5:879–85. doi: 10.1002/etc.5620051003.

Mendes KF, Sousa RN, Lima AC, Godoi A Jr. Understanding the environmental behavior of herbicides: a systematic review of practical insights. London: IntechOpen eBooks; 2023. doi: 10.5772/intechopen.1002280.

Meyers JR. Zebrafish: development of a vertebrate model organism. Curr Protoc Essent Lab Tech. 2018;16(1):e19. doi: 10.1002/cpet.19.

Montagner C, Sodr  FF, Acayaba RD, Vidal C, Campestrini I, Locatelli MA, et al. Ten years-snapshot of the occurrence of emerging contaminants in drinking, surface and ground waters and wastewaters from São Paulo State, Brazil. J Braz Chem Soc. 2019;30(3):614–29. doi: 10.21577/0103-5053.20180232.

Montagner C, Vidal C, Acayaba RD. Contaminantes emergentes em matrizes aquáticas do Brasil: cenário atual e aspectos analíticos, ecotoxicológicos e regulatórios. Quim Nova. 2017;40(9):1094–110. doi: 10.21577/0100-4042.20170091.

Moron SE, Polez VLP, Artoni RF, Ribas JLC, Takahashi HK. Estudo de alterações na concentração dos íons plasmáticos e da indução de micronúcleos em *Piaractus mesopotamicus* exposto ao herbicida atrazina. J Braz Soc Ecotoxicol. 2006;1(1):27–30. doi: 10.5132/jbse.2006.01.006.

Musko IB, Toth LG, Szabo E. Respiration and respiratory electron transport system (ETS) activity of two amphipods: *Corophium curvispinum* and *Gammarus fossarum*. Pol Arch Hydrobiol [Internet]. 1995 [citado 18 Nov 2024];42(4). Disponível em: <https://agro.icm.edu.pl/agro/element/bwmeta1.element.agro-article-b73f3984-acee-4c09-8858-63462484b49b>.

Mutte SK, Kato H, Rothfels C, Melkonian M, Wong GK, Weijers D. Origin and evolution of the nuclear auxin response system. *Elife*. 2018;7:e33399. doi: 10.7554/eLife.33399.

Nam TG. Lipid peroxidation and its toxicological implications. *Toxicol Res*. 2011;27(1):1-6. doi: 10.5487/TR.2011.27.1.001.

Napier RM. Auxins. In: Thomas B, Murray BG, Murphy DJ. *Encyclopedia of Applied Plant Sciences*. Amsterdam: Elsevier; 2017. Volume 1: p. 367–77.

Nawaji T, Yamashita N, Umeda H, Zhang S, Mizoguchi N, Seki M, et al. Cytochrome P450 expression and chemical metabolic activity before full liver development in zebrafish. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020;13(12):456. doi: 10.3390/ph13120456.

Ng AN, de Jong-Curtain TA, Mawdsley DJ, White SJ, Shin J, Appel B, et al. Formation of the digestive system in zebrafish: III. Intestinal epithelium morphogenesis. *Dev Biol*. 2005;286(1):114-35. doi: 10.1016/j.ydbio.2005.07.013.

Oga S, Farsky SHP, Marcourakis T. Toxicocinética. In: Oga S, Camargo MMA, Batistuzzo JAO, editors. *Fundamentos de toxicologia*. 5th ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2021. p. 9–22.

Ogawa M, Kitamoto J, Takeda T, Hori M, Shikano K, Yamanaka-Tanaka A, et al. Decamethylcyclopentasiloxane affects estradiol production in female rats but not H295R cells. *J Appl Toxicol*. 2023;43(12):1883-98. doi: 10.1002/jat.4524.

Olatunji D, Kelley DR. Signals. Auxin. In: Jez J, editor. *Encyclopedia of biological chemistry*. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier; 2021. p. 2–17.

Organization for Economic Co-operation and Development (OECD). Test No. 236: Fish embryo acute toxicity (FET) test. In: *OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 2*. Paris: OECD; 2025. doi: 10.1787/9789264203709-en.

Organization for Economic Co-operation and Development (OECD). Test No. 203: Fish, acute toxicity test. In: *OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 2*. Paris: OECD Publishing; 2025. doi: 10.1787/9789264069961-en.

Otte JC, Schultz B, Fruth D, Fabian E, van Ravenzwaay B, Hidding B, et al. Intrinsic xenobiotic metabolizing enzyme activities in early life stages of zebrafish (*Danio rerio*). *Toxicol Sci*. 2017;159(1):86-93. doi: 10.1093/toxsci/kfx116.

Overturf MD, Anderson JC, Pandelides Z, Beyger L, Holdway DA. Pharmaceuticals and personal care products: a critical review of the impacts on fish reproduction. *Crit Rev Toxicol*. 2015;45(6):469-91. doi: 10.3109/10408444.2015.1038499.

Padilla S, Corum D, Padnos B, Hunter DL, Beam A, Houck KA, et al. Zebrafish developmental screening of the ToxCast™ Phase I chemical library. *Reprod Toxicol*. 2012;33(2):174-87. doi: 10.1016/j.reprotox.2011.10.018.

Paradiso MA, Bear MF, Connors BW. *Neuroscience: exploring the brain*. Hagerstown: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.

Park CB, Kim GE, On J, Pyo H, Park JW, Cho SH. Sex-specific effects of bisphenol S with tissue-specific responsiveness in adult zebrafish: The antiandrogenic and antiestrogenic effects. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2022;229:113102. doi: 10.1016/j.ecoenv.2021.113102.

Patton EE, Zon LI, Langenau DM. Zebrafish disease models in drug discovery: from preclinical modelling to clinical trials. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20(8):611-28. doi: 10.1038/s41573-021-00210-8.

Peng X, Lin J, Zhu Y, Liu X, Zhang Y, Ji Y, et al. Anxiety-related behavioral responses of pentylenetetrazole-treated zebrafish larvae to light-dark transitions. *Pharmacol Biochem Behav*. 2016;145:55-65. doi: 10.1016/j.pbb.2016.03.010.

Peres F, Moreira JC, Dubois GS. Agrotóxicos, saúde e ambiente: uma introdução ao tema. In: Peres F, Moreira JC, editors. *Agrotóxicos, saúde e ambiente: uma introdução ao tema*. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ; 2003. p. 21–41.

Pescatori S, Berardinelli F, Albanesi J, Ascenzi P, Marino M, Antoccia A, et al. A tale of ice and fire: the dual role for 17 β -Estradiol in balancing DNA damage and genome integrity. *Cancers (Basel)*. 2021;13(7):1583. doi: 10.3390/cancers13071583.

Petty DG, Skogerboe JG, Getsinger KD, Foster DR, Houtman BA, Fairchild JF, et al. The aquatic fate of triclopyr in whole-pond treatments. *Pest Manag Sci*. 2001;57(9):764-75. doi: 10.1002/ps.343.

Quevedo C, Behl M, Ryan K, Paules RS, Alday A, Muriana A, et al. Detection and prioritization of developmentally neurotoxic and/or neurotoxic compounds using zebrafish. *Toxicol Sci*. 2019;168(1):225-40. doi: 10.1093/toxsci/kfy291.

Rahman ANA, AbdelMageed MA, Assayed MEM, Abdel-Rahman HS, Gharib HSA, Nasr MA, et al. Imidacloprid induced growth, hematological, neuro-behavior, anti-oxidant, economic, genetic, and histopathological alterations in *Clarias gariepinus*: alleviative role of dietary *Hyphaene thebaica*. *Aquaculture*. 2023;564:739058. doi: 10.1016/j.aquaculture.2022.739058.

Rai SR, Bhattacharyya C, Sarkar A, Chakraborty S, Sircar E, Dutta S, et al. Glutathione: role in oxidative/nitrosative stress, antioxidant defense, and treatments. *ChemistrySelect*. 2021;6(18):4566–90. doi: 10.1002/slct.202100773.

Rathi BS, Kumar PS, Show PL. A review on effective removal of emerging contaminants from aquatic systems: current trends and scope for further research. *J Hazard Mater*. 2021;409:124413. doi: 10.1016/j.jhazmat.2020.124413.

Rawn DFK, Halldorson THJ, Woychuk RN, Muir DCG. Pesticides in the Red River and its tributaries in southern Manitoba: 1993–95. *Water Qual Res J*. 1999;34(2):183–220. doi: 10.2166/wqrj.1999.009.

Reddy TP, Manczak M, Calkins MJ, Mao P, Reddy AP, Shirendeb U, et al. Toxicity of neurons treated with herbicides and neuroprotection by mitochondria-targeted antioxidant SS31. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8(1):203-21. doi: 10.3390/ijerph8010203.

Ren Z, Chon TS, Xia C, Li F. The Monitoring and Assessment of Aquatic Toxicology. Biomed Res Int. 2017;2017:9179728. doi: 10.1155/2017/9179728.

Ribas L, Piferrer F. The zebrafish (*Danio rerio*) as a model organism, with emphasis on applications for finfish aquaculture research. Rev Aquac. 2014;6(4):209–40. doi: <https://doi.org/10.1111/raq.12041>.

Ribeiro EB, Badea M, Ribeiro DB, Costa ARC, Santos DR, Marques PRBO, et al. Atividade inibitória de pesticidas piretroides sobre a glutatona S-transferase. Quim Nova. 2022;45(2):138–44. doi: 10.21577/0100-4042.20170804.

Ribeiro RX, Silva Brito R, Pereira AC, Monteiro KBES, Gonçalves BB, Rocha TL. Ecotoxicological assessment of effluents from Brazilian wastewater treatment plants using zebrafish embryotoxicity test: a multi-biomarker approach. Sci Total Environ. 2020;735:139036. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.139036.

Rock S, Rodenburg F, Schaaf MJM, Tudorache C. detailed analysis of zebrafish larval behaviour in the light dark challenge assay shows that diel hatching time determines individual variation. Front Physiol. 2022;13:827282. doi: 10.3389/fphys.2022.827282.

Rodrigues BN, Almeida FS. Guia de herbicidas. 3rd ed. Londrina: IAPAR; 2005.

Rodrigues ET, Alpendurada MF, Guimarães A, Avó R, Ferreira B, Pardal MA. The environmental condition of an estuarine ecosystem disturbed by pesticides. Environ Sci Pollut Res Int. 2019;26(23):24075-87. doi: 10.1007/s11356-019-05751-5.

Rohani MF. Pesticides toxicity in fish: histopathological and hemato-biochemical aspects – a review. Emerg Contam. 2023;100234. doi: 10.1016/j.emcon.2023.100234

Roman ES, Beckie H, Vargas L, Hall L, Rizzardi MA, Wolf TM. Como funcionam os herbicidas: da biologia à aplicação. Passo Fundo: Gráfica Editora Berthier; 2005.

Rosa JGS, Lima C, Lopes-Ferreira M. Zebrafish larvae behavior models as a tool for drug screenings and pre-clinical trials: a review. Int J Mol Sci. 2022;23(12):6647. doi: 10.3390/ijms23126647.

Russo C, Rocco L, Morescalchi MA, Stingo V. Assessment of environmental stress by the micronucleus test and the Comet assay on the genome of teleost populations from two natural environments. Ecotoxicol Environ Saf. 2004;57(2):168-74. doi: 10.1016/S0147-6513(03)00027-7.

Sarmah S, Marrs JA. Zebrafish as a vertebrate model system to evaluate effects of environmental toxicants on cardiac development and function. Int J Mol Sci. 2016;17(12):2123. doi: 10.3390/ijms17122123.

Schilling TF. Zebrafish: a practical approach. New York: Oxford University Press; 2002.

Schmid W. The micronucleus test. Mutat Res. 1975;31(1):9-15. doi: 10.1016/0165-1161(75)90058-8.

Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS). Electronic address: sante-c2-SCCS@ec.europa.eu; Rousselle DC. Opinion of the Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) - Final version of the opinion on decamethylcyclopentasiloxane (cyclopentasiloxane, D5) in cosmetic products. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2017;83:117-8. doi: 10.1016/j.yrtph.2016.11.016.

Scott IC. Cardiac development in the zebrafish. In: Rosenthal N, Harvey R, editors. *Heart development and regeneration*. San Diego: Academic Press; 2010. p. 103–20. doi: 10.1016/b978-0-12-381332-9.00004-9.

Servizi JA, Gordon RW, Martens DW. Acute toxicity of Garlon 4 and Roundup herbicides to salmon, *Daphnia*, and trout. *Bull Environ Contam Toxicol*. 1987;39(1):15-22. doi: 10.1007/BF01691783.

Shah N, Khan A, Habib Khan N, Khisroon M. Genotoxic consequences in common grass carp (*Ctenopharyngodon idella Valenciennes*, 1844) exposed to selected toxic metals. *Biol Trace Elem Res*. 2021;199(1):305-14. doi: 10.1007/s12011-020-02122-x.

Shah ZU, Parveen S. Oxidative, biochemical and histopathological alterations in fishes from pesticide contaminated river Ganga, India. *Sci Rep*. 2022;12(1):3628. doi: 10.1038/s41598-022-07506-8.

Sharma A, Kumar V, Shahzad V, Tanveer M, Sidhu GPS, Handa N, et al. Worldwide pesticide usage and its impacts on ecosystem. *SN Appl Sci*. 2019;1(1446): doi: 10.1007/s42452-019-1485-1

Sharma M, Chadha P, Borah MK. Histological alterations induced by 4-nonylphenol in different organs of fish, *Channa punctatus* after acute and sub chronic exposure. *J Entomol Zool Stud*. 2018;6(4):492–9.

Shen R, Yu Y, Lan R, Yu R, Yuan Z, Xia Z. The cardiovascular toxicity induced by high doses of gatifloxacin and ciprofloxacin in zebrafish. *Environ Pollut*. 2019;254(Pt B):112861. doi: 10.1016/j.envpol.2019.07.029.

Simčič T. Respiratory electron transport system (ETS) activity as an estimator of the thermal tolerance of two *Daphnia* hybrids. *J Plankton Res*. 2004;26(5):525–34. doi: 10.1093/plankt/fbh056

Sistema de Informações de Vigilância da Qualidade da Água (SISAGUA). Sistema de Informações de Vigilância da Qualidade da Água. Vigilância: quantitativo das análises 2014–2017 [Internet]. 2021 [citado 1 Jun 2024]. Disponível em: <https://dados.gov.br/dataset?tags=AN%C3%81LISE+DA+%C3%81GUA>.

Slaninova A, Smutna M, Modra H, Svobodova Z. A review: oxidative stress in fish induced by pesticides. *Neuro Endocrinol Lett*. 2009;30 Suppl 1:2-12.

Smolders R, Bervoets L, De Coen W, Blust R. Cellular energy allocation in zebra mussels exposed along a pollution gradient: linking cellular effects to higher levels of biological organization. *Environ Pollut*. 2004;129(1):99-112. doi: 10.1016/j.envpol.2003.09.027.

Somasundaram L, Coats JR. Pesticide transformation products: fate and significance in the environment. Washington (D.C.): American Chemical Society; 1991. p. 232–4. doi: 10.1021/bk-1991-0459.ch001.

Sonkar V, Sasidharan SS, Jambu SC, Rengan AK, Kreft JU, Thatikonda S, et al. A multi-endpoint approach to ecotoxicological assessment of wastewater polluted rivers using zebrafish. *Environ Res*. 2025;282:121996. doi: 10.1016/j.envres.2025.121996.

Sousa JV. Decamethylcyclopentasiloxane-14 day prolonged acute toxicity to rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) under flow-through conditions. Study 12023.6125. Wareham, MA: Springborn Laboratories Inc.; 2000. REACH registration dossier Ref. 001. Unpublished.

Souza Anselmo C, Sardela VF, Sousa VP, Pereira HMG. Zebrafish (*Danio rerio*): a valuable tool for predicting the metabolism of xenobiotics in humans? *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2018;212:34-46. doi: 10.1016/j.cbpc.2018.06.005.

Stark JD, Chen XD, Johnson CS. Effects of herbicides on Behr's metalmark butterfly, a surrogate species for the endangered butterfly, Lange's metalmark. *Environ Pollut*. 2012;164:24-7. doi: 10.1016/j.envpol.2012.01.011.

Statista. Global pesticide consumption 1990–2019 [Internet]. New York: Statista; 2025 [citado 4 Mar 2024]. Disponível em: <https://www.statista.com/statistics/1263077/global-pesticide-agricultural-use/>

Stehr CM, Linbo TL, Baldwin DH, Scholz NL, Incardona JP. Evaluating the effects of forestry herbicides on fish development using rapid phenotypic screens. *N Am J Fish Manag*. 2009;29(4):975–84. doi: 10.1577/M08-173.1.

Strähle U, Grabher C. The zebrafish embryo as a model for assessing off-target drug effects. *Dis Model Mech*. 2010;3(11-12):689-92. doi: 10.1242/dmm.006312.

Streisinger G, Walker C, Dower N, Knauber D, Singer F. Production of clones of homozygous diploid zebra fish (*Brachydanio rerio*). *Nature*. 1981;291(5813):293-6. doi: 10.1038/291293a0.

Tagert ML, Massey JH, Shaw DR. Water quality survey of Mississippi's Upper Pearl River. *Sci Total Environ*. 2014;481:564-73. doi: 10.1016/j.scitotenv.2014.02.084.

Tayeb MA, Ismail BS, Khairiatul-Mardiana J. Runoff of the herbicides triclopyr and glufosinate ammonium from oil palm plantation soil. *Environ Monit Assess*. 2017;189(11):551. doi: 10.1007/s10661-017-6236-4.

Thessen AE, Marvel S, Achenbach JC, Fischer S, Haendel MA, Hayward K, et al. Implementation of Zebrafish Ontologies for Toxicology Screening. *Front Toxicol*. 2022;4:817999. doi: 10.3389/ftox.2022.817999.

Tierbach A, Groh KJ, Schönenberger R, Schirmer K, Suter MJ. Glutathione S-Transferase Protein Expression in Different Life Stages of Zebrafish (*Danio rerio*). *Toxicol Sci*. 2018;162(2):702-12. doi: 10.1093/toxsci/kfx293.

Todd OE, Figueiredo MRA, Morran S, Soni N, Preston C, Kubeš MF, et al. Synthetic auxin herbicides: finding the lock and key to weed resistance. *Plant Sci.* 2020;300:110631. doi: 10.1016/j.plantsci.2020.110631.

Turton N, Bowers N, Khajeh S, Hargreaves IP, Heaton RA. Coenzyme Q10 and the exclusive club of diseases that show a limited response to treatment. *Expert Opin Orphan Drugs.* 2021;9(5):151–60. doi: 10.1080/21678707.2021.1932459.

Tuz-Sasik MU, Boije H, Manuel R. Characterization of locomotor phenotypes in zebrafish larvae requires testing under both light and dark conditions. *PLoS One.* 2022;17(4):e0266491. doi: 10.1371/journal.pone.0266491.

United States Environmental Protection Agency (USEPA). Pesticide Ecotoxicity Database (Formerly: Environmental Effects Database (EEDB)). Washington: USEPA; 1992.

United States Environmental Protection Agency (USEPA). Office of Pesticide Programs reference dose tracking report. Washington: USEPA; 1995.

United States Environmental Protection Agency (USEPA). Banco de dados de decisões de elegibilidade de reregistro (REDs) sobre triclopir (55335-06-3) [Internet]. Washington: USEPA; 1998 [citado 11 Ago 2025]. USEPA 738-R-98-011. Disponível em: <https://www.epa.gov/pesticides/reregistration/status>

United States Environmental Protection Agency (USEPA). Chemicals evaluated for carcinogenic potential [Internet]. Washington: USEPA; 2024 [citado 12 Maio 2024]. Disponível em: <https://orst.edu>

United States Environmental Protection Agency (USEPA). Causal Analysis/Diagnosis Decision Information System (CADDIS): Herbicides [Internet]. Washington: USEPA; 2025a [citado 12 Maio 2024]. Disponível em: <https://www.epa.gov/caddis/herbicides>

United States Environmental Protection Agency (USEPA). Contaminants of Emerging Concern including Pharmaceuticals and Personal Care Products [Internet]. Washington: USEPA; 2025b [citado 12 Maio 2024]. Disponível em: <https://www.epa.gov/wqc/contaminants-emerging-concern-including-pharmaceuticals-and-personal-care-products>

United States Environmental Protection Agency (USEPA). Reregistration eligibility decision for triclopyr [Internet]. Washington: USEPA; 2025c [citado 12 Maio 2024]. Disponível em: <https://archive.epa.gov/pesticides/reregistration/web/html/status.html>

United States Geological Survey (USGS). National Water-Quality Assessment (NAWQA) Project. Pesticide national synthesis project [Internet]. Reston: USGS; 2019 [citado 6 Maio 2024]. Disponível em: https://water.usgs.gov/nawqa/pnsp/usage/maps/show_map.php?year=2019&map=TRICLOPYR&hilo=L

Varaprath S, Frye CL, Hamelink J. Aqueous solubility of permethylsiloxanes (silicones). *Environ Toxicol Chem.* 1996;15:1262–5. doi: <https://doi.org/10.1002/etc.5620150803> [cited 2025 Nov 27]

Vedula U, Breslin WJ, Kropscott BE, Stebbins KE. Triclopyr: two-generation dietary reproduction study in Sprague-Dawley rats. Unpublished study. Midland: Dow Chemical Co.; 1995.

Verbueken E, Bars C, Ball JS, Periz-Stanacev J, Marei WFA, Tochwin A, et al. From mRNA Expression of Drug Disposition Genes to In Vivo Assessment of CYP-Mediated Biotransformation during Zebrafish Embryonic and Larval Development. *Int J Mol Sci*. 2018;19(12):3976. doi: 10.3390/ijms19123976.

Verslycke T, Vercauteren J, Devos C, Moens L, Sandra P, Janssen CR. Cellular energy allocation in the estuarine mysid shrimp *Neomysis integer* (Crustacea: *Mysidacea*) following tributyltin exposure. *J Exp Mar Biol Ecol*. 2003;288(2):167–79. doi: 10.1016/S0022-0981(03)00006-6

Vieira KC, Silva CT, Silva MM, Costa ASV. Potencial de contaminação ambiental dos herbicidas utilizados nas culturas do milho, soja e cana de açúcar. *Res Soc Dev*. 2020;9(9):e417997442. doi: 10.33448/rsd-v9i9.7442.

Vilella AJ, Severin J, Ureta-Vidal A, Heng L, Durbin R, Birney E. EnsemblCompara GeneTrees: complete, duplication-aware phylogenetic trees in vertebrates. *Genome Res*. 2009;19(2):327-35. doi: 10.1101/gr.073585.107.

Wallace KN, Pack M. Unique and conserved aspects of gut development in zebrafish. *Dev Biol*. 2003;255(1):12-29. doi: 10.1016/s0012-1606(02)00034-9.

Wan MT, Moul DJ, Watts RG. Acute toxicity to juvenile Pacific salmonids of Garlon 3A, Garlon 4, triclopyr, triclopyr ester, and their transformation products: 3,5,6-trichloro-2-pyridinol and 2-methoxy-3,5,6-trichloropyridine. *Bull Environ Contam Toxicol*. 1987;39(4):721-8. doi: 10.1007/BF01698468.

Wang DG, Norwood W, Alaei M, Byer JD, Brimble S. Review of recent advances in research on the toxicity, detection, occurrence and fate of cyclic volatile methyl siloxanes in the environment. *Chemosphere*. 2013;93(5):711-25. doi: 10.1016/j.chemosphere.2012.10.041. Epub 2012 Dec 1. Erratum in: *Chemosphere*. 2015 Jan;119:1275. Erratum in: *Chemosphere*. 2015 Jan;119:1275. doi: 10.1016/j.chemosphere.2014.10.001.

Wang YX, Li Z, Jiang ZL, Chen LT, Guo ZB, Sun YY, et al. Sex-specific behavioral alterations and underlying molecular mechanisms of zebrafish with environmental-related zinc exposure. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2025;303:119024. doi: 10.1016/j.ecoenv.2025.119024.

Weed Science Society of America (WSSA). Weed Science Society of America. 5th ed. Champaign (IL): WSSA; 1983.

Wieacker P, Mueller CR, Mayerova A, Grzeschik KH, Ropers HH. Assignment of the gene coding for human catalase to the short arm of chromosome 11. *Ann Genet*. 1980;23(2):73-7.

Wilkinson J, Hooda PS, Barker J, Barton S, Swinden J. Occurrence, fate and transformation of emerging contaminants in water: An overarching review of the field. *Environ Pollut*. 2017;231(Pt 1):954-70. doi: 10.1016/j.envpol.2017.08.032.

Woodburn KB, Batzer FR, White FH, Schultz MR. The aqueous photolysis of triclopyr. *Environ Toxicol Chem.* 1993;12:43–55. doi:10.1002/etc.5620120107.

Xie L, Thrippleton K, Irwin MA, Siemering GS, Mekebri A, Crane D, et al. Evaluation of estrogenic activities of aquatic herbicides and surfactants using an rainbow trout vitellogenin assay. *Toxicol Sci.* 2005;87(2):391-8. doi: 10.1093/toxsci/kfi249.

Yancheva V. Histological biomarkers in fish as a tool in ecological risk assessment and monitoring programs: a review. *Appl Ecol Environ Res.* 2016;14(1):47–75. doi: 10.15666/aeer/1401_047075.

Yang C, Lim W, Song G. Immunotoxicological effects of insecticides in exposed fishes. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2021;247:109064. doi: 10.1016/j.cbpc.2021.109064.

Yin C, Li X, Du J. Optic tectal superficial interneurons detect motion in larval zebrafish. *Protein Cell.* 2019;10(4):238-48. doi: 10.1007/s13238-018-0587-7.

Yin H, Xu L, Porter NA. Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis. *Chem Rev.* 2011;111(10):5944-72. doi: 10.1021/cr200084z.

Zhang J, Begum A, Brännström K, Grundström C, Iakovleva I, Olofsson A, et al. Structure-based virtual screening protocol for in silico identification of potential thyroid disrupting chemicals targeting transthyretin. *Environ Sci Technol.* 2016;50(21):11984-93. doi: 10.1021/acs.est.6b02771.

Zhao W, Chen Y, Hu N, Long D, Cao Y. The uses of zebrafish (*Danio rerio*) as an in vivo model for toxicological studies: A review based on bibliometrics. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2024;272:116023. doi: 10.1016/j.ecoenv.2024.116023.

Zhao Y, Meng F, Ding C, Yu Y, Zhang G, Tzeng C. Gender-differentiated metabolic abnormalities of adult zebrafish with zinc pyrethrin (ZPT) -induced hepatotoxicity. *Chemosphere.* 2020;257:127177. doi: 10.1016/j.chemosphere.2020.127177.

Zhu SI, Goodhill GJ. From perception to behavior: The neural circuits underlying prey hunting in larval zebrafish. *Front Neural Circuits.* 2023;17:1087993. doi: 10.3389/fncir.2023.1087993.