

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste documento será disponibilizado somente a partir de 28/04/2028.



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

Vitória Ramos Bulgarelli

**Mecanismos de toxicidade do triclopir, D5 e
2,4-D em modelo celular 2D
(bidimensional) de C2C12**

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

Orientadora: Profa. Dra. Lílían Cristina Pereira

**Botucatu
2026**

Mecanismos de toxicidade do triclopir, D5 e 2,4-D em modelo celular 2D (bidimensional) de C2C12

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

Orientadora: Profa. Dra. Lílian Cristina Pereira

Botucatu
2026

B933m	Bulgarelli, Vitória Ramos Mecanismos de toxicidade do triclopir, D5 e 2,4-D em modelo celular 2D (bidimensional) de C2C12 / Vitória Ramos Bulgarelli. -- Botucatu, 2026 86 p. : il., tabs., fotos Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu Orientadora: Lilian Cristina Pereira 1. Toxicologia. 2. Citotoxicidade. 3. Cultura de células. 4. Herbicidas. 5. Célula muscular. I. Título.
-------	---

Impacto científico e social

A presente pesquisa contribui para o entendimento e conhecimento dos efeitos de contaminantes presentes no ambiente, que podem ser prejudiciais a saúde humana e ambiental. Os dados sobre a exposição de células musculares a esses compostos ainda são escassos, além de informações quanto a outros modelos, portanto é de extrema importância esses dados, para prevenção e regulamentação destes compostos.

Com isso, o impacto científico deste estudo é entender qual efeito desses compostos na célula muscular, como alterações no seu metabolismo, via mitocondrial, produção de espécies reativas e morte celular, no modelo bidimensional.

Quanto ao impacto econômico o projeto refere-se a redução de custos associados a danos a saúde humana e ambiental, sendo possível estabelecer ações preventivas, mitigatórias e reguladoras mais eficazes, além de auxiliar na avaliação da segurança dos produtos favorecendo a inovação responsável.

Já o impacto social, por esta pesquisa se referir a compostos presentes no ambiente, ela auxilia no entendimento dos riscos envolvidos quanto a exposição humana e ambiental a essas substâncias, principalmente por não ser monitorada a sua utilização. Além de demonstrar a importância de métodos alternativos ao uso de animais na pesquisa toxicológica, contribuindo para a ética na pesquisa.

A presente pesquisa também se alinha aos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável da Agenda 2030 da ONU. Como a ODS 3 (Saúde e Bem-Estar) por auxiliar na prevenção de danos à saúde; ODS 6 (Água Potável e Saneamento) e ODS 12 (Consumo e Produção Responsáveis) ao abordar contaminantes ambientais emergentes; ODS 14 e 15 (Vida na Água e Vida Terrestre) ao fornecer conhecimento relevante para reduzir a liberação de substâncias tóxicas em ecossistemas.

Portanto, os resultados encontrados demonstrando danos a células musculares podem apoiar a elaboração de normas e políticas públicas, regulamentações e métodos alternativos quanto ao uso desses compostos visando proteger a população e o ambiente.

The present research contributes to the understanding and knowledge of the effects of environmental contaminants, which may be harmful to both human and environmental health. Data regarding the exposure of muscle cells to these compounds remain scarce, as do studies involving other models; therefore, such information is of utmost importance for the prevention and regulation of these substances.

Accordingly, the scientific impact of this study lies in elucidating the effects of these compounds on muscle cells, including alterations in metabolism through mitochondrial pathways, the production of reactive species, and cell death, within a two-dimensional model.

From an economic perspective, the project addresses the reduction of costs associated with damage to human and environmental health, enabling the establishment of more effective preventive, mitigating, and regulatory measures. Furthermore, it supports the assessment of product safety, thereby fostering responsible innovation.

Regarding social impact, as this research focuses on compounds present in the environment, it enhances the understanding of risks associated with human and environmental exposure to these substances, particularly given the lack of monitoring of their use. In addition, it highlights the importance of alternative methods to animal testing in toxicological research, thereby contributing to research ethics.

This study is also aligned with the United Nations 2030 Agenda for Sustainable Development Goals (SDGs). Specifically, SDG 3 (Good Health and Well-Being), by contributing to the prevention of health damage; SDG 6 (Clean Water and Sanitation) and SDG 12 (Responsible Consumption and Production), by addressing emerging environmental contaminants; and SDGs 14 and 15 (Life Below Water and Life on Land), by providing relevant knowledge to reduce the release of toxic substances into ecosystems.

Therefore, the results obtained, which demonstrate damage to muscle cells, may support the development of standards and public policies, regulations, and alternative methods concerning the use of these compounds, with the aim of protecting both the population and the environment.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE VITÓRIA RAMOS BULGARELLI, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 28 de abril de 2026, às 8h30min, no(a) Anfiteatro Professor Emérito Dr. Antônio Carlos Cicogna - Unipex - FM/Botucatu - Unesp, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de VITÓRIA RAMOS BULGARELLI, intitulada "MECANISMOS DE TOXICIDADE DO TRICLOPIR, D5 e 2,4-D EM MODELO CELULAR 2D (BIDIMENSIONAL) DE C2C12". A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. LÍLIAN CRISTINA PEREIRA (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Departamento de Bioprocessos e Biotecnologia / UNESP / Câmpus de Botucatu - FCA, Profa. Dra. SARAH SANTILONI CURY (Participação Presencial) do(a) Departamento de Genética, Microbiologia e Imunologia / UNESP / Câmpus de Botucatu - IBB, Prof. Dr. MATHEUS MANTUANELLI ROBERTO (Participação Virtual) do(a) Fundação Hermínio Ometto, UNIARARAS. Após a exposição pela mestrandia e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: APROVADA. 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 Vitória do passado. A que se apaixonou estudando sobre meio ambiente na escola aos 12 anos, que posteriormente aos 16 anos se encantou pelo laboratório de microbiologia no ensino médio e durante as aulas tinha a certeza de que era em um lugar como aquele que gostaria de trabalhar. A que sempre se dedicou ao máximo aos estudos, tendo eles como principal na sua vida desde sempre. Não foram momentos fáceis, muitas incertezas pelo caminho, mas todas as escolhas e pessoas que apareceram na sua vida a trouxeram até aqui.

E de igual importância, se não mais, dedico aos meus pais Maria do Carmo e Luis, por independentemente do que fosse, do que entendiam e do que pensavam, sempre estiveram ao meu lado me dando apoio e forças, sendo mais positivos do que eu e rezando pelo meu bem-estar e para que tudo ocorra bem e da forma como deveria ser.

Agradecimientos

Agradeço, em primeiro lugar, a força superior guiou meus passos e me conduziu pelos caminhos certos para que hoje eu estivesse no lugar que sempre sonhei cumprindo meu propósito.

A minha orientadora, Profª. Dra. Lilian Cristina Pereira, por ter confiado na indicação do meu orientador da iniciação científica, ter acreditado na minha trajetória e no meu potencial para a realização deste projeto, por todos os ensinamentos e por saber que eu poderia mais. A profissional que sou hoje tem muito a te agradecer.

À FAPESP, pela concessão da bolsa de mestrado (Processo no 2024/02499-7 e 2022/03045-4).

Ao Núcleo de Avaliação do Impacto Ambiental sobre a Saúde Humana (TOXICAM), pelo suporte na realização deste trabalho.

Aos meus pais, por independente do que fosse, sempre me apoiarem e entrarem junto comigo nos desafios e jornadas. Obrigada por estarem presentes e por fazerem tanto por mim.

A minha família, tias (os) e primas (os), por todo apoio e carinho de sempre. Sei que o trabalho é diferente do comum, mas agradeço por todo apoio e curiosidade. Principalmente a quem me ajudou a estar nesta cidade e casa hoje, obrigada pelos presentes e por terem me ajudado a tornar aqui um lar. E obrigada tia Regina, Silvio, Mônica, por terem ajudado com a mudança.

A todos os meus professores da graduação, por sempre terem nos incentivado a querer e ser mais. O amor de vocês pelo que fazem e o carinho que sempre tiveram comigo me deram o impulso para seguir esta carreira.

Aos meus amigos, por estarem ao meu lado nos momentos bons e ruins, por sempre torcerem pelas minhas conquistas e por todo apoio. A Gabriela, Laura, Leonardo e Louise, não tenho palavras para agradecer a presença de vocês, mesmo de longe, sempre comigo, obrigada por todos os momentos e por me darem forças mesmo quando achava que não tinha. A Daniely por todos os momentos de descontração e desabafos.

Ao meu amigo Anderson, minha dupla da faculdade, amizade que levo para vida, obrigada por sempre acreditar em mim, mesmo quando eu não acreditava. Obrigada por todas as palavras, conselhos e conversas. Que continuemos sempre apoiando um ao outro e torcendo por nosso sucesso.

Aos meus colegas de laboratório, agradeço por toda conversa, companhia, por tornarem os dias mais leves. A Natália, Danielle e Paloma por todo ensinamento e por estarem sempre dispostas a ajudar.

E a todos que contribuíram para que este trabalho acontecesse, muito obrigada!

“Todas as substâncias são venenosas: não há nenhuma que não seja venenosa. A dose certa diferencia um veneno de remédio.”

Paracelsus

Nas últimas décadas, os avanços tecnológicos nas áreas médica, farmacêutica e agrícola, entre outras, têm trazido grandes melhorias na qualidade de vida. Contudo, estes mesmos avanços são responsáveis pela liberação contínua de compostos químicos no ambiente, alcançando níveis e consequências críticas e preocupantes, como é o caso dos herbicidas triclopir, ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D) e o decametilciclopentasiloxano (D5), um composto de produtos de cuidado pessoal. Com o início de pesquisas para entender os compostos químicos utilizando animais, na década de 80 intensificou-se no Brasil, o desenvolvimento de modelos experimentais alternativos para pesquisa, em substituição ao uso de animais de laboratório. Neste contexto, novas ferramentas vêm sendo desenvolvidas, validadas e aplicadas pelos toxicologistas para atestar a segurança de substâncias químicas, porém aplicando o conceito dos 3Rs no uso de animais. Os modelos de cultivo celular *in vitro* em monocamada bidimensional (2D) estão bem estabelecidos há décadas e sua utilização foi se intensificando como método alternativo. Assim, este estudo buscou elucidar os principais eventos envolvidos na toxicidade dos três contaminantes ambientais, utilizando a linhagem celular de C2C12 em modelo 2D. Realizando então a exposição dos mioblastos C2C12 às concentrações de 0,5; 5; 50; 100 e 500 $\mu\text{mol/L}$ de triclopir e D5 e 0,1; 4; 10; 100 e 200 $\mu\text{mol/L}$ de 2,4-D, seguindo as concentrações encontradas no ambiente e extrapolando para estudos de toxicologia, para posterior análise de citotoxicidade, função mitocondrial, produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio e ciclo celular. Triclopir e 2,4-D apresentaram diminuição da metabolização, proliferação celular, morte celular por necrose e mitofaiga, em 48 horas de exposição, enquanto D5 gerou um aumento da metabolização, diminuição da proliferação celular e dissipação do potencial de membrana mitocondrial, morte por necrose e mitofagia. Portanto os herbicidas triclopir e 2,4-D demonstraram citotoxicidade com relação ao metabolismo celular, já D5 efeitos voltados à indução de dano mitocondrial, o que reforça a importância da regulamentação e mais estudos sobre esses compostos.

In recent decades, technological advances in the medical, pharmaceutical, and agricultural fields, among others, have brought significant improvements to quality of life. However, these same advances have also contributed to the continuous release of chemical compounds into the environment, reaching critical and concerning levels and consequences, as exemplified by the herbicides triclopyr, 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D), and decamethylcycllopentasiloxane (D5), a component commonly found in personal care products. With the onset of research aimed at understanding chemical compounds through animal experimentation, the 1980s marked an intensification in Brazil of the development of alternative experimental models to replace the use of laboratory animals. Within this context, new tools have been developed, validated, and applied by toxicologists to assess the safety of chemical substances, while adhering to the principles of the 3Rs in animal use. *In vitro* two-dimensional (2D) monolayer cell culture models have been well established for decades, and their use has intensified as an alternative method. Thus, this study sought to elucidate the main events involved in the toxicity of the three environmental contaminants, using the C2C12 cell line in a 2D model. C2C12 myoblasts were then exposed to concentrations of 0.5, 5, 50, 100, and 500 $\mu\text{mol/L}$ of triclopyr and D5, and 0.1, 4, 10, 100, and 200 $\mu\text{mol/L}$ of 2,4-D, followed by analyses of cytotoxicity, mitochondrial function, production of reactive oxygen and nitrogen species, and cell cycle progression. Triclopyr and 2,4-D induced a decrease in metabolism, cell proliferation and cell death via necrosis and mitophagy after 48 hours of exposure, whereas D5 promoted an increase in metabolism, decrease cell proliferation, and dissipation of mitochondrial membrane potential, as well as cell death via necrosis and mitophagy. Therefore, the herbicides triclopyr and 2,4-D demonstrated cytotoxicity with respect to cellular metabolism, while D5 exerted effects primarily associated with mitochondrial damage, underscoring the importance of regulatory measures and further studies on these compounds.

Figura 1 - linha do tempo dos eventos principais em toxicologia.....	16
Figura 2 - Cultura de células C2C12 em monocamada em diferentes confluências.	18
Figura 3 - Estrutura molecular do decametilciclopentasiloxano	23
Figura 4 - Estrutura molecular do ácido 3,5,6 tricloro2-piridiniloxiacético.....	25
Figura 5 - Estrutura molecular do ácido 2,4-diclorofenoxiacético.....	27
Figura 6 - Atividade das enzimas desidrogenases (%).	57
Figura 7 - Proliferação celular (%).	58
Figura 8 - Nível de ATP (%).	59
Figura 9 - Ciclo celular, % de células analisadas em cada fase	60
Figura 10 - Potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\Psi_m$).	61
Figura 11 - Micrografias do potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\Psi_m$) em 24h de exposição.	62
Figura 12 - Micrografias do potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\Psi_m$) em 48h de exposição.	63
Figura 13 - Produção de ERON (%).	64
Figura 14 - Morte celular por Anexina V/IP - Decametilciclopentasiloxano.....	66
Figura 15 - Morte celular por Anexina V/IP - Triclopir.....	68
Figura 16 - Morte celular por Anexina V/IP - 2,4-D.....	68
Figura 17 - Co-localização de lisossomos e mitocôndrias.....	70
Figura 18 - Micrografia da co-localização de lisossomos e mitocôndrias	70

Tabela 1 - Categorias toxicológicas e suas respectivas cores de classificação para rótulos	21
Tabela 2 - Características e propriedades físicas-químicas do decametilciclopentasiloxano	23
Tabela 3 - Características e propriedades físico-químicas do ácido 3,5,6 tricloro2-piridiniloxiacético	26
Tabela 4 - Características e propriedades físicas—químicas do ácido 2,4-diclorofenoxiacético.....	28
Tabela 5 - Sumarização dos resultados dos experimentos realizados	71

2,4-D	Ácido 2,4-diclorofenoxiacético
a.C.	Antes de Cristo
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATCC	American type culture collection
ATP	Adenosina trifosfato
CCCP	Cianeto de carbonila clorofenilhidrazona
CEUA	Comitê de Ética no Uso de Animais
CONCEA	Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal
CPEs	Contaminantes de preocupação emergente
D4	Octametilciclotetrasiloxano
D5	Decametilciclopentasiloxano
DMEM	Dulbecco's modified eagle medium
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EFSA	Autoridade Europeia para Segurança de Alimentos
ERON	Espécies reativas de oxigênio e nitrogênio
EUA	Estados Unidos América
FBS	Soro bovino fetal
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
GHS	Sistema Globalmente Harmonizado
HFS	Solução hipotônica fluorescente
IA	Ingrediente ativo
IBAMA	Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis
IPA	Isopropilamina
MTT	[3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide]

NAMs	Novas abordagens metodológicas
O	Oxigênio
ONU	Organização das Nações Unidas
PCPs	Produtos de cuidados pessoais
PBS	Tampão fosfato-salino
pH	Potencial hidrogeniônico
Si	Silício
SRB	Sulforodamina B
TBEE	Triclopir butoxietil
TBHP	Terc-Butil Hidroperóxido
TEA	Triclopir trietilamina
TMRM	Tetrametilrodamina metil éster
UNESCO	Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e Cultura
3R's	Reduction, Replacement e Refinement
$\Delta\Psi_m$	Potencial de membrana mitocondrial

CAPÍTULO I - Revisão de literatura

1. INTRODUÇÃO	16
1.1 Relevância dos métodos alternativos em toxicologia.....	16
1.2 Cultivo de células	18
1.3 Contaminantes emergentes	19
1.3.1 Decametilciclopentasiloxano.....	22
1.3.2 Triclopir.....	25
1.3.3 Ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D)	27
1.4 Ensaaios para avaliar a toxicidade.....	29
1.5 Justificativa.....	32

REFERÊNCIAS

2 OBJETIVOS.....	39
2.1 Geral	39
2.2 Específicos.....	39

CAPÍTULO II - Artigo científico

3 INTRODUÇÃO	48
4 MATERIAIS	49
4.1 Cultivo das Células C2C12	50
4.2 Exposição aos Compostos	50
4.3 Reagentes utilizados nos experimentos	51
5 MÉTODOS.....	51
5.1 Metabolização celular com o brometo de 3-(4,5 dimetiltiazol-2il)-2,5 difenil tetrazólio (MTT)	52
5.2 Proliferação Celular.....	52
5.3 Nível de ATP.....	53
5.4 Alterações do Ciclo Celular.....	53
5.5 Potencial de Membrana Mitocondrial	54
5.6 Espécies Reativas de Oxigênio e Nitrogênio.....	54
5.7 Anexina V/IP	55
5.8 Co-localização de lisossomos e mitocôndrias.....	55
5.9 Análise Estatística.....	56

6	RESULTADOS	56
7	DISCUSSÃO.....	72
8	CONCLUSÃO	75
9	AGRADECIMENTOS.....	75
10	DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES	75
11	FINANCIAMENTO	76
REFERÊNCIAS		

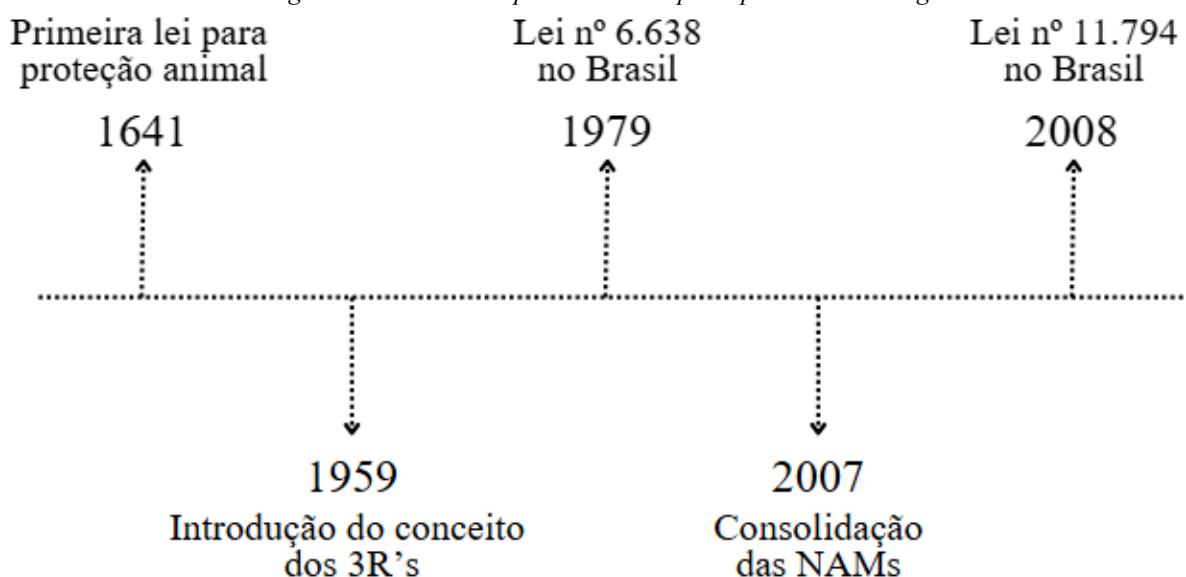
Capítulo I

1. INTRODUÇÃO

1.1 Relevância dos métodos alternativos em toxicologia

A experimentação animal é utilizada para adquirir conhecimento desde a Grécia antiga, com Hipócrates, que ficou conhecido como o “pai da medicina”, Alcméon (500 a.C.) e Aristóteles (384-322 a.C.) que procuravam entender como os órgãos funcionavam comparando diferentes animais (Guimarães; Freire; Menezes, 2016). Nesse período antigo, a religião também impulsionou o pensamento de que os animais eram inferiores aos seres humanos, desprovidos de alma e de menor raciocínio, o que promovia os estudos de dissecação para investigação científica (Miziara *et al.*, 2012).

Figura 1 - linha do tempo dos eventos principais em toxicologia



Fonte: elaborado pelo autor (2025).

Legenda: Primeiro evento da linha do tempo é a criação da primeira lei para proteção animal em experimentação em 1641, em 1959 a introdução do conceito dos 3R's, em 1979 houve a criação Lei nº 6.638 no Brasil sobre experimentação animal, em 2007 houve a consolidação das NAMs e em 2008 a criação da Lei nº 11.794 no Brasil que criava os comitês de ética animais.

Apenas em 1641 surge a primeira lei para proteção animal em Massachusetts, nos Estados Unidos (Figura 1), que foi seguida posteriormente por outros países como a Inglaterra em 1876. Porém, a unificação mundial dos direitos e minimização do sofrimento animal só ocorreu em 1978, quando a Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura (UNESCO) firmaram a *Declaração Universal dos Direitos dos Animais* (UNESCO, 1978).

Em 1959, foi introduzido o conceito dos 3Rs (*reduction, replacement e refinement*) para ética experimental, quando Russel e Burch publicaram o livro “*The Principles of Humane Experimental Technique*”, que indicava a necessidade de redução do uso de animais em experimentação e, quando possível, a substituição dos ensaios *in vivo* por testes *in vitro* sensíveis e informativos que permitem reduzir ou eliminar o sofrimento destes animais. Desta forma, métodos alternativos e testes *in vitro* são métodos ou técnicas que podem substituir ou diminuir o uso de animais na experimentação (Repetto; Repetto, 1995).

No Brasil, na década de 80 intensificou-se o desenvolvimento de modelos experimentais alternativos para diversas áreas de pesquisa, em substituição ao uso de animais de laboratório (ANVISA, 2012). Esse movimento aconteceu principalmente após a criação da lei nº 6.638, em maio de 1979, que visava regulamentar o uso de animais no ensino superior e minimizar o seu sofrimento. A mesma, foi revogada pela implementação da Lei 11.794/2008, conhecida como lei Arouca, que estabeleceu a necessidade da utilização dos 3R's na criação e utilização de animais para fins didáticos (BRASIL, 2008), assim como a criação do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) que é o responsável pelas normas de utilização de animais nas instituições de ensino do país, bem como o Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) (BRASIL, 2008).

Em 2007, foi proposto pela primeira vez, pela Academia Nacional de Ciências dos Estados Unidos, uma abordagem que visasse a utilização dos avanços científicos na biologia e o desenvolvimento de ferramentas para a toxicologia sistêmica, baseado em Novas Abordagens Metodológicas (NAMs) (US National Academy of Science, 2007). A intenção desta proposta era trazer uma nova maneira de estudar toxicologia por meio de modelos *in vitro* e computacionais, sem que fosse necessária a utilização de animais para a experimentação. Posteriormente também surgiu o termo Avaliação do Risco de Próxima Geração, que define uma abordagem para essa avaliação, integrando *in silico*, *in chemico* e *in vitro* (Bernauer, *et. al.*, 2023).

Neste contexto, novas ferramentas vêm sendo desenvolvidas, validadas e aplicadas pelos toxicologistas para atestar a segurança de substâncias químicas, porém, aplicando o conceito dos 3Rs no uso de animais (ESAC, 2008). Desta forma, progressivamente, os métodos alternativos também passaram a ser contemplados na etapa da avaliação dos efeitos toxicológicos e regulamentação de substâncias químicas (ANVISA, 2012). Com isso, culturas de linhagens celulares apresentam-se como uma boa otimização desses métodos (Freudenrich; Shafer, 2020).

REFERÊNCIAS

- Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos. Panorama do Setor de Beleza e Cuidados Pessoais, 2025. Disponível em: https://abi-hpec.org.br/site2019/wp-content/uploads/2025/04/Panorama-do-Setor-de-Beleza-e-Cuidados-Pessoais_12.08.25_Port.pdf. Acesso em: 15 abr. 2025.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Guia para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos. 2 ed. Brasília, 2012. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/04707f804e1c33cea541b7c09d49251/Guia_cosmeticos_grafica_final.pdf?MOD=AJPERES. Acesso em: 10 abr. 2025.
- ANDREI, E. **Compêndio de defensivos agrícolas; guia prático de produtos fitossanitários para uso agrícola**. 5. ed. São Paulo, p. 1620. 1987.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, A. N. d. V. S. T28 – Triclopir. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/agrotoxicos/monografias/monografias-autorizadas/t/4534json-file-1/view> 2022. Acesso em: 10 abr. 2025.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da diretoria colegiada- rdc nº 296, de 29 de julho de 2019. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2019/rdc0296_29_07_2019.pdf. Acesso em: 25 abr. 2025.
- ALAE, M; WANG, De-Gao; GOUIN, T. Cyclic volatile methyl siloxanes in the environment. **Chemosphere**, v. 93, n. 5, p. 709-710, 2012.
- BERNAUER, U. *et al.* SCCS Notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation-12th revision-Final Opinion–SCCS/1647/22-Corrigendum 2. 2023. Disponível em: https://health.ec.europa.eu/publications/sccs-notes-guidance-testing-cosmetic-ingredients-and-their-safety-evaluation-12th-revision_en. Acesso em: 20 abr. 2025.
- BERNAUER U, *et al.* SCCS Opinion on Decamethylcyclopentasiloxane (cyclopentasiloxane, D5) in cosmetic products. 2016. Disponível em: https://health.ec.europa.eu/system/files/2021-08/sccs_o_174_0.pdf. Acesso em: 20 abr. 2025.
- BRADBERRY, S.M., PROUDFOOT, A.T., VALE, J.A. Poisoning due to chlorophenoxy herbicides. **Toxicological reviews**. Rev. 23, 65–73, 2004.
- BRASIL. Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008. Regulamenta o inciso VII do § 1º do art. 225 da Constituição Federal, estabelecendo procedimentos para o uso científico de animais; revoga a Lei nº 6.638, de 8 de maio de 1979; e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, v. 145, n. 196, 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução. Resolução RDC Nº 284, de 21 de maio de 2019. Dispõe sobre a manutenção do ingrediente ativo ácido 2,4 diclorofenoxiacético (2,4-D) em produtos agrotóxicos, no País. **Diário Oficial da União**; Brasília; 2019.
- BRASIL. Portaria GM/MS no 888, de 4 de maio de 2021. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-gm/ms-n-888-de-4-de-maio-de-2021-318461562>. Acesso em: 11 abr. 2025.

- BROOKE, D. *et al.* Environmental Risk Assessment Report: Decamethylcyclopentasiloxane. **Environment Agency of England and Wales**, 2009.
- CAMPOS, S. X.; VIEIRA, E. M.. Estudo da degradação do herbicida ácido 2, 4-diclorofenoxiacético (2, 4-D) por meio da radiação gama do cobalto-60 em solução aquosa contendo ácido húmico. **Química Nova**, v. 25, p. 529-532, 2002.
- CARMICHAEL, N. G. *et al.* Oral and dermal pharmacokinetics of triclopyr in human volunteers. **Human Toxicology**, 8, n. 6, p. 431-437, 1989.
- CAVALLIERI, G. V. *et al.* Análise histopatológica de ratos cronicamente expostos por inalação ao herbicida ácido 2, 4-Diclorofenoxiacético (2, 4-D). **Research, Society and Development**, v. 10, n. 11, e282101119607, 2021.
- CESSNA, A. J.; GROVER, R.; WAITE, D. T. Environmental fate of triclopyr. **Reviews of environmental contamination and toxicology: Continuation of residue reviews**, p. 19-48, 2002.
- DANIELS J. A.. Advances in Environmental Research. **Nova Science Publishers**, New York. v. 28, p. 274, 2013.
- DELGADO, G. C. A questão agrária no Brasil, 1950-2003. In: JACCOUD, L. (Org.). Questão social e políticas sociais no Brasil contemporâneo. Brasília: **Ipea**, p. 51-90, 2005.
- DENIZOT F.; LANG R. Rapid colorimetric Assay for cell growth and survival modifications to the tetrazolium dye procedure giving improved sensitivity and reability. **Journal of immunological methods**, v. 89, p. 271 – 277, 1986.
- DESAI, S. *et al.* Performance of TMRM and Mitotrackers in mitochondrial morphofunctional analysis of primary human skin fibroblasts. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics**, v. 1865, n. 2, p. 149027, 2024.
- DEWIL, R.; APPELS, L.; BAEYENS, J. Energy use of biogas hampered by the presence of siloxanes, **Energy Conversion and Management**, v. 47, n. 13–14, p. 1711-1722, 2006.
- Environmental Protection Agency (EPA). Siloxanes (D3, D4, D5, D6, HMDS): Evaluation of health hazards and proposal of a health-based quality criterion for ambient air. 2014; Environmental Project No. 1531. Disponível em: <https://hero.epa.gov/reference/11831413/>. Acesso em: 20 abr. 2025.
- ESAC, 2008. Statement on the Scientific Validity of In-Vitro Tests for Skin Irritation Testing. Disponível em: <http://ecvam.jrc.it/index.htm>. Acesso em: 20 abr. 2025.
- FAIRBROTHER, A. *et al.* Characterization of ecological risks from environmental releases of decamethylcyclopentasiloxane (D5). **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 34, n. 12, p. 2715-2722, 2015.

FAO. 2024. *Pesticides use and trade – 1990–2022*. FAOSTAT Analytical Briefs, No. 89. Rome.

FAO. 2025. *Agricultural production statistics– 2010–2024*. FAOSTAT Analytical Briefs, No. 121. Rome.

FARASANI A.; DARBRE P. D. Exposure to cyclic volatile methylsiloxanes (CVMS) causes anchorage-independent growth and reduction of BRCA1 in non-transformed human breast epithelial cells. **Journal of Applied Toxicology**, v. 37, n. 4, p. 454-461, 2017.

FARIA, L. J. S.. Avaliação de diferentes sorventes na extração em fase sólida de pesticidas em água. Desenvolvimento e validação de metodologia. 2004. Dissertação (mestrado) - UNICAMP, Campinas, 2004.

FIOCRUZ ENSP. Parecer técnico destaca perigos à saúde por uso de 2,4-D em herbicidas. Rio de Janeiro, 2014. Disponível em: <https://cebes.org.br/site/wp-content/uploads/2014/03/GEA-ANVISA.pdf>. Acesso em: 20 de maio, 2025.

FLIEDNER, A. *et al.* Chemicals of emerging concern in marine specimens of the German Environmental Specimen Bank. **Environmental Sciences Europe**, v. 32, n. 1, p. 36, 2020.

GEISSEN, V. *et al.* Emerging pollutants in the environment: a challenge for water resource management. **International soil and water conservation research**, v. 3, n. 1, p. 57-65, 2015.

GOBAS, F. A. *et al.* Bioaccumulation of decamethylpentacyclosiloxane (D5): A review. **Environmental Toxicology and Chemistry**, 34, n. 12, p. 2703-2714, 2015.

GOVERNMENT OF CANADA. 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) in drinking water: Guideline technical document for public consultation - Canada.ca. 2020. Disponível em: <https://publications.gc.ca/site/eng/9.894129/publication.html>. Acesso em: 12 out. 2025.

GREVE, K.; NIELSEN, E.; LADEFOGED, O. Siloxanes (D3, D4, D5, D6, HMDS): Evaluation of health hazards and proposal of a health-based quality criterion for ambient air. Division of Toxicology and Risk Assessment. National Food Institute, Technical University of Denmark. **The Danish Environmental Protection Agency**. 2014.

GUILHERME, S. *et al.* Genotoxicity evaluation of the herbicide Garlon® and its active ingredient (triclopyr) in fish (*Anguilla anguilla* L.) using the comet assay. **Environmental Toxicology**, 30, n. 9, p. 1073-1081, 2015.

GUIMARÃES, M. V.; FREIRE, J. E. C.; MENEZES, L. M. B.. Utilização de animais em pesquisas: breve revisão da legislação no Brasil. **Revista bioética**, v. 24, p. 217-224, 2016.

HATZIOS, K. K.; HOAGLAND, R. E. Crop safeners for herbicides. **Academic Press**, New York, p. 377. 1988.

HAWKE, T. J. & GARRY, D. J. Myogenic satellite cells Physiology to molecular biology. **Journal of applied physiology**, v. 91, n. 2, p. 534-551, 2001.

HO, M. Y. K.; RECHNITZ, G. A. Em *Immunochemical Assays and Biosensor Technology for the 1990s*; Nakamura, R. M.; Kasahara, Y.; Rechnitz, G. A., eds.; **American Society for Microbiology**: Washington, DC, 1992.

HOWARD, P. H.; MUIR, D. C. Identifying new persistent and bioaccumulative organics among chemicals in commerce II: pharmaceuticals. **Environmental science & technology**, 45, n. 16, p. 6938-6946, 2011.

IBAMA, I. B. d. M. A. Relatórios de comercialização de agrotóxicos. Painéis de informações de agrotóxicos. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/ibama/pt-br/assuntos/quimicos-e-biologicos/agrotoxicos/paineis-de-informacoes-de-agrotoxicos>. Acesso em: 12 set. 2025. Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis. Painéis de informações de agrotóxicos. 2022 . Disponível em: <https://www.gov.br/ibama/pt-br/assuntos/quimicos-e-biologicos/agrotoxicos/paineis-de-informacoes-de-agrotoxicos/paineis-de-informacoes-de-agrotoxicos>. Acesso em: 20 abr. 2025.

JULIANO, C.; MAGRINI, G. A.. Cosmetic ingredients as emerging pollutants of environmental and health concern. A mini-review. **Cosmetics**, v. 4, n. 2, p. 11, 2017.

JUNIOR, O. P. A. *et al.* Revisão Das Propriedades, Usos E Legislação Do Ácido 2,4- Diclorofenoxiacético (2,4-D). **Cad. Pesq.**, São Luís, v. 13, n. 1, p. 60–70, 2002.

KALKAN, H. *et al.* Dysfunctional endocannabinoid CB1 receptor expression and signaling contribute to skeletal muscle cell toxicity induced by simvastatin. **Cell Death & Disease**, v. 14, n. 8, p. 544, 2023.

KEGLEY S, CONLISK E, MOSE M. Marin Municipal Water District. Herbicide Risk Assessment. 2010.

KENNEPOHL, E.; MUNRO, I. C.; BUS, J. S. Phenoxy Herbicides (2,4-D). In: **Hayes' Handbook of pesticide toxicology**, Third Edit ed. [S.l.]: Elsevier Inc., v.2, 2010.

KENT, D. *et al.* Interpretation of data from nonstandard studies: The fate of octamethylcyclotetrasiloxane in a sediment/water microcosm system. **Environmental Toxicology and Water Quality**, 11, n. 2, p. 145-149, 1996.

KIM J-Y.. *et al.* 3D spherical microtissues and microfluidic technology for multi-tissue experiments and analysis. **Journal of Biotechnology**, v. 205, p. 24 – 35, 2015.

KUMARI, K.; SINGH, A.; MARATHE, D.. Cyclic volatile methyl siloxanes (D4, D5, and D6) as the emerging pollutants in environment: environmental distribution, fate, and toxicological assessments. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 31, n. 27, p. 38681-38709, 2024.

LAN S. F.; MROCZKA B. S.; STARLY B. Long-term cultivation of HepG2 liver cells encapsulated in alginate hydrogels: a study of cell viability. morphology and drug metabolism. **Toxicology in Vitro**, v.24, p.1314-1323, 2010.

LASSEN, C. *et al.* Siloxanes-consumption, toxicity and alternatives. **Environmental project**, v. 1031, p. 1-111, 2005.

LEE, D-Y. *et al.* Curcumin ameliorated oxidative stress and inflammation-related muscle disorders in C2C12 myoblast cells. **Antioxidants**, v. 10, n. 3, p. 476, 2021.

LEE, J. *et al.* Effects of Decamethylcyclopentasiloxane on Reproductive Systems in Female Rats. **Toxics**, 11, n. 4, p. 302, 2023.

LEE, M.H. *et al.* Nitric oxide induces apoptosis in mouse C2C12 myoblast cells. **Journal of pharmacological sciences**, v. 97, n. 3, p. 369-376, 2005.

LIGHT, S.; HANSON, B. Herbicide Damage Symptoms on Hemp. 2021.

LILIENBLUM W. *et al.* Alternative methods to safety studies in experimental animals: role in the risk assessment of chemicals under the new European Chemicals Legislation (REACH). **Archives of Toxicology**, v.82, p.211–236, 2008.

LIMA, J. A. M. *et al.* “Modern agriculture” transfers many pesticides to watercourses: a case study of a representative rural catchment of southern Brazil. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 27, n. 10, p. 10581-10598, 2020.

LIMPAMPALONI, F.; STELZER, E. H. K. Three-dimensional cell cultures in toxicology. **Biotechnology and Genetic Engineering Reviews**, v.26, p.129-150, 2009.

LOGAR R. M.; VODOVNIK M. Techniques: The applications of microbes in environmental monitoring. In: A. Méndez-Vilas (Ed.). **Microbiology: Communicating Current Research and Educational Topics and Trends in Applied Microbiology**, vol.2, pp. 577-585, 2007.

LU, Q. *et al.* Monitoring mitophagy via the FRET mechanism: visualizing mitochondria, lysosomes, and autolysosomes in three different sets of fluorescence signals. **Analytical Chemistry**, v. 93, n. 27, p. 9471-9479, 2021.

MACKAY, D. *et al.* Decamethylcyclopentasiloxane (D5) environmental sources, fate, transport, and routes of exposure. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 34, n. 12, p. 2689-2702, 2015.

MARTINS, R. X.. Herbicida ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D): investigação dos efeitos sobre o desenvolvimento, estresse oxidativo e parâmetros hepáticos em embriões e larvas de zebrafish (*Danio rerio*). 2021. Disponível em: https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/123456789/21170?locale=pt_BR. Acesso em: 10 maio de 2025.

MATSUMOTO, C. *et al.* Role of p53 in cisplatin-induced myotube atrophy. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 11, p. 9176, 2023.

MIZIARA, I. D. *et al.* Research ethics in animal models. **Brazilian journal of otorhinolaryngology**, v. 78, p. 128-131, 2012.

MONTAGNER, C. C. *et al.* Ten years-snapshot of the occurrence of emerging contaminants in drinking, surface and ground waters and wastewaters from São Paulo State, Brazil. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 30, n. 3, p. 614-632, 2019.

MPAYIPHELI, N. *et al.* Paraben residues in wastewater and surface water: a case study of KwaZulu Natal and Gauteng provinces (South Africa) during the COVID-19 pandemic. **Frontiers in Environmental Science**, v. 12, p. 1418375, 2024.

NEWTON, M. *et al.* Deposition and dissipation of three herbicides in foliage, litter, and soil of brushfields of southwest Oregon. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 38, n. 2, p. 574-583, 1990.

OPARKA M. *et al.* Quantifying ROS levels using CM-H2DCFDA and HyPer. **Methods**. v. 109, p. 3-11, 2016.

PAMPALONI F.; REYNAUD E. G.; STELZER E. H. K. The third dimension bridges the gap between cell culture and live tissue. **Nature reviews Molecular Cell Biology**, v.8, p.839-845, 2007. PAPAZISIS K. T. *et al.* Optimization of the sulforhodamine B colorimetric assay. **Journal of Immunological Methods**, 208(2):151-8, 1997.

PEREIRA, L. C. *et al.* A perspective on the potential risks of emerging contaminants to human and environmental health. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 22, n. 18, p. 13800-13823, 2015.

PERES, F.; MOREIRA, J. C. O desafio interdisciplinar da avaliação da exposição humana a agrotóxicos. In: PERES, F.; MOREIRA, J, C. **É veneno ou é remédio? Agrotóxicos, saúde e ambiente**. Rio de Janeiro: Fiocruz, p. 347-366. 2003

POYNTON, H. C.; ROBINSON, W. E. Contaminants of emerging concern, with an emphasis on nanomaterials and pharmaceuticals. In: **Green chemistry**. Elsevier, p. 291-315. 2018

PRADO, A. G. S. VIEIRA, E. M. Adsorção de íons metálicos bivalentes em Argila Bentonita. **Anais da Associação Brasileira de Química**., v. 47, p. 239-242. 1998

PERKINS E. J. *et al.* Building and Applying Quantitative Adverse Outcome Pathway Models for Chemical Hazard and Risk Assessment. **Environmental toxicology and chemistry**, v. 38, n. 9, p. 1850-1865, 2019.

RASI, S.; LEHTINEN, J.; RINTALA, J. Determination of organic silicon compounds in biogas from wastewater treatments plants , land fills , and co-digestion plants. **Renewable Energy**, v. 35, n. 12, p. 2666–2673, 2010.

REDDY, T. P.; *et al.* Toxicity of neurons treated with herbicides and neuroprotection by mitochondria-targeted antioxidant SS31. **International journal of environmental research and public health**, v. 8, n. 1, p. 203-221, 2011.

REPETTO G.; REPETTO M. Toxicologia Avanzada. Capítulo 2: Métodos Alternativos: estudios toxicológicos *in vitro*. Madrid: Ediciones Días de Santos, p. 37 – 45. 1995

RIZZI, J. S.; SELOTO, D. G.; PEREIRA, L. C. Mitochondrial injury induced by triclopyr in the rat liver. **Drug and Chemical Toxicology**, p. 1-12, 2024.

RODRIGUES, E. T. *et al.* The environmental condition of na estuarine ecosystem disturbed by pesticides. **Environmental Science and Pollution Research**. v. 26, p. 24075-24087, 2019.

ROGERO, S. O. *et al.* Teste in vitro de citotoxicidade: estudo comparativo entre duas metodologias. **Materials Research**, v. 6, p. 317-320, 2003.

RUSSELL W. M. S. B.; BURCH, R. L. The principles of humane experimental technique. **Special ed. South Mimms, Potters Bar, Herts, England: Universities Federation for Animal Welfare**, v. 165, 1959.

SAHLIN S.; ÅGERSTRAND M. Decamethylcyclopentasiloxane (D5). EQS data overview. **The Department of Environmental Science and Analytical Chemistry (ACES)**. Stockholm University. Stockholm; 2018.

SAMAE, S. M.; *et al.* Efficacy of the hatching event in assessing the embryo toxicity of the nano-sized TiO₂ particles in zebrafish: a comparison between two different classes of hatching-derived variables. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 116, p. 121-128, 2015.

SEALE, P.; RUDNICKI, M. A. A new look at the origin, function, and ‘stem-cell’ status of muscle satellite cells. **Developmental biology**, v. 218, n. 2, p. 115-124, 2000.

SENSEMAN, S. A.; ARMBRUST, K. Herbicide handbook. 9th ed ed. Lawrence, KS: **Weed Science Society Of America**, 2007.

SILVA, A. A. da. *et al.* Herbicidas: classificação e mecanismo de ação. **Tópicos em manejo de plantas daninhas**. Viçosa, MG: **Universidade Federal de Viçosa**, v. 2, p. 58-117, 2007.

SKEHAN P. *et al.* New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drug screening. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 82, n. 13, p. 1107-1112, 1990.

SOARES NETO, J. R.. Efeitos histopatológicos e histoquímicos do herbicida ácido 2,4-diclorofenoxiacético no fígado de peixes-zebra Danio rerio adultos. 2022. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e do Desenvolvimento). Programa de pós graduação em Biologia Celular e do Desenvolvimento, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2022.

SOUSA, J. V. *et al.* Effects of octamethylcyclotetrasiloxane (OMCTS) on freshwater and marine organisms. **Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal**, v. 14, n. 10, p. 1639-1647, 1995.

STARLING, M. C. V. M.; AMORIM, C. C.; LEÃO, M. M. D. Occurrence, control and fate of contaminants of emerging concern in environmental compartments in Brazil. **Journal of hazardous materials**, v. 372, p. 17-36, 2019.

STEPHENSON, G. R.; FERRIS, I. G.; HOLLAND, P. T.; NORDBERG, M. Glossary of terms relating to pesticides (IUPAC Recommendations 2006). **Pure and Applied Chemistry**, v. 78, n. 11, p. 2075-2154, 2006.

- SUVARCHALA, G.; PHILIP, G. H. Toxicity of 3,5,6-trichloro-2-pyridinol tested at multiple stages of zebrafish (*Danio rerio*) development. **Environmental Science and Pollution Research**, 23, n. 15, p. 15515-15523, 2016.
- SZETO, S. Y. Determination of kinetics of hydrolysis by high-pressure liquid chromatography: Application to hydrolysis of the ethylene glycol butyl ether ester of triclopyr. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 41, n. 7, p. 1118-1121, 1993.
- TAHERAN, M. *et al.* Emerging contaminants: here today, there tomorrow!. **Environmental nanotechnology, monitoring & management**, v. 10, p. 122-126, 2018.
- TIMCHALK, C.; FINCO, D. R.; QUAST, J. F. Evaluation of Renal Function in Rhesus Monkeys and Comparison to Beagle Dogs Following Oral Administration of the Organic Acid Triclopyr (3,5,6-Trichloro-2-pyridinyloxyacetic Acid). **Fundamental and Applied Toxicology**, 36, n. 1, p. 47-53, 1997.
- USEPA. Triclopyr, Triclopyr Butoxyethyl Ester, and Triclopyr Salts. Human Health Draft Risk Assessment to Support Registration Review. DP Code D451808. US EPA. Washington, DC, 2019. Disponível em: <https://downloads.regulations.gov/EPA-HQ-OPP-2014-0576-0025/content.pdf>. Acesso em: 10 de maio, 2025.
- US National Academy of Science. Toxicity testing in the 21st century: a vision and a strategy. Washington, DC: The National Academies Press; 2007
- VAN EGMOND, R. *et al.* Monitoring and modelling of siloxanes in a sewage treatment plant in the UK. **Chemosphere**, v. 93, n. 5, p. 757-765, 2013.
- VAN MEERLOO J.; KASPERS G. J. L.; CLOOS J. Cell Sensitivity Assays: The MTT Assay, In: **Cancer cell culture: methods and protocols**. Totowa, NJ: Humana press, 2011. p. 237-245.
- VENKITARAMAN, A. R. Functions of BRCA1 and BRCA2 in the biological response to DNA damage. **Journal of cell science**, v. 114, n. 20, p. 3591-3598, 2001.
- VICHAIR V; KIRTIKARA K. Sulforhodamine B colorimetric assay for cytotoxicity screening. **Nature Protocols**, 1, 1112-6, 2006.
- VIEIRA, R. J. E. F.; GASQUES, J. G. Agricultura, transformação produtiva e sustentabilidade. Brasília: **Ipea**. p. 143-163, 2016.
- WANG, D. G. *et al.* Review of recent advances in research on the toxicity, detection, occurrence and fate of cyclic volatile methyl siloxanes in the environment. **Chemosphere**, 93, n. 5, p. 711-725, 2013.
- WANG Z. Regulation of Cell Cycle Progression by Growth Factor-Induced Cell Signaling. *Cells*. 10(12):3327, 2021. doi: 10.3390/cells10123327.
- WARKENTIN, K. M. Oxygen, gills, and embryo behavior: mechanisms of adaptive plasticity in hatching. **Comparative biochemistry and physiology part A: Molecular & Integrative physiology**, v. 148, n. 4, p. 720-731, 2007.

WATERS. Determination of Acidic Herbicides in Water Using Liquid Chromatography-Tandem Quadrupole Mass Spectrometry. Waters. 2018. Disponível em: https://www.waters.com/content/dam/waters/en/library/posters/2023/2023_nacrw_shah_acidicherbicides.pdf. Acesso em: 05 nov. 2025.

WILKINSON, J. *et al.* Occurrence, fate and transformation of emerging contaminants in water: An overarching review of the field. **Environmental Pollution**, v. 231, p. 954-970, 2017.

WOODWARD, A. W.; BARTEL, B. Auxin: regulation, action, and interaction. **Annals of Botany, Exeter**, v. 95, n. 5, p.707-735, 2005.

XUE, X.; JIA, H.; XUE, J. Bioaccumulation of Methyl Siloxanes in Common Carp (*Cyprinus carpio*) and in an Estuarine Food Web in Northeastern China. **Archives of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 76, n. 3, p. 496-507, 2019.

YAFFE, D.; SAXEL, O. R. A. Serial passaging and differentiation of myogenic cells isolated from dystrophic mouse muscle. **Nature**, v. 270, n. 5639, p. 725-727, 1977.

YAMADA Y. *et al.* Mitochondrial Delivery of an Anticancer Drug Via Systemic Administration Using a Mitochondrial Delivery 76 Manuscript System That Inhibits the Growth of Drug-Resistant Cancer Engrafted on Mice. *J Pharm Sci.* Aug;109(8), 2493-2500, 2020.

YOSHIDA, N. *et al.* Cell heterogeneity upon myogenic differentiation: down-regulation of MyoD and Myf-5 generates ‘reserve cells’. **Journal of cell science**, v. 111, n. 6, p. 769-779, 1998.

ZHANG, L. *et al.* Unraveling the distribution characteristic of cyclic volatile methylsiloxanes in various environmental media of a wastewater treatment plant. **Science of the Total Environment**, v. 912, p. 169106, 2024.