

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora, o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 05/03/2025.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E TECNOLÓGICAS
CÂMPUS DE DRACENA**

Camila Araújo Miranda
Zootecnista

**PROTEÇÃO DA TETRAHIDROCURCUMINA E VITAMINA C
SOBRE A TOXICIDADE DA IVERMECTINA EM CÉLULAS
HEPG2 E EFEITOS TÓXICOS DA AMETRINA E
CLOMAZONA EM EMBRIÕES DE ZEBRAFISH**

Dracena
2024

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E TECNOLÓGICAS
CÂMPUS DE DRACENA

Camila Araújo Miranda
Zootecnista

PROTEÇÃO DA TETRAHIDROCURCUMINA E VITAMINA C
SOBRE A TOXICIDADE DA IVERMECTINA EM CÉLULAS
HEPG2 E EFEITOS TÓXICOS DA AMETRINA E
CLOMAZONA EM EMBRIÕES DE ZEBRAFISH

Dissertação apresentada à Faculdade de
Ciências Agrárias e Tecnológicas - Unesp,
Câmpus de Dracena como parte das
exigências para obtenção do título de
Mestre em Ciência e Tecnologia Animal.

Orientador: Prof. Dr. Fábio Erminio Mingatto
Coorientadora: Profa. Dra. Danielle Palma de Oliveira

Dracena
2024

FICHA CATALOGRÁFICA
Desenvolvida pela Seção Técnica de Biblioteca e Documentação
Campus de Dracena

M672p

Miranda, Camila Araújo

Proteção da tetrahidrocurcumina e vitamina c sobre a toxicidade da ivermectina em células HepG2 e efeitos tóxicos da ametrina e clomazona em embriões de zebrafish / Camila Araújo Miranda. -- Dracena: [s.n.], 2024.

109 f. : il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências Agrárias e Tecnológicas, Dracena. Área do conhecimento: Produção Animal, 2024.

Orientador: Fábio Erminio Mingatto

Coorientadora: Danielle Palma de Oliveira

1. Toxicologia. 2. Zebrafish. 3. Células hepáticas. 4. Antiparasitários. 5. Herbicidas. I. Título.

Bibliotecário Fábio S. Rosas
CRB 8/6665

IMPACTO ESPERADO NA SOCIEDADE

A interação entre praguicidas e organismos não alvos permanece parcialmente compreendida, assim como as discrepâncias entre as ações dos herbicidas isolados e combinados. Consequentemente, a utilização de novas abordagens metodológicas é crucial para garantir maior segurança e permitir avaliação de riscos associados a esses produtos.

EXPECTED IMPACT ON SOCIETY

The interaction between pesticides and non-target organisms remains partially understood, as well as the discrepancies between the actions of individual herbicides and their combinations. Therefore, the use of novel methodological approaches is crucial to ensure greater safety and enable risk assessment associated with these products.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: **PROTEÇÃO DA TETRAHIDROCURCUMINA E VITAMINA C SOBRE A TOXICIDADE DA IVERMECTINA EM CÉLULAS HEPG2 E EFEITOS TÓXICOS DA AMETRINA E CLOMAZONA EM EMBRIÕES DE ZEBRAFISH**

AUTORA: CAMILA ARAÚJO MIRANDA

ORIENTADOR: FÁBIO ERMINIO MINGATTO

COORIENTADORA: DANIELLE PALMA DE OLIVEIRA

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em Ciências , pela Comissão Examinadora:

Documento assinado digitalmente
 **FABIO ERMINIO MINGATTO**
Data: 15/04/2024 08:34:33-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Prof. Titular **FÁBIO ERMINIO MINGATTO** (Participação Presencial)
Departamento de Produção Animal / Faculdade de Ciências Agrárias e Tecnológicas - FCAT - Unesp - Câmpus de Dracena

Documento assinado digitalmente
 **JAQUELINE DALBELLO BILLER**
Data: 11/04/2024 09:41:30-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Profa. Dra. **JAQUELINE DALBELLO BILLER** (Participação Presencial)
Departamento de Produção Animal / Faculdade de Ciências Agrárias e Tecnológicas - FCAT - Unesp - Câmpus de Dracena

Documento assinado digitalmente
 **LILIAN CRISTINA PEREIRA**
Data: 10/04/2024 10:21:53-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Profa. Dra. **LÍLIAN CRISTINA PEREIRA** (Participação Virtual)
Depto. de Bioprocessamento e Tecnologia / Faculdade de Ciências Agrônômicas - Unesp - Câmpus de Botucatu

Dracena, 05 de março de 2024

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

Camila Araújo Miranda, nascida em 19 de março de 1998, na cidade de Dracena. Possui graduação em Zootecnia pela Faculdade de Ciências Agrárias e Tecnológicas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Dracena. Participou das atividades do Laboratório de Bioquímica Metabólica e Toxicológica (LaBMeT) entre janeiro de 2018 e setembro de 2023 sob a orientação do Prof. Dr. Fábio Erminio Mingatto. Durante a graduação foi bolsista PIBIC nos períodos de 09/2018-08/2019 e 09/2020-02/2021, além de ser bolsista de iniciação científica pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) nos períodos de 09/2019-08/2020 e 03/2021-11/2021. Em março de 2022 iniciou o mestrado no Programa Interunidades de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia Animal, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Câmpus de Dracena e Câmpus de Ilha Solteira. Foi bolsista da Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) no período de 03/2022-07/2023 e bolsista FAPESP no período de 08/2023-02/2024.

Dedico a Deus,
Tudo seja para honra e glória do Seu nome.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço a Deus por ser quem me sustenta, que toda honra seja dada a Ele pois em todas as etapas pude sentir Sua presença!

À minha família, em especial minha mãe Alessandra, minha irmã Tamires, meu sobrinho Arthur, minha tia Vânia, minha avó Anita e meu namorado Felipe por estarem ao meu lado em todos os momentos. O apoio e as palavras de conforto foram fundamentais para eu finalizar e conquistar mais esta etapa da minha vida acadêmica. Através da vida de vocês eu vejo o cuidado de Deus comigo!

Ao Prof. Dr. Fábio Erminio Mingatto por todo empenho em me orientar, você é uma referência de pesquisador e agradeço por toda paciência, compreensão e dedicação ao longo desse tempo!

Aos técnicos de laboratório da Faculdade de Ciências Agrárias e Tecnológicas, Andréia, Edison, Heloisa e João Milton pelo auxílio ao longo das análises.

Ao laboratório TOXICAM - Núcleo de Avaliação do Impacto Ambiental sobre a Saúde Humana, em especial à Profa. Dra. Lílian Cristina Pereira e suas orientandas Paloma Vitoria Lima Peixoto, Cristina Viriato, Luiza Aggio por toda ajuda no desenvolvimento das análises com zebrafish. Vocês fizeram diferença no tempo que estive em Botucatu, obrigada por todo conhecimento compartilhado e paciência para me auxiliar.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo auxílio financeiro para o desenvolvimento do presente trabalho (Processo 2022/05645-9) e pela bolsa de mestrado concedida (Processo 2022/14467-7).

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

“Não fui eu que ordenei a você? Seja forte e corajoso! Não se apavore nem desanime, pois o Senhor, o seu Deus, estará com você por onde você andar” – Josué 1:9

CERTIFICADO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"



Comissão de Ética no Uso de Animais

Criada pela Portaria DFM nº 611 de 13/12/2012

CERTIFICADO Nº 1437/2023 – CEUA

Certificamos que o projeto intitulado: **"USO DE ABORDAGENS ÔMICAS (PROTEÔMICA E METABOLÔMICA) PARA ELUCIDAÇÃO DO SINERGISMO OU ANTAGONISMO NA TOXICIDADE DA AMETRINA E DA CLOMAZONA EM ZEBRAFISH"** – conduzido pela Pesquisadora: **Camila Araújo Miranda** – Orientador: Prof. Fábio Erminio Mingatto – Colaboradores: Profa. Lilian Cristina Pereira e Paloma Vitoria Lima Peixoto, registrado com o nº **1437/2023**, que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica, encontra-se de acordo com os preceitos da Lei n. 11.794, de 08 de outubro de 2008, do Decreto n. 6.899, de 15 de julho de 2009, com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi APROVADO pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina de Botucatu, em reunião ordinária de 29 de agosto de 2023.

Finalidade	() Ensino (X) Pesquisa Científica
Vigência da Autorização	28/08/2025
Espécie/Linhagem/Raça	Zebrafish
Nº Total de animais	18
Idade/Peso	Não se Aplica
Sexo	(06) Fêmeas (12) Machos

Profa. Associada Bertha Furlan Polegato
Presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais
Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Sara Rosa Stanley Sampaio
Secretária da Comissão de Ética no Uso de Animais
Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

The research project registered by the number 1437/2023 is in agreement with the Ethical Principles for Animal Research established by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA) and was approved by the Committee on Ethics in the Use of Animals of Botucatu Medical School – Sao Paulo State University (UNESP) on 29/August/2023.

RESUMO

Os praguicidas são compostos utilizados para prevenir, controlar ou reduzir a presença de pragas em culturas agrícolas ou em animais e o objetivo de cada composto é descrito na nomenclatura, podendo ser inseticidas (insetos), fungicidas (fungos), herbicidas (ervas daninhas), bactericidas (bactérias), nematicidas (nematóides) e outros. Estudos toxicológicos de efeitos de praguicidas em organismos não alvos são importantes, considerando que humanos e animais são susceptíveis ao contato direto ou indireto com resíduos após utilização. A ivermectina (IVM) é um parasiticida utilizado para o controle de endo e ectoparasitas em animais pets e de produção. Sua alta eficiência e fácil acesso faz com que este seja um dos produtos mais utilizados na medicina veterinária. No presente estudo foi avaliada a capacidade da tetrahidrocurcumina (THC) e da vitamina C de amenizarem os danos citotóxicos gerados pela IVM em células HepG2, considerando que são dois antioxidantes conhecidos na literatura científica e que o estresse oxidativo parece estar relacionado à indução da morte celular causada pela IVM, pois em uma etapa anterior observamos citotoxicidade e aumento na produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ERON) causados pela substância. Foram determinadas as concentrações de glutatona reduzida e oxidada e estado oxidativo dos nucleotídeos de piridina em células expostas às concentrações de 5; 7,5; 10 e 25 μM de IVM e a proteção de 50 μM de THC e vitamina C em relação à atividade metabólica e produção de ERON pelas células. Um outro estudo foi realizado envolvendo dois herbicidas: ametrina (AMT) e clomazona (CLZ), os quais são amplamente utilizados para o controle de ervas daninhas em diversas plantações e se destacam principalmente pelo uso em canaviais. Ambos são potenciais poluidores ecológicos devido à alta solubilidade em água e a lixiviação causada pela chuva ou irrigação tornam os ambientes aquáticos os mais afetados pela sua bioacumulação. Devido à importância no entendimento de como os organismos aquáticos reagem à exposição à AMT e CLZ, isolados ou combinados, foram realizados ensaios experimentais utilizando embriões e larvas de zebrafish (*Danio rerio*) para elucidação dos efeitos subletais após a exposição por 96 ou 144 horas pós fecundação. Foram determinados parâmetros relacionados ao desenvolvimento embrionário, quantificação das enzimas acetilcolinesterase, fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase para entendimento dos danos gerados após a exposição a diferentes concentrações de AMT (0,1; 3,7; 6; 20 e 60 $\mu\text{g/L}$), CLZ (0,1; 6; 20; 36 e 167 $\mu\text{g/L}$) e da mistura das duas substâncias (0,1+0,1; 6+36 e 3,7+167 $\mu\text{g/L}$). Assim, no presente trabalho são apresentadas informações relevantes sobre os mecanismos de toxicidade dos praguicidas IVM, AMT e CLZ, utilizando modelos *in vivo* e *in vitro* e, ainda, identificadas substâncias que podem amenizar os danos gerados pela IVM, servindo como possível tratamento em casos de intoxicação.

Palavras-chave: Toxicologia. Zebrafish. Células hepáticas. Antiparasitários. Herbicidas.

ABSTRACT

Pesticides are compounds used to prevent, control, or reduce the presence of pests in agricultural crops or animals, and the objective of each compound is described in its nomenclature, which can include insecticides (insects), fungicides (fungi), herbicides (weeds), bactericides (bacteria), nematicides (nematodes), and others. Toxicological studies on the effects of pesticides on non-target organisms are important, considering that humans and animals are susceptible to direct or indirect contact with residues after use. Ivermectin (IVM) is a parasiticide used to control endo- and ectoparasites in pets and production animals. Its high efficiency and easy accessibility make it one of the most widely used products in veterinary medicine. The present study evaluated the ability of tetrahydrocurcumin (THC) and vitamin C to mitigate cytotoxic damage caused by IVM in HepG2 cells, considering that they are two antioxidants known in the scientific literature and that oxidative stress appears to be related to the induction of cell death caused by IVM, as cytotoxicity and increased production of reactive oxygen and nitrogen species (RONS) caused by the substance were observed in a previous stage. The concentrations of reduced and oxidized glutathione and the oxidative state of pyridine nucleotides in cells exposed to concentrations of 5, 7.5, 10, and 25 μM of IVM were determined, as well as the protection of 50 μM of THC and vitamin C regarding the metabolic activity and production of RONS by the cells. Another study was conducted involving two herbicides: ametryn (AMT) and clomazone (CLZ), which are widely used to control weeds in various crops, especially in sugarcane fields. Both are potential ecological pollutants due to their high solubility in water, and leaching caused by rain or irrigation makes aquatic environments the most affected by their bioaccumulation. Due to the importance of understanding how aquatic organisms react to exposure to AMT and CLZ, alone or in combination, experimental assays were performed using zebrafish (*Danio rerio*) embryos and larvae to elucidate sublethal effects after exposure for 96 or 144 hours post-fertilization. Parameters related to embryonic development, quantification of the enzymes acetylcholinesterase, alkaline phosphatase, aspartate aminotransferase, and alanine aminotransferase were determined to understand the damage generated after exposure to different concentrations of AMT (0.1; 3.7; 6; 20; and 60 $\mu\text{g/L}$), CLZ (0.1; 6; 20; 36; and 167 $\mu\text{g/L}$), and the mixture of the two substances (0.1+0.1; 6+36 and 3.7+167 $\mu\text{g/L}$). Thus, this study provides relevant information on the toxicity mechanisms of the pesticides IVM, AMT, and CLZ, using in vivo and in vitro models, and also identifies substances that may mitigate the damage caused by IVM, serving as a possible treatment in cases of intoxication.

Keywords: Toxicology. Zebrafish. Liver cells. Antiparasitic agents. Herbicides.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Imagem microscópica das células HepG2.....	35
Figura 2 - Esquema do sistema antioxidante enzimático.....	37
Figura 3 - Zebrafish.....	41
Figura 4 - Esquema representativo do cultivo celular.....	59
Figura 5 - Esquema representativo da determinação de GSH e GSSG.....	60
Figura 6 - Esquema representativo da determinação do estado redox de NAD(P)H.....	61
Figura 7 - Esquema representativo da avaliação do efeito da THC e da vitamina C sobre a atividade metabólica das células HepG2.....	62
Figura 8 - Esquema representativo da avaliação do efeito da THC e da vitamina C sobre a produção de ERON nas células HepG2.....	63
Figura 9 - Razão entre as concentrações de GSH e GSSG (GSH/GSSG) nas células HepG2 após exposição a diferentes concentrações de ivermectina.....	64
Figura 10 - Estado oxidativo de NAD(P)H nas células HepG2 após exposição a diferentes concentrações de ivermectina.....	65
Figura 11 - Efeito protetor da THC e vitamina C na atividade metabólica das células HepG2 após exposição a diferentes concentrações de ivermectina.....	66
Figura 12 - Efeito protetor da THC e vitamina C no acúmulo de ERON das células HepG2 após exposição a diferentes concentrações de ivermectina.....	67
Figura 13 - Esquema representativo da manutenção dos peixes adultos.....	79
Figura 14 - Esquema representativo do FET test.....	80
Figura 15 - Esquema representativo da determinação da atividade da AChE.....	81
Figura 16 - Esquema representativo dos biomarcadores hepáticos.....	82
Figura 17 - Desenvolvimento de embriões de zebrafish após exposição a diferentes concentrações de ametrina, clomazona ou mistura.....	83
Figura 18 - Análise comparativa do desenvolvimento de embriões de zebrafish após exposição a diferentes concentrações de ametrina ou clomazona e da mistura dos dois herbicidas.....	84
Figura 19 - Inflação da bexiga natatória de embriões de zebrafish após exposição a diferentes concentrações de ametrina (0,1 a 60 µg/L), clomazona (0,1 a 167 µg/L) ou da mistura dos herbicidas (0,1-0,1, 6-36, 3,7-167 µg/L).....	85
Figura 20 - Análise comparativa da inflação da bexiga natatória de embriões de zebrafish após exposição a diferentes concentrações de ametrina ou clomazona e da mistura dos dois herbicidas.....	86
Figura 21 - Microfotografia com inflação da bexiga natatória no controle.....	87
Figura 22 - Microfotografia com ausência da bexiga natatória inflada nas larvas expostas a ametrina.....	88
Figura 23 - Microfotografia com ausência da bexiga natatória inflada nas larvas expostas a clomazona 36 e 167 µg/L.....	89
Figura 24 - Formação de edema de pericárdio em embriões de zebrafish após exposição a diferentes concentrações de ametrina (0,1 a 60 µg/L), clomazona (0,1 a 167 µg/L) ou mistura dos herbicidas (0,1-0,1, 6-36, 3,7-167 µg/L).....	90
Figura 25 - Análise comparativa da formação de edema de pericárdio em embriões de zebrafish após exposição a diferentes concentrações de ametrina ou clomazona e da mistura dos dois herbicidas.....	91
Figura 26 - Formação de edema de saco vitelínico em embriões de zebrafish após exposição a diferentes concentrações de ametrina (0,1 a 60 µg/L), clomazona (0,1 a 167 µg/L) ou mistura dos herbicidas (0,1-0,1, 6-36, 3,7-167 µg/L).....	92

Figura 27 - Análise comparativa da formação de edema de saco vitelínico em embriões de zebrafish após exposição a diferentes concentrações de ametrina ou clomazona e da mistura dos dois herbicidas.....	93
Figura 28 - Atividade da acetilcolinesterase (AChE) em larvas de zebrafish após exposição a diferentes concentrações de ametrina (0,1 a 60 µg/L), clomazona (0,1 a 167 µg/L) ou mistura dos herbicidas (0,1-0,1, 6-36, 3,7-167 µg/L).....	94
Figura 29 - Análise comparativa da atividade da acetilcolinesterase em larvas de zebrafish após exposição a diferentes concentrações de ametrina ou clomazona e da mistura dos dois herbicidas.....	95
Figura 30 - Atividade da aspartato aminotransferase (AST) em larvas de zebrafish após exposição a diferentes concentrações de ametrina (0,1 a 60 µg/L), clomazona (0,1 a 167 µg/L) ou mistura dos herbicidas (0,1-0,1, 6-36, 3,7-167 µg/L).....	96
Figura 31 - Análise comparativa da atividade da alanina aminotransferase (AST) em larvas de zebrafish após exposição a diferentes concentrações de ametrina ou clomazona e da mistura dos dois herbicidas.....	97
Figura 32 - Atividade da alanina aminotransferase (ALT) em larvas de zebrafish após exposição a diferentes concentrações de ametrina (0,1 a 60 µg/L), clomazona (0,1 a 167 µg/L) ou mistura dos herbicidas (0,1-0,1, 6-36, 3,7-167 µg/L).....	98
Figura 33 - Análise comparativa da atividade da alanina aminotransferase (ALT) em larvas de zebrafish após exposição a diferentes concentrações de ametrina ou clomazona e da mistura dos dois herbicidas.....	99
Figura 34 - Atividade da fosfatase alcalina (ALP) em larvas de zebrafish após exposição a diferentes concentrações de ametrina (0,1 a 60 µg/L), clomazona (0,1 a 167 µg/L) ou mistura dos herbicidas (0,1-0,1, 6-36, 3,7-167 µg/L).....	100
Figura 35 - Análise comparativa da atividade da fosfatase alcalina (ALP) em larvas de zebrafish após exposição a diferentes concentrações de ametrina ou clomazona e da mistura dos dois herbicidas.....	101

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Propriedades da curcumina e tetrahydrocurcumina.....	38
Tabela 2 - Revisão de literatura sobre a quantificação de ametrina e clomazona.....	77

SUMÁRIO

Capítulo 1: Considerações gerais	18
1.1 INTRODUÇÃO	19
1.2 OBJETIVO	22
1.2.1 Objetivo Geral.....	22
1.2.2 Objetivos Específicos.....	22
1.3 REVISÃO DE LITERATURA	23
1.3.1 Praguicidas.....	23
1.3.1.1 Ivermectina.....	24
1.3.1.2 Ametrina.....	27
1.3.1.3 Clomazona.....	29
1.3.2 Toxicologia.....	30
1.3.3 Toxicidade em organismos não alvos.....	31
1.3.4 Generalidades sobre o fígado.....	33
1.3.5 Uso de células HepG2.....	34
1.3.6 Estresse oxidativo e estado redox.....	36
1.3.7 Tetrahidrocurcumina.....	38
1.3.8 Vitamina C.....	39
1.3.9 Uso do zebrafish em estudos toxicológicos.....	40
1.4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
Capítulo 2: Avaliação do possível efeito protetor da tetrahidrocurcumina e da vitamina C nos danos oxidativos induzidos pela ivermectina em células HepG2	56
2.1 INTRODUÇÃO	57
2.2 MATERIAL E MÉTODOS	58
2.2.1 Reagentes.....	58
2.2.2 Cultura das células HepG2.....	58
2.2.3 Parâmetros associados ao estresse oxidativo.....	59
2.2.3.1 Determinação das concentrações de GSH e GSSG.....	59
2.2.3.2 Avaliação do estado redox dos nucleotídeos de piridina (NAD(P)H).....	60
2.2.4 Potencial atividade protetora da tetrahidrocurcumina e da vitamina C contra os efeitos da IVM.....	61
2.2.4.1 Efeito sobre a atividade metabólica.....	61
2.2.4.2 Efeito sobre a produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ERON).....	62
2.2.5 Análise estatística.....	63
2.3 RESULTADOS	63
2.3.1 Concentrações de GSH e GSSG.....	63
2.3.2 Estado redox dos nucleotídeos de piridina (NAD(P)H).....	64
2.3.3 Atividade metabólica das células.....	65
2.3.4 Produção de Espécies Reativas de Oxigênio e Nitrogênio (ERON).....	66
2.4 DISCUSSÃO	67
2.5 CONCLUSÃO	70
2.6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70
Capítulo 3: Toxicidade da ametrina e da clomazona, isoladas ou combinadas, em zebrafish	74
3.1 INTRODUÇÃO	76
3.2 MATERIAL E MÉTODOS	78
3.2.1 Reagentes.....	78
3.2.2 Manutenção dos Peixes.....	79
3.2.3 Teste de toxicidade aguda nos estágios embrio-larvais de zebrafish.....	80
3.2.4 Ensaio da atividade da acetilcolinesterase (AChE).....	80
3.2.5 Biomarcadores de hepatotoxicidade.....	81
3.2.6 Análise estatística.....	82
3.3 RESULTADO	82

3.3.1 Teste de toxicidade aguda.....	82
3.3.1.1 Desenvolvimento.....	82
3.3.1.2 Bexiga inflada.....	84
3.3.1.3 Edema de pericárdio.....	90
3.3.1.4 Edema de saco vitelínico.....	92
3.3.2 Ensaio da atividade da acetilcolinesterase (AChE).....	94
3.3.3 Biomarcadores de hepatotoxicidade.....	96
3.3.3.1 Aspartato aminotransferase (AST).....	96
3.3.3.2 Alanina aminotransferase (ALT).....	98
3.3.3.3 Fosfatase alcalina (ALP).....	100
3.4 DISCUSSÃO.....	102
3.5 CONCLUSÃO.....	106
3.6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	106

Capítulo 1: Considerações gerais

1.1 INTRODUÇÃO

O Brasil possui condições favoráveis para o agronegócio, sendo que o clima e abundância de terras faz com que anualmente os investimentos em pesquisa e tecnologia agropecuária aumentem significativamente. Apesar da boa perspectiva de renda nacional para manter a alta produtividade se torna necessária a utilização de compostos químicos fazendo que em 2021 o Brasil tenha sido o maior importador de praguicidas do mundo (Delabona; Gonçalves, 2022).

De acordo com a FAO (Food and Agricultural Organization) praguicida é qualquer substância, pura ou misturada, utilizada para controlar, prevenir ou destruir pragas (Xia *et al.*, 2022). Os praguicidas variam de acordo com suas propriedades químicas e físicas e possuem especificações em relação a qual praga se destina, como inseticidas, fungicidas, herbicidas, parasiticidas, raticidas entre outros.

Na medicina veterinária a ivermectina é usada em gatos, cães, peixes, cavalos, bovinos, ovinos e caprinos para o controle de diversos nematoides, ácaros, piolhos e moscas que causam doenças como dirofilariose, sarna, infestação intestinal, miíase, infestações pulmonares, oncocercose, infestações oculares, miíase gástrica e a sua alta eficiência faz com que após décadas ela ainda seja amplamente utilizada como parasitocida (antiparasitário) (Sulik *et al.*, 2023).

O uso indiscriminado da ivermectina para o controle principalmente de helmintos gastrointestinais pode trazer riscos para a saúde do animal hospedeiro. Conforme descrito por Favare *et al.* (2023), o controle de helmintos em equinos no Brasil inclui tratamento de todos os animais do rebanho com alternância de medicamentos em intervalos regulares sem a necessidade de diagnóstico prévio. Esse protocolo faz com que animais saudáveis sejam expostos à ivermectina sem apresentarem evidência de infestação por parasitas.

Em condições normais, mesmo após exposição a xenobióticos o organismo equilibra a produção e eliminação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ERON) por meio de sistemas de defesa antioxidante, mantendo as ERON em níveis seguros. A produção controlada de ERO desempenha funções essenciais, como crescimento celular e síntese de ATP por exemplo, no entanto, sob estresse, ocorre um desequilíbrio entre a produção e a eliminação de ERON, levando a danos oxidativos que podem induzir morte celular (Mansoor *et al.*, 2024).

A tetrahidrocurcumina (THC) é o principal metabólito ativo da curcumina e devido à eficiente regulação do estresse oxidativo e função mitocondrial tem atraído a

atenção de pesquisadores nos últimos anos demonstrando ser um antioxidante altamente eficiente contra distúrbios gerados pela ação de compostos químicos, possuindo ação antioxidante superior à curcumina e apresenta potencial aplicação em aditivos alimentares funcionais e farmacologia devido à sua boa solubilidade, estabilidade fisiológica e função protetora contra o estresse oxidativo (Miranda *et al.*, 2023; Zhang *et al.*, 2023; Zhu *et al.*, 2023). Outro antioxidante amplamente conhecido é a vitamina C, que desempenha diversos papéis essenciais para o organismo devido à sua capacidade de doar elétrons e se tornar um agente redutor fisiologicamente essencial (Jakubek *et al.*, 2023). O fato de apresentar ótima solubilidade em água permite a atuação em todas as partes do organismo neutralizando os radicais livres que são produzidos durante o estresse oxidativo (Feng *et al.*, 2023). Baseado nas propriedades antioxidantes da THC e da vitamina C, no presente estudo foi avaliado o potencial terapêutico da THC e vitamina C sobre o estresse oxidativo induzido nas células HepG2 expostas a diferentes concentrações de ivermectina, como forma de entender e auxiliar na prevenção e/ou no tratamento de intoxicações em animais e humanos.

O uso frequente de diferentes praguicidas na agricultura convencional gera um acúmulo de resíduos no solo e afluentes, potencializando os efeitos tóxicos de algumas misturas (Panico *et al.*, 2022). Ametrina é um herbicida seletivo sistêmico com classificação II sendo considerada altamente tóxica e utilizada no combate de plantas daninhas anuais (folhas estreitas e largas), que está associada, principalmente, às culturas de abacaxi, banana, café, cana-de-açúcar, citros e milho. A ametrina está na lista divulgada em 2018 pelo Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA) como um dos 20 praguicidas mais utilizados no Brasil entre 2012 e 2017, sendo capaz de bioacumular, podendo ser altamente tóxica para o meio ambiente causando efeitos crônicos aos organismos não alvos (Gomes Júnior *et al.*, 2021).

O herbicida clomazona, representante da classe isoxazolidinona foi desenvolvido no início de 1980 para o controle de gramíneas anuais e ervas daninhas de folha larga em uma ampla variedade de culturas e localizações (Gunasekara *et al.*, 2009). É considerado um pré-herbicida, uma vez que precisa ser ativado durante sua metabolização na planta em que foi aplicado, a qual transforma a molécula para a forma 5-ceto-clomazona, que é o metabólito com atividade herbicida (Tenbrook; Tjeerdema, 2006). Stevanovic *et al.* (2017) e Severo *et al.* (2020) descreveram

alterações nos movimentos espontâneos, frequência cardíaca, eclosão, comprimento e incidência de deformidades indicando a alta capacidade da clomazona para induzir efeitos de subletalidade, além da taxa de mortalidade próxima de 10% em peixes expostos ao herbicida.

Diariamente, todos os organismos entram em contato com diferentes concentrações de produtos químicos por meio de alimentos, ar e água tornando cada vez mais preocupante os efeitos dessas combinações. Apesar dos avanços em relação a essa temática, ainda existe uma quantidade limitada de informações devido à possibilidade de um número quase infinito de combinações, tornando um desafio entender como elas interagem e quais consequências essas associações geram (Bopp *et al.*, 2019).

Martin *et al.* (2021) realizaram uma revisão sistêmica sobre misturas relevantes para parâmetros de toxicidade com o objetivo de preencher a falta de informações mais profundas sobre a frequência que antagonismos ou sinergismos acontecem no meio ambiente considerando que essas interações são cada vez mais questionadas pela comunidade científica já que a normalmente são avaliados parâmetros individuais. Os autores utilizaram 1220 artigos e chegaram à conclusão de que existem algumas interações toxicológicas importantes que são negligenciadas dificultando o entendimento dos seus reais danos causados nos organismos.

Os dados de toxicidade aquática são relevantes para avaliação dos riscos ambientais e ecológicos de resíduos de produtos químicos e por isso a utilização de biomarcadores ou espécies biomarcadoras fornecem informações relevantes sobre os poluentes. Nesse quesito o zebrafish se destaca por possibilitar a avaliação de efeitos biológicos e moleculares induzidos pela presença de substâncias (Falfushynska *et al.*, 2022).

O zebrafish (*Danio rerio*) é um excelente modelo para pesquisas, entre as vantagens da utilização deste peixe, temos seu desenvolvimento rápido, bem caracterizado e muito semelhante ao de outros vertebrados (incluindo os humanos e mamíferos); desenvolvimento embrionário externo ao útero materno e transparente protegido por um córion, o que permite a identificação e monitoramento das mudanças morfológicas por estereomicroscopia (Legradi *et al.*, 2015).

Portanto, no presente trabalho, também foram avaliados os efeitos tóxicos da ametrina e da clomazona no zebrafish, bem como o sinergismo ou antagonismo exercido pela mistura dos dois herbicidas.

1.4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL-SHUDIEFAT, A. A. S.; AMALZYOUD, J.; NAJJAR, S. A. A.; TALAT, S.; BUSTANJI, Y.; ABU-IRMAILEH, B. The effects of some natural products compared to synthetic products on the metabolic activity, proliferation, viability, migration, and wound healing in sheep tenocytes. **Saudi Journal of Biological Sciences**, [S.l.], v. 29, n. 9, p. 103391, 2022.

ALVES, W. F. S.; BURLAMAQUI, E. P. A. S.; SOUZA, L. C. K.; FIGUEIREDO, M. J. F. M.; SILVA, R. C. V. Intoxicação por ivermectina em felino para tratamento de *lynxacarus radovskyi*. In: CONGRESSO ON-LINE NACIONAL DE CLÍNICA VETERINÁRIA DE PEQUENOS ANIMAIS, 1., 2021. **Anais [...]**. [S.l.: s.n.], p. 1, 2021.

BALIEIRA, K. V. B.; MAZZO, M.; BIZERRA, P. F. V.; GUIMARÃES, A. R. J. S.; NICODEMO, D.; MINGATTO, F. E. Imidacloprid-induced oxidative stress in honey bees and the antioxidant action of caffeine. **Apidologie**, [S.l.], v. 49, p. 562-572, 2018.

BARBAZUK, W. B.; KORF, I.; KADAVI, C.; HEYEN, J.; TATE, S.; WUN, E.; BEDELL, J. A.; MCPHERSON, J. D.; JOHNSON, S. L. The syntenic relationship of the

zebrafish and human genomes. **Genome Research**, [S./], v. 10, p. 1351-1358, 2000.

BARBOSA, K. B. F.; COSTA, N. M. B.; ALFNAS, R. C. G.; PAULA, S. O.; MINIM, V. P. R.; BRESSAN, J. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, [S./], v. 23, n. 4, p. 629-643, 2010.

BARRETO, M. L. P.; NETTO, A. M.; SILVA, J. P. S.; AMARAL, A.; BORGES, E.; FRANÇA, E. J.; VALE, R. L. Gray water footprint assessment for pesticide mixtures applied to a sugarcane crop in Brazil: a comparison between two models. **Journal of Cleaner Production**, [S./], v. 276, p. 124254, 2020.

BENDAS, A. J. R.; LIMA, N. C. Disfunção miocárdica secundária a sepse em cão: relato de caso. **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, [S./], v. 27, n. 2, p. 45-48, 2020.

BHUIYAN, E. J.; HOSSAIN, G.; SAHA, A.; ISLAM, K.; BARI, F. Y.; KHAN, A. H.N. A.; AKTER, S. Protective roles of vitamin C and 5-aminosalicylic acid on reproduction in acrylamide intoxicated male mice. **Saudi Journal of Biological Sciences**, [S./], v. 30, n. 8, p. 103738, 2023.

BOPP, S. K.; KIENZLER, A.; RICHARZ, A.-N.; LINDEN, S. C. D; PAINI, A.; PARISSIS, N.; WORTH, A. P. Regulatory assessment and risk management of chemical mixtures: challenges and ways forward. **Critical Reviews in Toxicology**, [S./], v. 49, n. 2, p. 174-189, 2019.

BORKAR, P.; YADAV, V.; TIWARI, R; SAMARTH, R. A systematic review of potential candidates of herbal medicine in treatment of chronic kidney disease. **Phytomedicine Plus**, [S./], v. 2, n. 4, p. 100361, 2022.

BOTINA, L. L.; BERNARDES, R. C.; BARBOSA, W. F.; LIMA, M. A. P; GUEDES, R. N. C.; MARTINS, G. F. Toxicological assessments of agrochemical effects on stingless bees (Apidae, Meliponini). **MethodsX**, [S./], v. 7, p. 100906, 2020.

BULHÕES, R. S. **Revisão de literatura**: uso da toxicologia na medicina veterinária forense. [S./: s.n]: Universidade Federal da Paraíba, 2022. p. 40.

CANUTO, G. A. B.; COSTA, J. L.; CRUZ, P. L. R.; E SOUZA A. R. L.; FACCIO A. T.; KLASSEN, A.; RODRIGUES, K. T.; TAVARES, M. F. M. Metabolômica: definições, estado-da-arte e aplicações representativas. **Química Nova**, [S./], v. 41, n. 1, p. 75-91, 2018.

CARVALHO, W. L.; MAIOLI, MARCOS ANTONIO; MENDES, L. C. N.; ROZZA, D. B.; MINGATTO, F. E. Mecanismos da intoxicação do fígado de rato causada pelo gossipol. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, [S./], v. 33, p. 339-344, 2013.

CERDEIRA, A. L.; SANTOS, N. A. G.; PESSOA, M. C. P. Y.; GOMES, M. A. F.; LANCHOTE, V. L. Herbicide leaching on a recharge area of the Guarany Aquifer in Brazil. **Journal of Environmental Science and Health, Part B**, [S./], v. 40, p. 159-165, 2005.

CHEN, J.; DONG, Z.; LEI, Y.; LI, L.; GAO, A.; WU, L.; YE, J. Vitamin C suppresses toxicological effects in MO/MΦ and IgM+ B cells of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) upon copper exposure. **Aquatic Toxicology**, [S.l.], v. 244, p. 106100, 2022.

ÇIÇEK, S. Influences of l-ascorbic acid on cytotoxic, biochemical, and genotoxic damages caused by copper II oxide nanoparticles in the rainbow trout gonad cells-
2. **Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology**, [S.l.], v. 266, p. 109559, 2023.

CUI, F.; CHAI, T.; DI, S.; QI, P.; WANG, X. Toxicity of mefentrifluconazole enantiomers on multiple stages of zebrafish (*Danio rerio*). **Journal of Environmental Chemical Engineering**, [S.l.], v. 10, n. 3, p. 107653, 2022.

DADARKAR, S. S.; DEORE, M. D.; GATNE, M. M. Comparative evaluation of acute toxicity of ivermectin by two methods after single subcutaneous administration in rats. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, [S.l.], v. 47, n. 3, p. 257-260, 2007.

DAMALAS, C. A.; ELEFTHEROHORINOS, I. G. Dicamba and atrazine antagonism on sulfonylurea herbicides used for Johnsongrass (*Sorghum halepense*) control in corn (*Zea mays*). **Weed Technology**, [S.l.], v. 15, n. 1, p. 62-67, 2001.

DAUFENBACK, V.; ADELL, A.; MUSSOI, M. R.; FURTADO, A. C. F.; SANTOS, S. A.; VEIGA, D. P. B. Agrotóxicos, desfechos em saúde e agroecologia no Brasil: uma revisão de escopo. **Saúde em Debate**, [S.l.], v. 46, n. 2, p. 482-500, 2022.

DÁVILA, J.; LI, Q.; BAGCHI, I. C. Genetic Mouse Models for Female Reproductive Toxicology Studies. **Comprehensive Toxicology**, [S.l.: s.n.], p. 470-494, 2018.

DEKKER, J. Development of resistance to modern fungicides and strategies for its avoidance. In: LYR., H. (ed.). **Modern selective fungicides: properties, applications, mechanisms of action**. New York: [S.l.: s.n.], 1995. p. 23-38.

DELABONA, P. S.; GONÇALVES, C. R. Strategies for bioremediation of pesticides: challenges and perspectives of the Brazilian scenario for global application: a review. **Environmental Advances**, Goiânia, v. 8, p. 1-10, 2022.

DEMARTELAERE, A. C. F.; COUTINHO, P. W. R.; SILVA, T. P. P.; ESTEVES JUNIOR, F. C.; SILVA, N. S. G.; SILVA, A. P.; SOUZA, J. B.; MATA, T. C.; LORENZETTI, E.; CONCEIÇÃO, A. G. Cu. Damage caused environment, animals and man with the use pesticides: bibliographic review. **Brazilian Journal of Development**, [S.l.], v. 7, n. 9, p. 94668-94695, 2021.

DEY, A. R.; BEGUM, N.; ANISUZZAMAN; ALIM, A.; ALAM, M. Z. Multiple anthelmintic resistance in gastrointestinal nematodes of small ruminants in Bangladesh. **Parasitology International**, [S.l.], v. 77, p. 102105, 2020.

DONADIO, J. L. S. **Polimorfismo nos genes da enzima peroxidase e biomarcadores do estado nutricional relativo ao selênio em população adulta de São Paulo**. 2011. 83 f. Dissertação (Mestrado em Ciência dos Alimentos) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

FAGUNDES, M. Z.; GONÇALVES, M. A.; SOARES, M. P.; MARTINS, M. L.; ZANELLA, R.; RIET-CORREA, F.; ANJOS, B.L. Clinico-pathological and toxicological aspects of poisoning by the clomazone herbicide in sheep. **Small Ruminant Research**, [S./], v. 124, p. 120-126, 2015.

FALFUSHYNSKA, H.; KHATIB, I.; KASIANCHUK, N.; LUSHCHAK, O.; HORYN, O.; SOKOLOVA, I.M. Toxic effects and mechanisms of common pesticides (Roundup and chlorpyrifos) and their mixtures in a zebrafish model (*Danio rerio*). **Science of the Total Environment**, [S./], v. 833, p. 155236, 2022.

FAVARE, G. M.; CIPRIANO, I. A.; CARMO, T. A.; MENA, M. OI.; GUELPA, G. J.; AMARANTE, A. F. T.; SOUTELLO, R. V. G. Anthelmintic resistance of horse strongyle nematodes to ivermectin in São Paulo state, Brazil. **Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports**, [S./], v. 41, p. 100864, 2023.

FENG, J.; ZHENG, Y.; GUO, M.; ARES, I.; MARTÍNEZ, M.; LOPEZ-TORRES, B.; MARTÍNEZ-LARRAÑAGA, M.; WANG, X.; ANADÓN, A.; MARTÍNEZ, M. Oxidative stress, the blood–brain barrier and neurodegenerative diseases: the critical beneficial role of dietary antioxidants. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, [S./], v. 13, n. 10, p. 3988-4024, 2023.

FERNANDES, I. A. A.; MACIEL, G. M.; BORTOLINI, D. G.; PEDRO, A. C.; RUBIO, F. T. V.; CARVALHO, K. Q.; HAMINIUK, C. W. I. The bitter side of teas: pesticide residues and their impact on human health. **Food and Chemical Toxicology**, [S./: s.n], p. 113955, 2023.

FERREIRA, S. C. R. **Efeitos histopatológicos em fígado de pregado (*Scophthalmus maximus*) exposto cronicamente a concentrações ambientalmente realísticas de metais pesados**. Dissertação (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa, Porto, p. 56, 2020.

FLOTA-BURGOS, G. J.; ROSADO-AGUILAR, J. A.; ROJAS-BECERRIL, R.; RODRÍGUEZ-VIVAS, R. I.; TRINIDAD-MARTÍNEZ, I. Evidence of resistance to ivermectin in the gastrointestinal nematodes of horses from Mexican southeast. **Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports**, [S./], v. 44, p. 100907, 2023.

FRESHNEY, R. I. **Culture of animal cells: a manual of basic technique and specialized applications**. New Jersey: [s.n.], 2016.

GABOARDI, S. C.; PANIS, C.; CANDIOTTO, L. Z. P. Agribusiness in Brazil and its dependence on the use pesticides. **Hygiene and Environmental Health Advances**, [S./: s.n], p. 100080, 2023.

GAO, F.; CHEN, M.; YU, J.; XU, L.; YU, L.; JIANG, H.; GU, Z. Tetrahydrocurcumin protects against nonalcoholic fatty liver disease by improving lipid metabolism and redox homeostasis. **Journal of Functional Foods**, [S./], v. 89, p. 104957, 2022.

GOESSLING, W.; SADLER, K.C. Zebrafish: an important tool for liver disease research. **Gastroenterology**, [S./], v. 149, p. 1361-1377, 2015.

GRESSEL, J. Synergizing herbicides. **Reviews of Weed Science**, [S./], v. 5, p. 49-82, 1990.

GUNASEKARA, A. S.; DELA CRUZ, I. D.; CURTIS, M. J.; CLAASSEN, V. P.; TJEERDEMA, R. S. The behavior of clomazone in the soil environment. **Pest Management Science**, [S./], v. 65, n. 6, p. 711-716, 2009.

HOJATIPOUR, T.; PASHAPOUR, S.; ALMASIRAD, A.; MOUSAVI, Z. The cytotoxic activity evaluation of an arylhydrazone derivative of mefenamic acid on HEPG2 liver cancer cells and normal gingival HGF cells. **Gene Reports**, [S./], v. 33, p. 101810, 2023.

HUANG, S.; HUANG, M.; TIAN, S.; MENG, Z.; YAN, S.; TENG, M.; ZHOU, Z.; DIAO, J.; ZHU, W. Imazalil and its metabolite imazalil-M caused developmental toxicity in zebrafish (*Danio rerio*) embryos via cell apoptosis mediated by metabolic disorders. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, [S./], v. 184, p. 105113, 2022.

IDOWU, E. T.; ALIMBA, C. G.; OLOWU, E. A.; OTUBANJO, A. O. Artemether-Lumefantrine treatment combined with albendazole and ivermectin induced genotoxicity and hepatotoxicity through oxidative stress in Wistar rats. **Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences**, [S./], v. 2, n. 2, p. 110-119, 2015.

ISSAQ, H. J.; ABBOTT, E.; VEENSTRA, T. D. Utility of separation science in metabolomic studies. **Journal of Separation Science**, [S./], v. 31, p. 1936-1947, 2008.

JAKUBEK, P.; SULIBORSKA, K.; KUCZYŃSKA, M.; PARCHEM, K.; KOSS-MIKOŁAJCZYK, I.; KUSZNIEREWICZ, B.; CHRZANOWSKI, W.; NAMIEŚNIK, J.; BARTOSZEK, A. The comparison of antioxidant properties and nutrigenomic redox-related activities of vitamin C, C-vitamins, and other common ascorbic acid derivatives. **Free Radical Biology and Medicine**, [S./], v. 209, p. 239-251, 2023.

GOMES JÚNIOR, O.; SANTOS, M. G. B.; NOSSOL, A. B.; STARLING, M. C. V.M.; TROVÓ, A. G. Decontamination and toxicity removal of an industrial effluent containing pesticides via multistage treatment: coagulation-flocculation-settling and photo-fenton process. **Process Safety and Environmental Protection**, [S./], v. 147, p. 674-683, 2021.

KANE, N. S.; HIRSCHBERG, B.; QIAN, S.; HUNT, D.; THOMAS, B.; BROCHU, R.; LUDMERER, S. W.; ZHENG, Y.; SMITH, M.; ARENA, J. P. Drug-resistant *Drosophila* indicate glutamate-gated chloride channels are targets for the antiparasitics nodulisporic acid and ivermectin. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [S./], v. 97, n. 25, p. 13949-13954, 2000.

KAPLAN, L. A.; PESCE, A. J. **Clinical chemistry**: theory, analysis, correlations. [S./: s.n.], 1984. p. 1476.

KHAN, G. B.; AKHTAR, N.; KHAN, M. F.; ULLAH, Z.; TABASSUM, S.; TEDESSE, Z. Toxicological impact of Zinc Nano Particles on tilapia fish (*Oreochromis mossambicus*). **Saudi Journal of Biological Sciences**, [S./], v. 29, n. 2, p. 1221-1226, 2021.

KLUXEN, F. M.; WEBER, K.; STRUPP, C.; JENSEN, S. M.; HOTHORN, L. A.; GARCIN, J-C.; HOFMANN, T. Using historical control data in bioassays for regulatory toxicology. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, [S./], v. 125, p. 105024, 2021.

KOSE, T.; MORENO-FERNANDEZ, J.; VERA-AVILES, M.; SHARP, P. A.; LATUNDE-DADA, G. O. Ferulic acid protects HepG2 cells and mouse liver from iron-induced damage. **Biochemistry and Biophysics Reports**, [S./], v. 35, p. 101521, 2023.

KURALKAR, P.; KURALKAR, S. V. Role of herbal products in animal production – An updated review. **Journal of Ethnopharmacology**, [S./], v. 278, p. 114246, 2021.

LANGMAN, L. J.; KAPUR, B. M. Toxicology: then and now. **Clinical Biochemistry**, [S./], v. 39, n. 5, p. 498-510, 2006.

LEATHWICK, D. M.; MILLER, C. M.; WAGHORN, T.; SCHWENDEL, H.; LIFSCHITZ, A. Route of administration influences the concentration of ivermectin reaching nematode parasites in the gastrointestinal tract of cattle. **International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance**, [S./], v. 14, p. 152-158, 2020.

LEGRADI, J.; EL ABDELLAOUI, N.; VAN POMEREN, M.; LEGLER, J. Comparability of behavioural assays using zebrafish larvae to assess neurotoxicity. **Environmental Science and Pollution Research International**, [S./], v. 22, p. 16277-16289, 2015.

LI, C.; PANG, M.; LI, Y.; HAN, L.; FAN, Y.; XIN, X.; ZHANG, X.; ZHANG, N.; QIN, Y. Protective effect of vitamin C against tetrachlorobenzoquinone-induced 5-hydroxymethylation-dependent apoptosis in HepG2 cells mainly via the mitochondrial apoptosis pathway. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, [S./], v. 260, p. 115097, 2023.

LI, F.; LI, M.; WANG, H.; MAO, T.; CHEN, J.; LU, Z.; QU, J.; FANG, Y.; LI, B. Effects of phoxim pesticide on the immune system of silkworm midgut. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, [S./], v. 164, p. 58-64, 2020.

LI, F.; WANG, L.; JI, C.; WU, H.; ZHAO, J.; TANG, J. Toxicological effects of tris (2-chloropropyl) phosphate in human hepatic cells. **Chemosphere**. [S./], v. 187, p. 88-96, 2017.

LIEBEL, S. **Respostas de células de hepatocarcinoma humano (Hepg2) expostas à cilindrospermopsina**. 2015. 76 f. Tese (Doutorado em Biologia Celular e Molecular) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2015.

LIU, Z.; SONG, K.; TU, B.; LIN, L.; SUN, H.; ZHOU, Y.; LI, R.; SHI, Y.; YANG, J.; ZHANG, Y. Crosstalk between oxidative stress and epigenetic marks: new roles and therapeutic implications in cardiac fibrosis. **Redox Biology**, [S./], v. 65, p. 102820, 2023.

LÓPEZ-PIÑEIRO, A.; SÁNCHEZ-TERRÓN, J.; MARTÍN-FRANCO, C.; PEÑA, D.; VICENTE, L. A.; GÓMEZ, S.; FERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ, D.; ALBARRÁN, Á. Impacts of fresh and aged holm-oak biochar on clomazone behaviour in rice cropping soils after transition to sprinkler irrigation. **Geoderma**, [S./], v. 413, p. 115768, 2022.

LUPWAYI, N. Z.; FLOATE, K. D.; SCHWINGHAMER, T. D.; HAO, X.; KANASHIRO, D. A. Trickle-down effects of the cattle parasiticide ivermectin on soil microfauna on a prairie grassland. **Applied Soil Ecology**, [S./], v. 190, p. 105021, 2023.

MACHADO, C. S.; FREGONESI, B. M.; ALVES, R. I. S.; TONANI, K. A. A.; SIERRA, J.; MARTINIS, B. S.; CELERE, B. S.; MARI, M.; SCHUHMACHER, M.; NADAL, M. Health risks of environmental exposure to metals and herbicides in the Pardo River, Brazil. **Environmental Science and Pollution Research**, [S./], v. 24, n. 25, p. 20160-20172, 2017.

MANGAN, E.; XIE, H. Clinical Application of Chinese Herbal Medicine in Equine Practice. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, [S./], v. 38, n. 3, p. 541-555, 2022.

MARINHO, R. T. Liver Going Global. **Lusiadas Scientific Journal**, [S./], v. 2, n. 4, p. 126-128, 2021.

MARTIN, O.; SCHOLZE, M.; ERMLER, Sibylle; MCPHIE, Joanne; BOPP, Stephanie K.; KIENZLER, Aude; PARISSIS, Nikolaos; KORTENKAMP, Andreas. Ten years of research on synergisms and antagonisms in chemical mixtures: a systematic review and quantitative reappraisal of mixture studies. **Environment International**, [S./], v. 146, p. 106206, 2021.

MARTIN, R. J.; ROBERTSON, A. P.; CHOUDHARY, S. Ivermectin: an anthelmintic, an insecticide, and much more. **Trends in Parasitology**, [S./], v. 37, n. 1, p. 48-64, 2021.

MANSOOR, S.; MIR, M. A.; KARUNATHILAKE, E. M. B. M.; RASOOL, A.; ŞTEFĂNESCU, D. M.; CHUNG, Y. S.; SUN, H.-J. Strigolactones as promising biomolecule for oxidative stress management: a comprehensive review. **Plant Physiology and Biochemistry**, [S./], v. 206, p. 108282, jan. 2024

MAZZO, M.; BALIEIRA, K. V. B.; BIZERRA, P. F. V.; MINGATTO, F. E. Fipronil-induced decrease in the epididymal sperm count: oxidative effect and protection by vitamin E. **Animal Reproduction**, [S./], v. 15, p. 1223-1230, 2018.

MEHANY, A. B. M.; FARRAG, I. M.; DIAB, M.; GHONEIM, M. M.; EL-SHERBINY, M.; AL-SERWI, R. H.; AMIN, A. H.; BELAL, A.; SHAABAN, S.; ABDELHADY, A. A. Curcumin and vitamin C improve immunity of kidney via gene expression against diethyl nitrosamine induced nephrotoxicity in rats: in vivo and molecular docking studies. **Heliyon**, [S./], v. 9, n. 3, p. 14126, 2023

MELLO, A. F.; FRANCO, D. C. Z. Ivermectin: the global problem of antiparasitic misuse. **Journal Archives of Health**, [S./], v. 4, n. 2, p. 1316-1318, 2021.

MENDONÇA, F. S.; FREITAS, S. H.; DÓRIA, R. G. S.; CAMARGO, L. M.; EVÊNCIO-NETO, J. Intoxicação por diclorovós e cipermetrina em bovinos no Mato Grosso – relato de caso. **Ciência Animal Brasileira**, [S./], v. 11, n. 3, p. 1-3, 2010.

MILLER, M. G. Environmental metabolomics: a SWOT analysis (strengths, weaknesses, opportunities, and threats). **Journal of Proteome Research**, [S./], v. 6, p. 540-545, 2007.

MIRAHMAD, M.; MOHSENI, S.; TABATABAEI-MALAZY, O.; ESMAEILI, F.; ALATAB, S.; BAHRAMSOLTANI, R.; EJTAHED, H.-S.; QULAMI, H.; BITARAFAN, Z.; ARJMAND, B. Antioxidative hypoglycemic herbal medicines with in vivo and in vitro activity against C-reactive protein; a systematic review. **Phytomedicine**, [S./], v. 109, p. 154615, 2023.

MIRANDA, C. A.; BERETTA, E. M.; FERREIRA, L. A.; SILVA, E. S.; COIMBRA, B. Z.; PEREIRA, P. T.; MIRANDA, R. G.; DORTA, D. J.; RODRIGUES, F. T. V.; MINGATTO, F. E. Role of biotransformation in the diazinon-induced toxicity in HepG2 cells and antioxidant protection by tetrahydrocurcumin. **Toxicology Reports**, [S./], v. 10, p. 32-39, 2023.

MLADINEO, I.; MARSIC-LUCIC, J.; BUZANCIC, M. Toxicity and gross pathology of ivermectin bath treatment in sea bream *Sparus aurata*, L. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, [S./], v. 63, n. 3, p. 438-442, 2006.

MUTHUMANI, M.; MILTONPRABU, S. Ameliorative efficacy of tetrahydrocurcumin against arsenic induced oxidative damage, dyslipidemia and hepatic mitochondrial toxicity in rats. **Chemico-Biological Interactions**, [S./], v. 235, p. 95-105, 2015.

NG, J. Y.; ANANT, S.; PARAKH, N. D. Characteristics of the research literature on herbal medicines corresponding with herbal supplements yielding the highest total sales: a bibliometric analysis. **Advances in Integrative Medicine**, [S./], v. 10, n. 2, p. 64-79, 2023.

NICODEMO, D.; MINGATTO, F. E.; CARVALHO, A.; BIZERRA, P. F. V.; TAVARES, M. A.; BALIEIRA, K. V. B.; BELLINI, W. C. Pyraclostrobin Impairs Energetic Mitochondrial Metabolism and Productive Performance of Silkworm (Lepidoptera: bombycidae) caterpillars. **Journal of Economic Entomology**, [S./], v. 111, n. 3, p. 1369-1375, 2018.

NICODEMO, D.; MINGATTO, F. E.; JONG, D.; BIZERRA, P. F. V.; TAVARES, M. A.; BELLINI, W. C.; VICENTE, E. F.; CARVALHO, A. Mitochondrial Respiratory Inhibition Promoted by Pyraclostrobin in Fungi is Also Observed in Honey Bees. **Environmental Toxicology and Chemistry**, [S./], v. 39, n. 6, p. 1267-1272, 2020.

NICODEMO, D.; MINGATTO, F. E.; CARVALHO, A.; BIZERRA, P. F. V.; TAVARES, M. A.; BALIEIRA, K. V. B.; BELLINI, W. C. Pyraclostrobin impairs energetic mitochondrial metabolism and productive performance of silkworm (Lepidoptera: Bombycidae) caterpillars. **Journal of Economic Entomology**, [S./], v. 111, p. 1369-1375, 2018.

OECD - ORGANIZATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT. **Test No. 236**: Fish Embryo Acute Toxicity (FET) Test: OECD guidelines for the testing of chemicals. Section 2. Paris: OECD Publishing, 2013.

OLIVEIRA-FILHO, J. C.; CARMO, P. M. S.; PIEREZAN, F.; TOCHETTO, C.; LUCENA, R. B.; RISSI, D. R.; BARROS, C. S. L. Intoxicação por organofosforado em bovinos no Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, [S./], v. 30, n. 10, p. 803-806, 2010.

PAGANOTTO, H. F.; MELO, A. P. F.; MORAIS-PINTO, L.; RODRIGUES, R. F. Morfologia do fígado e o sistema porta-hepático em *Trachemys scripta elegans* (Testudinata). **Pubvet**, [S./], v. 14, n. 2, p. 1-7, 2020.

PAN, X.; ZHOU, J.; CHEN, Y.; XIE, X.; RAO, C.; LIANG, J.; ZHANG, Y.; PENG, C. Classification, hepatotoxic mechanisms, and targets of the risk ingredients in traditional Chinese medicine-induced liver injury. **Toxicology Letters**, [S./], v. 232, n. 1, p. 96580, 2020.

PANICO, S. C.; VAN GESTEL, C. A. M.; VERWEIJ, R. A.; RAULT, M.; BERTRAND, C.; BARRIGA, C. A. M.; COEURDASSIER, M. I.; FRITSCH, C.; GIMBERT, F.; PELOSI, C. Field mixtures of currently used pesticides in agricultural soil pose a risk to soil invertebrates. **Environmental Pollution**, [S./], v. 305, p. 119290, 2022.

PARK, C. S.; JANG, H. J.; LEE, J. H.; OH, M. Y.; KIM, H. J. Tetrahydrocurcumin Ameliorates Tacrolimus-Induced Nephrotoxicity Via Inhibiting Apoptosis. **Transplantation Proceedings**, [S./], v. 50, n. 9, p. 2854-2859, 2018.

PATIL, A. A.; BHOR, S. A.; RHEE, W. J. Cell death in culture: molecular mechanisms, detections, and inhibition strategies. **Journal of Industrial and Engineering Chemistry**, [S./], v. 91, p. 37-53, 2020.

PEREIRA, L. C. **Avaliação dos congêneres BDE-100 e BDE-153 de éteres difenílicos polibromados sobre a linhagem celular HepG2 e linfócitos humanos**: efeitos citotóxicos, genotóxicos e mutagênicos. 2016. 210 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

PEREIRA, L.; FERNANDES, M. N.; MARTINEZ, C. B. R. Hematological and biochemical alterations in the fish *Prochilodus lineatus* caused by the herbicide clomazone. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, [S./], v. 36, n. 1, 2013.

PIMPÃO, C. T.; ROCHA, R. M. V. M.; SCHAEFER, R.; WOUK, A. F. P. F.; CIRIO, S. M.; BENATO, E. M.; GURGEL, L. G. A. I.; FRONCZAK, M. A. Avaliação dos efeitos toxicológicas da ivermectina em cães. **Revista Acadêmica: Ciência Animal**, [S./], v. 3, n. 4, p. 19, 2005.

PIÑEIRO-CARRERO, V.; PIÑEIRO, E. **Liver. Pediatrics**. [S./], v. 113, p. 1097-1106, 2004.

POLI, V.; APARNA, Y.; MADDURU, R.; MOTIREDDY, S. R. Protective effect of Vitamin C and E on enzymatic and antioxidant system in liver and kidney toxicity of Cadmium in rats. **Applied Food Research**, [S./], v. 2, n. 1, p. 100098, 2022.

PORTAL, T. P.; PEDLOWSKI, M. A.; ALMEIDA, C. M. S.; CANELA, M. C. An integrated assessment of water quality in a land reform settlement in northern Rio de Janeiro state, Brazil. **Heliyon**, [S./], v. 5, n. 3, p. 1-2, 2019.

QABBUS, M. B.; HUNT, K. S.; DYNKA, J.; WOODWORTH, C. D.; SUR, S.; SAMWAYS, D. S. K. Ivermectin-induced cell death of cervical cancer cells in vitro a consequence of precipitate formation in culture media. **Toxicology and Applied Pharmacology**, [S./], v. 449, p. 116073, 2022.

QUEIROZ, T. B. **Estudo do potencial citotóxico e genotóxico do geraniol em células mononucleares do sangue periférico e de hepatocarcinoma humano HepG2**. 2017. 614 f. Dissertação (Mestrado em Biologia) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Botucatu, 2017.

RABILLOUD, T.; LESCUYER, P. Proteomics in mechanistic toxicology: history, concepts, achievements, caveats, and potential. **Proteomics**. [S./], v. 15, p. 1051-1074, 2015.

RADIN, M. J.; WELLMAN, M. L. Toxicology case presentations. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, [S./], v. 53, n. 1, p. 175-190, 2023.

RAMIREZ, T.; STRIGUN, A.; VERLOHNER, A.; HUENER, H.A.; PETER, E.; HEROLD, M.; BORDAG, N.; MELLERT, W.; WALK, T.; SPITZER, M.; JIANG, X.; SPERBER, S.; HOFMANN, T.; HARTUNG, T.; KAMP, H.; VAN RAVENZWAAY, B. Prediction of liver toxicity and mode of action using metabolomics in vitro in HepG2 cells. **Archives of Toxicology**, [S./], v. 92, p. 893-906, 2018.

RAMOS, B.; VAZ, W. F.; DINIZ, L. F.; SANCHES, F. O. N.; RIBEIRO, J. C.O.; CARVALHO-SILVA, V. H.; TEIXEIRA, A. C. S. C.; RIBEIRO, C.; NAPOLITANO, H. B.; CARVALHO, P. S. Kinetics, mechanism, and tautomerism in ametryn acid hydrolysis: from molecular structure to environmental impacts. **Chemosphere**, [S./], v. 324, p. 138278, 2023.

RAZAVI, S. M.; SOLTAN, M. S.; ABBASIAN, K.; KARAMI, A.; NAZIFI, S. Host oxidative stress in piroplasmosis: a review in domestic animals. **Veterinary Parasitology**, [S./], v. 322, p. 110011, 2023.

REN, J.-L.; YANG, L.; QIU, S.; ZHANG, A.-H.; WANG, XI-J. Efficacy evaluation, active ingredients, and multitarget exploration of herbal medicine. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, [S./], v. 34, n. 3, p. 146-157, 2023.

ROHANI, F. Pesticides toxicity in fish: histopathological and hemato-biochemical aspects: a review. **Emerging Contaminants**, [S./], v. 9, n. 3, p. 100234, 2023.

SCHARMACH, C.; SILVA, J.C.; CAMPOS, R. Toxicity of pesticides in respiratory function of farmers. **Brazilian Journal of Development**, [S./], v. 6, n. 6, p. 33740-33756, 2020.

SCHLITTENLACHER, T.; KNUBBEN-SCHWEIZER, G.; CERO, M.; VOGL, Christian R.; MAESCHLI, A.; HAMBURGER, M.; WALKENHORST, M. What can we learn from past and recent Bavarian knowledge for the future development of European veterinary herbal medicine? An ethnoveterinary study. **Journal of Ethnopharmacology**, [S./], v. 288, p. 114933, 2022.

SEBEN, D.; TOEBE, M.; WASTOWSKI, A. D.; HOFSTÄTTER, K.; VOLPATTO, F.; ZANELLA, R.; PRESTES, O. D.; GOLOMBIESKI, J. I. Water quality variables and emerging environmental contaminant in water for human consumption in Rio Grande do Sul, Brazil. **Environmental Challenges**, [S./], v. 5, p. 100266, 2021.

SEVERO, E. S.; MARINS, A. T.; CEREZER, C.; COSTA, D.; NUNES, M.; PRESTES, O. D.; ZANELLA, R.; LORO, V. L. Ecological risk of pesticide contamination in a

Brazilian river located near a rural area: A study of biomarkers using zebrafish embryos. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, [S.l.], v. 190, p. 110071, 2020.

SHYMA, K. P.; GUPTA, J. P.; PARSANI, H. R.; ANKUYA, K. J.; SINGH, Veer. Ivermectin resistance in the multi-host tick *Hyalomma anatolicum* (Acari: ixodidae) in India. **Ticks and Tick-Borne Diseases**, [S.l.], v. 12, n. 6, p. 101791, 2021.

SILVA, A. M.; MARTINS-GOMES, C.; FERREIRA, S. S.; SOUTO, E. B.; ANDREANI, T. Molecular physicochemical properties of selected pesticides as predictive factors for oxidative stress and apoptosis-dependent cell death in Caco-2 and HepG2 cells. **International Journal of Molecular Sciences**, [S.l.], v. 23, n. 15, p. 8107, 2022.

SILVA, J. M.; NOVATO-SILVA, E.; FARIA, H. P.; PINHEIRO, T. M. M. Agrotóxico e trabalho: uma combinação perigosa para a saúde do trabalhador rural. **Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 10, n. 4, p. 891-903, 2005.

SILVA, N. S.; FERREIRA, J. S.; MIRANDA, E. G. Aspectos clínico-patológicos da intoxicação por ivermectina em suínos. **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, [S.l.], v. 25, n. 1, p. 3-5, 2018.

SITTARAMANE, V.; PADGETT, J.; SALTER, P.; WILLIAMS, A.; LUKE, S.; MCCALL, R.; ARAMBULA, J.F.; GRAVES, V.B.; BLOCKER, M.; VAN LEUVEN, D.; BOWE, K.; HEIMBERGER, J.; CADE, H.C.; IMMANENI, S.; SHAIKH, A. Discovery of quinoline-derived trifluoromethyl alcohols, determination of their in vivo toxicity and anticancer activity in a zebrafish embryo model. **ChemMedChem**, [S.l.], v. 10, p. 1802-1807, 2015

STEFANO, P. H. P.; ROISENBERG, A.; SANTOS, M. R.; DIAS, M. A.; MONTAGNER, C. C. Unraveling the occurrence of contaminants of emerging concern in groundwater from urban setting: a combined multidisciplinary approach and self-organizing maps. **Chemosphere**, [S.l.], v. 299, p. 134395, 2022.

STEVANOVIĆ, M.; BRKIĆ, D.; TOMIĆ, T.; MIHAJLOVIĆ, V.; ĐORĐEVIĆ, T.; GAŠIĆ, S. Effects of the technical ingredient clomazone and its two formulated products on aquatic macrophytes. **Environmental Pollution**, [S.l.], v. 277, p. 116753, 2021.

STEVANOVIC, M.; GASIC, S.; PIPAL, M.; BLAHOVA, L.; BRKIC, D.; NESKOVIC, N.; HILSCHEROVA, K. Toxicity of clomazone and its formulations to zebrafish embryos (*Danio rerio*). **Aquatic Toxicology**, [S.l.], v. 188, p. 54-63, 2017.

SULIK, M.; ANTOSZCZAK, M.; HUCZYŃSKI, A.; STEVERDING, D. Antiparasitic activity of ivermectin: four decades of research into a wonder drug. **European Journal of Medicinal Chemistry**, [S.l.], v. 261, p. 115838, 2023.

TENBROOK, P. L.; TJEERDEMA, R. S. Biotransformation of clomazone in rice (*Oryza sativa*) and early watergrass (*Echinochloa oryzoides*). **Pesticide Biochemistry and Physiology**, [S.l.], v. 85, n. 1, p. 38-45, 2006.

TOLEDO, K. **Plataforma Zebrafish é inaugurada no Instituto Butantan**. 2015. Disponível em: <https://agencia.fapesp.br/plataforma-zebrafish-e-inaugurada-no-instituto-butantan/22071>. Acesso em: 01 mar. 2024.

TUTEJA, C.; A.H, S.; HUNDAL, S. S.; DHALIWAL, S. S. Antioxidative role of dietary ascorbic acid against arsenic induced haematological, biochemical and histomorphological alterations in *Cyprinus carpio*. **Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology**, [S.l.], v. 241, p. 108973, 2021.

VAN CONG, N.; PHUONG, N. T.; BAYLEY, M. Brain cholinesterase response in the snakehead fish (*Channa striata*) after field exposure to diazinon. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, [S.l.], v. 71, n. 2, p. 314-318, 2008.

VASCONCELOS, R. B. **Função hepática**: marcadores bioquímicos da função hepática. Distrito Federal: [s.n.], 2022.

VERPOORTE, R.; CHOI, Y.H.; MUSTAFA, N.R.; KIM, H.K. Metabolomics: back to basics. **Phytochemistry Reviews**, [S.l.], v. 7, p. 525-537, 2008.

VIANA, L. F.; CRISPIM, B. A.; KUMMROW, F.; LIMA, N. A.; DIAS, M. A.; MONTAGNER, C. C.; PEREIRA, R. H. G.; BARROS, A.; BARUFATTI, A. Occurrence of contaminants of emerging concern and their risks to the Pantanal Sul-Mato-Grossense aquatic biota, Brazil. **Chemosphere**, [S.l.], v. 337, p. 139429, 2023.

VILLATTE, R. Toxicologia e ergonomia. **Laboreal**, [S.l.], v. 16, n. 2, 2020.

WANG, P.; XU, X.; SONG, S.; LIU, L.; KUANG, H.; XU, C. Rapid and sensitive detection of clomazone in potato and pumpkin samples using a gold nanoparticle-based lateral-flow strip. **Food Chemistry**, [S.l.], v. 375, p. 131888, 2022.

WANG, R.; YANG, X.; WANG, T.; KOU, R.; LIU, P.; HUANG, Y.; CHEN, C. Synergistic effects on oxidative stress, apoptosis and necrosis resulting from combined toxicity of three commonly used pesticides on HepG2 cells. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, [S.l.], v. 263, p. 115237, 2023.

WEISER, A.; HERMANT, A.; BERMONT, F.; SIZZANO, F.; KARAZ, S.; ALVAREZ-ILLERA, P.; SANTO-DOMINGO, J.; SORRENTINO, V.; FEIGE, J. N.; MARCHI, U. The mitochondrial calcium uniporter (MCU) activates mitochondrial respiration and enhances mobility by regulating mitochondrial redox state. **Redox Biology**, [S.l.], v. 64, p. 102759, 2023.

WILSON-FRANK, C. Toxicology and Analytical Chemistry. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, [S.l.], v. 39, n. 1, p. 157-164, 2023.

XIA, J.; XU, W.; LI, Y.; LI, G.; WANG, X.; XIONG, Y.; MIN, S. Quality control of pesticide using infrared spectroscopic coupled with fingerprint analysis. **Infrared Physics & Technology**, [S.l.], v. 122, p. 104052, 2022.

XU, C.; XIONG, Q.-W.; LI, Y.; ZHAO, J.-N.; ZHANG, L.; LI, X.-L. Explore the multitarget mechanism of tetrahydrocurcumin preventing on UV-induced photoaging mouse skin. **Heliyon**, [S.l.], v. 8, n. 8, p. 9888, 2022.

YAMASHITA, A.; DEGUCHI, J.; HONDA, Y.; YAMADA, T.; MIYAWAKI, I.; NISHIMURA, Y.; TANAKA, T. Increased susceptibility to oxidative stress-induced toxicological evaluation by genetically modified *nrf2a*-deficient zebrafish. **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods**, [S.l.], v. 96, p. 34-45, 2019.

YANG, S.; OOKA, M.; MARGOLIS, R. J.; XIA, M. Liver three-dimensional cellular models for high-throughput chemical testing. **Cell Reports Methods**, [S./], v. 3, n. 3, p. 100432, 2023.

YOKOYAMA, Y.; ONO, A.; YOSHIDA, M.; MATSUMOTO, K.; SAITO, M. Toxicological significance of increased serum alkaline phosphatase activity in dog studies of pesticides: analysis of toxicological data evaluated in japan. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, [S./], v. 109, p. 104482, 2019.

ZHANG, B.; YANG, J.; LI, X.; ZHU, H.; SUN, J.; JIANG, L.; XUE, C.; ZHANG, L.; XU, C.; XING, S. Tetrahydrocurcumin ameliorates postinfarction cardiac dysfunction and remodeling by inhibiting oxidative stress and preserving mitochondrial function via SIRT3 signaling pathway. **Phytomedicine**, [S./], v. 121, p. 155127, 2023.

ZHAO, C.; JIA, Z.; LI, E.; ZHAO, X.; HAN, T.; TIAN, J.; LI, F.; ZOU, D.; LIN, R. Hepatotoxicity evaluation of Euphorbia kansui on zebrafish larvae in vivo. **Phytomedicine**, [S./], v. 62, p. 152959, 2019.

ZHENG, F.; GONÇALVES, F. M.; ABIKO, Y.; LI, H.; KUMAGAI, Y.; ASCHNER, M. Redox toxicology of environmental chemicals causing oxidative stress. **Redox Biology**, [S./], v. 34, p. 101475, 2020.

ZHENG, R.-X.; YU, Z.-Y.; SHEN, C.; WILLCOX, M.; TRILL, J.; MOORE, M.; HU, X.-Y.; LIU, J.-P. Chinese Herb Patrinia Herba (Bai Jiang Cao) for Acute Respiratory Tract Infections: a systematic review of clinical studies. **Journal of Herbal Medicine**, [S./], v. 42, p. 100791, 2023.

ZHU, F. A review on the application of herbal medicines in the disease control of aquatic animals. **Aquaculture**, [S./], v. 526, p. 735422, 2020.

ZHU, H.; ZHANG, L.; JIA, H.; XU, L.; CAO, Y.; ZHAI, M.; LI, K.; XIA, L.; JIANG, L.; LI, X. Tetrahydrocurcumin improves lipopolysaccharide-induced myocardial dysfunction by inhibiting oxidative stress and inflammation via JNK/ERK signaling pathway regulation. **Phytomedicine**, [S./], v. 104, p. 154283, 2022.

ZHU, L.; XUE, Y.; FENG, J.; WANG, Y.; LU, Y.; CHEN, X. Tetrahydrocurcumin as a stable and highly active curcumin derivative: a review of synthesis, bioconversion, detection and application. **Food Bioscience**, [S./], v. 53, p. 102591, 2023.

ZON, L. I.; PETERSON, R. T. In vivo drug discovery in the zebrafish. **Nature Reviews Drug Discovery**, [S./], v. 4, p. 35-44, 2005.