

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA - UFV
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

LETÍCIA ROSADO DE PAULA

**EFEITOS DA MESOTRIONA SOBRE PARÂMETROS HISTOLÓGICOS NO
INTESTINO DELGADO DE RATOS WISTAR**

VIÇOSA – MINAS GERAIS

2025

LETÍCIA ROSADO DE PAULA

**EFEITOS DA MESOTRIONA SOBRE PARÂMETROS HISTOLÓGICOS NO
INTESTINO DELGADO DE RATOS WISTAR**

Monografia apresentada ao Curso de Ciências
Biológicas da Universidade Federal de Viçosa
como requisito para obtenção do título de
bacharel em Ciências Biológicas.

Orientadora: Mariana Machado Neves

Coorientadora: Juliana Alves do Vale

VIÇOSA – MINAS GERAIS

2025


LETÍCIA ROSADO DE PAULA

**EFEITOS DA MESOTRIONA SOBRE PARÂMETROS HISTOLÓGICOS NO
INTESTINO DELGADO DE RATOS WISTAR**


Monografia apresentada ao Curso de Ciências
Biológicas da Universidade Federal de Viçosa
como requisito para obtenção do título de
bacharel em Ciências Biológicas.

APROVADA em 26 de novembro de 2025

Assentimento:

Documento assinado digitalmente
 **LETÍCIA ROSADO DE PAULA**
Data: 30/11/2025 17:38:56-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Letícia Rosado de Paula
Autora

Documento assinado digitalmente
 **MARIANA MACHADO NEVES**
Data: 30/11/2025 08:38:20-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Mariana Machado Neves
Orientadora

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por ter me permitido sonhar os sonhos que Ele sonhou para mim, por ter me sustentado, por Seu amor infinito e ter me permitido chegar até aqui.

À Virgem Maria, minha mãe querida, pela intercessão, cuidado e amparo.

Ao meu Anjo da Guarda, pelo socorro durante todo percurso.

Às minhas amigas do Céu, Santa Teresa D'Ávila e Ir. Clare Crockett, pela intercessão e inspiração de que na vida é preciso esforço para crescer.

Aos meus pais, Cristino e Cida (*In memorian*), por me ensinarem a sonhar alto, e acreditar que eu posso chegar aonde eu quiser, se eu me empenhar.

Aos meus irmãos, Juliana e Thiago, por serem meu porto seguro e sustento.

Ao meu sobrinho, Mateus e à minha cunhada, Letícia, pelo carinho e apoio de sempre.

Aos meus padrinhos, Marilene e Michel, pelos conselhos e cuidado em todas as vezes que eu me desesperava devido às decisões a serem tomadas.

Aos meus familiares, por me sustentarem através das orações.

À minha orientadora, Mariana Machado Neves, por me aceitar em seu laboratório, pelo acolhimento, apoio, incentivo e tornar o LARAT uma segunda casa para mim.

À Juliana Alves do Vale, pela paciência e disposição que sempre demonstrou ao me orientar e por ser uma referência de cientista a mim.

À Iara Vasconcelos, Alex Filipe e Luiz Otávio, pela orientação, suporte e disponibilidade em responder todos os meus questionamentos.

Ao LARAT por me acolher com tanto carinho e me fazer sentir pertencente.

Ao Sr. Cônego José Geraldo Vidigal de Carvalho, por sempre incentivar a dedicação aos estudos.

Ao JSC e ASC, por terem sido uma casa para mim, me ensinar a ser firme na espiritualidade e me ensinar a ser responsável.

Ao Carisma Shalom, por tantos ensinamentos, pela espiritualidade derramada em suas canções que me sustentaram por milhares de horas em que as palavras me faltavam para rezar.

Aos meus amigos, amores que Deus me permitiu escolher, por serem um refúgio seguro e um tesouro preciosíssimo e caro ao meu coração. Em especial, ao Rafa, Mazinha, Bru, Pula, Mayks, João B., Juninho, Chiara, Joninhas, Julinha, Laís, Tatá, Carol Vidi, Paty, pelas partilhas, risadas e choros e por me sustentarem nos momentos difíceis.

Às minhas amigas do lab, Ana, Fran e Juh, pelas conversas, risadas e apoio nos momentos difíceis.

E, por fim, a mim, que superei dificuldades que, tantas vezes, eu mesma me impus e a todas as pessoas que, direta ou indiretamente, contribuíram para que eu seguisse firme na vontade de Deus, e eu pudesse me tornar uma bióloga na melhor e mais bonita das federais.

RESUMO

A mesotriona é um herbicida inibidor da enzima 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase (HPPD), amplamente utilizado na cultura do milho para o controle de plantas daninhas. Apesar de sua seletividade, o uso recorrente levanta preocupações quanto à toxicidade em organismos não alvo, especialmente pela ingestão de água e alimentos contaminados. Considerando que o intestino delgado é o principal sítio de absorção de xenobióticos, este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos da exposição subaguda à mesotriona sobre parâmetros histológicos e histomorfométricos do duodeno, jejuno e íleo de ratos Wistar. Foram utilizadas 15 fêmeas adultas, distribuídas em três grupos experimentais ($n = 5/\text{grupo}$), submetidas à gavagem oral diária com água destilada (controle) ou mesotriona nas doses de 125 e 250 mg/kg durante 14 dias. Todos os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA/UFV, protocolo nº 32/2023). Após eutanásia, fragmentos das três regiões do intestino delgado foram analisados em microscopia de luz. As alterações histológicas foram classificadas segundo Chiu (1970). Para a análise histomorfométrica, foram avaliadas altura das criptas, espessura da submucosa, espessura das camadas musculares circular interna e longitudinal externa e altura do epitélio. A normalidade foi verificada pelo teste de Shapiro–Wilk, e as comparações entre grupos foram realizadas por ANOVA seguida do teste post hoc de Newman–Keuls ($p < 0,05$). Os parâmetros histomorfométricos não apresentaram diferenças significativas entre os grupos ($p > 0,05$), indicando preservação quantitativa da estrutura intestinal. Em contraste, a análise histopatológica revelou lesões progressivas e dependentes da dose, como perda de definição epitelial, hiperplasia, infiltrado inflamatório, necrose e desorganização do epitélio, sendo o íleo a região mais afetada. Conclui-se que a mesotriona induz danos iniciais ao tecido intestinal mesmo sem alterações morfométricas detectáveis, sugerindo toxicidade subclínica com potencial para agravamento em exposições prolongadas.

Palavras-chave: xenobióticos; mamíferos; absorção intestinal; toxicidade.

ABSTRACT

Mesotrione is an herbicide that inhibits the enzyme 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase (HPPD) and is widely used in maize cultivation for weed control. Despite its selectivity, recurrent use raises concerns regarding its potential toxicity in non-target organisms, particularly through the ingestion of contaminated water and food. Considering that the small intestine is the main site of xenobiotic absorption, this study aimed to evaluate the effects of subacute mesotrione exposure on histological and histomorphometric parameters of the duodenum, jejunum, and ileum of Wistar rats. Fifteen adult female rats were assigned to three experimental groups (n = 5/group) and subjected to daily oral gavage with water (control) or mesotrione at doses of 125 and 250 mg/kg for 14 days. All procedures were approved by the Ethics Committee on the Use of Animals (CEUA/UFV, protocol no. 32/2023). After euthanasia, fragments of the three intestinal regions were collected, processed, and examined under light microscopy. Histological alterations were classified according to Chiu (1970). For morphometric analysis, crypt height, submucosal thickness, thickness of the inner circular and outer longitudinal muscle layers, and epithelial height were measured. Normality was assessed using the Shapiro–Wilk test, and group comparisons were performed by one-way ANOVA followed by the Newman–Keuls post hoc test ($p < 0.05$). Histomorphometric parameters showed no significant differences among groups ($p > 0.05$), indicating quantitative preservation of intestinal architecture. In contrast, histopathological evaluation revealed progressive and dose-dependent lesions, including loss of epithelial definition, hyperplasia, inflammatory infiltrate, necrosis, and villus disorganization, with the ileum being the most affected segment. In conclusion, mesotrione induced early intestinal tissue damage even in the absence of detectable morphometric alterations, suggesting subclinical toxicity with potential for worsening under prolonged exposure.

Keywords: xenobiotics; mammals; intestinal absorption; toxicity.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	9
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	10
2.1. Pragas agrícolas.....	10
2.2. Herbicidas na agricultura moderna.....	11
2.3. Toxicidade de herbicidas em organismos não-alvo.....	12
2.4. Absorção e destino dos herbicidas no organismo.....	13
2.5. Estrutura e função do intestino delgado.....	14
2.6. Trato gastrointestinal como alvo de xenobióticos.....	15
2.7. Patologias associadas à exposição crônica.....	16
2.8. Lacunas na literatura e relevância do estudo.....	17
3. OBJETIVOS.....	18
3.1. Objetivo Geral.....	18
3.2. Objetivos Específicos.....	18
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	18
4.1. Animais e comitê de ética.....	18
4.2. Delineamento experimental.....	18
4.3. Eutanásia e coleta de material biológico.....	19
4.4. Processamento histológico do intestino delgado para microscopia de luz.....	19
4.5. Análises histopatológicas e histomorfométricas.....	20
4.6. Análise estatística.....	22
5. RESULTADOS.....	22
5.1. Análises histológicas e histopatológicas do duodeno.....	22
5.1. Análises histológicas e histopatológicas do jejuno.....	25
5.3. Análises histológicas e histopatológicas do íleo.....	28
6. DISCUSSÃO.....	31
6.1. Resultados Morfométricos.....	31
6.2. Alterações Histopatológicas.....	32
6.3. Tendências Dose-Dependentes.....	33
6.4. Vulnerabilidade do Íleo.....	34
6.5. Toxicidade da Mesotriona.....	34
6.6. Possíveis Efeitos em 21 Dias de Exposição.....	35
6.7. Comparação com Estudos sobre a Mesotriona e Outros Herbicidas.....	35
6.8. Implicações para a Saúde Pública e Meio Ambiente.....	36
7. CONCLUSÃO.....	36
REFERÊNCIAS.....	37

1. INTRODUÇÃO

Com os avanços tecnológicos na agricultura, o uso de herbicidas se tornou uma ferramenta essencial para garantir uma maior produtividade nas culturas, principalmente pelo controle efetivo de plantas daninhas (Parven *et al.*, 2025). Uma vez que estas competem por recursos como água, luz e nutrientes, resultando em consideráveis perdas no desempenho de plantios, a invasão de plantas daninhas representa uma ameaça significativa (Oerke, 2006). Por esta razão, o uso de herbicidas se torna uma das principais estratégias de manejo para assegurar a produtividade, com impacto considerável no controle desta infestação.

Entre eles, destaca-se a mesotriona, indicada principalmente para a cultura do milho, pela sua alta eficiência no controle de plantas daninhas de folhas largas (EFSA, 2016). A mesotriona pertence ao grupo dos inibidores da enzima 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase (HPPD), sendo esta essencial para a biossíntese de carotenoides, pigmentos essenciais para a proteção dos tecidos vegetais contra a fotoxidação. A inibição dessa enzima leva à degradação da clorofila, resultando no branqueamento foliar e na morte das plantas sensíveis por estresse oxidativo (Beaudegnies *et al.*, 2009). A seletividade da mesotriona se deve à capacidade do milho de metabolizá-la rapidamente, transformando-a em compostos não tóxicos para si mesmo, através de reações enzimáticas mediadas pelo citocromo P450 e pela glutatona S-transferase. Já as plantas daninhas, são menos eficientes nesse processo, e acumulam o composto em níveis altos, sofrendo então os efeitos fitotóxicos do herbicida. Contudo, o uso contínuo e indiscriminado deste herbicida pode causar efeitos nocivos, sobretudo em espécies não-alvo, como animais e humanos, cuja exposição pode causar alterações fisiológicas, comportamentais e, em alguns casos, intoxicação.

A exposição de humanos e outros mamíferos, considerados organismos não-alvo, à resíduos de herbicidas ocorre através da ingestão de alimentos e água contaminados (EFSA, 2016). Após a ingestão, essas substâncias percorrem todo o trato gastrointestinal até o intestino delgado, onde ocorre a absorção de nutrientes e também de possíveis toxinas. Isso ocorre por meio das vilosidades intestinais, que aumentam a superfície de contato do intestino, permitindo o transporte de moléculas para o sistema circulatório (Hodgson, 2010). Dessa forma, herbicidas, que são substâncias persistentes, podem atravessar a barreira intestinal e potencializar alguns efeitos sistêmicos a longo prazo.

Existem indícios de que a exposição a herbicidas pode afetar diretamente o intestino delgado, comprometendo a integridade da mucosa, a morfologia intestinal e a capacidade de absorção de nutrientes (Araújo *et al.*, 2023). Segundo Bischoff (2011), essa região do intestino é essencial para a homeostase do organismo, permitindo que o meio interno se

mantenha equilibrado diante das mudanças do meio externo, além de ser responsável pela digestão e absorção de nutrientes. Ela também representa uma das principais vias de entrada de xenobióticos, que são compostos químicos estranhos ao organismo, podendo causar inflamações, alterações na microbiota e disfunção da barreira intestinal (Di Tommaso *et al.*, 2021). Diante disso, o uso extensivo do herbicida mesotriona gera preocupações a respeito de seus efeitos em organismos não-alvo, o que requer uma maior compreensão das consequências para a homeostase corporal.

Nesse contexto, são escassos os estudos que investigam, de forma sistemática, os efeitos que a mesotriona causa na estrutura histológica do intestino delgado de mamíferos. A maior parte das pesquisas concentram-se nos impactos que esse herbicida causa em organismos aquáticos, como em peixes, nos quais já foram observadas alterações bioquímicas relacionadas ao estresse oxidativo e danos ao DNA (Wang *et al.*, 2018; Piancini *et al.*, 2015). Análises histopatológicas detalhadas das três porções do intestino delgado (duodeno, jejuno e íleo) em roedores expostos ao mesotriona são inexistentes. Em mamíferos, as informações são limitadas e focam em parâmetros gerais de toxicidade, sem uma análise histológica detalhada em células (Mesnage *et al.*, 2018). Portanto, este trabalho teve como objetivo avaliar os efeitos da exposição à mesotriona sobre a morfologia do intestino delgado de ratos Wistar. Para isso, realizou-se análises histológicas e histomorfométricas, a fim de identificar possíveis alterações. Os resultados podem gerar informações sobre a toxicologia deste herbicida, contribuindo na construção de políticas públicas para estabelecer padrões de segurança relacionados ao seu uso.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Pragas agrícolas

Atualmente, a agricultura tem enfrentado desafios com relação à manutenção da produtividade perante a presença de inúmeras pragas agrícolas. Entre essas estão as plantas daninhas, que constituem uma das maiores ameaças, pois competem com as culturas por recursos como água, luz e nutrientes (Oerke, 2006). Na produção de alimentos, a infestação por plantas daninhas pode gerar perdas entre 20% e 40%, dependendo da cultura e das condições de manejo, o que transforma um problema técnico também em uma questão social, pelo fato de afetar diretamente a disponibilidade e o valor dos alimentos para consumidores, além da renda dos agricultores (Oerke, 2006). Assim, é nesse cenário que o uso de controle químico, por meio de herbicidas, se destaca, sendo uma ferramenta de manejo eficiente e

prática (Parven *et al.*, 2025). Embora este método represente um grande avanço na produtividade agrícola, ainda se questionam os impactos que esses produtos causam no ambiente e nos seres vivos.

Os herbicidas têm desempenhado um papel muito importante na agricultura moderna. Devido à sua eficiência no manejo de plantas daninhas, além de contribuir para o aumento global da produtividade. No entanto, seu uso intensivo e indiscriminado gera problemas, como a persistência no solo, a lixiviação para águas subterrâneas, a contaminação de ecossistemas aquáticos e de demais culturas agropecuárias (Parven *et al.*, 2025). Muitos estudos apontam riscos associados a essas substâncias, visto que resíduos de herbicidas podem permanecer em alimentos e na água potável, e se tornam potenciais vias de exposição crônica para humanos e animais, além de riscos ecológicos associados à sua persistência no ambiente (Parven *et al.*, 2025; Mugudamani *et al.*, 2023).

Compreender os benefícios e malefícios dos herbicidas é essencial para discutir o seu impacto na agricultura e em todo ecossistema onde são aplicados. Seus efeitos podem afetar diversos recursos ambientais, impactando organismos vivos que dependem desses recursos para viver, e ainda há pouca preocupação relacionada aos danos futuros que podem causar.

2.2. Características da Mesotriona

Os herbicidas são produtos químicos desenvolvidos para controlar ou eliminar o crescimento de plantas não desejadas em produções agrícolas. Desde a introdução do 2,4-D em 1940, a indústria de agroquímicos cresceu consideravelmente, desenvolvendo moléculas com modos de ação mais específicos. Entre as classes de herbicidas mais utilizadas atualmente estão os inibidores da enzima 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase (HPPD). Com a inibição da HPPD, ocorre a redução dos carotenoides, antioxidantes naturais que atuam na proteção da planta contra o estresse fotooxidativo. Isso permite o acúmulo de radicais livres que degradam a clorofila, levando ao branqueamento das folhas e à morte da planta (Mitchell *et al.*, 2001).

A mesotriona é um herbicida triquetônico pertencente ao grupo dos inibidores da enzima 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase (HPPD), muito utilizado no cultivo do milho para o controle de plantas daninhas dicotiledôneas (Mitchell *et al.*, 2001). Do ponto de vista químico, trata-se de um composto sintético derivado da leptospermona, molécula natural encontrada em espécies do gênero *Callistemon*. Essa estrutura triquetona confere à mesotriona elevada estabilidade e capacidade de interação com enzimas envolvidas na via metabólica dos carotenoides, pigmentos essenciais para a fotoproteção celular (Beaudegnies

et al., 2009). Por essas características químicas e pelo seu modo de ação específico, a mesotriona se destaca entre os herbicidas modernos, apresentando seletividade para o milho e grande eficácia no controle de plantas daninhas de folha larga.

O mecanismo de ação da mesotriona ocorre por meio da inibição competitiva da HPPD, enzima responsável pela conversão do 4-hidroxifenilpiruvato em homogentisato, um dos precursores fundamentais da biossíntese de carotenoides. Com a interrupção dessa via, há redução drástica dos níveis desses pigmentos, o que compromete a proteção antioxidante dos tecidos vegetais e leva ao acúmulo de espécies reativas de oxigênio (ROS). Consequentemente, ocorre a degradação da clorofila, gerando o branqueamento foliar característico e culminando na morte das plantas sensíveis por estresse oxidativo (Mitchell *et al.*, 2001; Beaudegnies *et al.*, 2009). Dessa forma, o herbicida interfere diretamente na fotoproteção e no equilíbrio redox das plantas, promovendo danos celulares progressivos que resultam na perda de vitalidade e na eliminação das espécies alvo.

Embora seja seletiva para o milho, que possui vias metabólicas rápidas de detoxificação baseadas em citocromo P450 e glutathione S-transferase, a mesotriona pode alcançar organismos não alvo, especialmente por exposição oral. Após a ingestão por mamíferos, o composto entra em contato primariamente com a mucosa intestinal, onde processos de absorção de xenobióticos ocorrem por difusão e transporte ativo (Hodgson, 2010). Uma vez absorvida, a mesotriona segue via veia porta até o fígado, onde sofre biotransformações oxidativas e hidroxilações, gerando metabólitos mais hidrossolúveis que são eliminados predominantemente na urina (Alferness & Wiebe, 2002). Assim, mesmo sendo rapidamente metabolizada, a substância ainda percorre etapas críticas de contato e transformação no organismo, o que reforça a importância de avaliar possíveis efeitos tóxicos decorrentes dessa exposição.

Apesar da eficiência da biotransformação hepática, a exposição repetida pode resultar em efeitos locais e sistêmicos, visto que a mucosa intestinal, primeiro ponto de contato, está sujeita a processos de estresse oxidativo, inflamação e alterações estruturais, como sugerido por estudos em modelos aquáticos e tecido hepático de mamíferos (EFSA, 2016; Mesnage *et al.*, 2018). Assim, compreender o destino e os efeitos iniciais da mesotriona no organismo é essencial para avaliar seus possíveis impactos toxicológicos em modelos não alvo.

2.3. Toxicidade de herbicidas em organismos não-alvo

A toxicidade de herbicidas em organismos não-alvo é uma preocupação crescente, inclusive quando se trata de organismos aquáticos e mamíferos. Os herbicidas podem induzir

estresse oxidativo, alterações bioquímicas e danos ao DNA, danificando muitos órgãos e sistemas (Mela *et al.*, 2013; Piancini *et al.*, 2015). Estudos em peixes demonstram que esses compostos podem provocar desequilíbrios fisiológicos importantes, servindo como indicadores iniciais de impactos ecotoxicológicos, mas não representam os únicos efeitos possíveis em outros organismos.

Alguns estudos têm demonstrado que a exposição a herbicidas pode gerar efeitos tóxicos em mamíferos, especialmente no fígado e nos rins, órgãos centrais no metabolismo e na excreção de xenobióticos (EFSA, 2016; Mostafalou & Abdollahi, 2017). O fígado é o principal local onde ocorre a metabolização de compostos e substâncias, e após a exposição a compostos como o glifosato, esses podem causar estresse oxidativo, peroxidação lipídica e danos histopatológicos, como necrose e esteatose (El-Shenawy, 2009). De modo semelhante, os rins, por filtrarem o sangue, estão sujeitos ao acúmulo de metabólitos tóxicos. A nefrotoxicidade de herbicidas pode se manifestar como degeneração tubular, infiltrado inflamatório e alterações na função renal, com elevação da creatinina e ureia séricas (Jayasumana *et al.*, 2015). É crucial destacar que a toxicidade pode ser amplificada pelos ingredientes inertes das formulações comerciais, cujos efeitos são frequentemente negligenciados nas avaliações de risco (Cox & Sorgan, 2006). Em células humanas, a mesotriona também provocou alterações na expressão gênica, incluindo mudanças associadas ao metabolismo oxidativo e a processos inflamatórios (Mesnage *et al.*, 2018).

Diante disso, embora os herbicidas tenham sido feitos para atuar especificamente em plantas, a mesotriona pode interferir em processos celulares fundamentais em organismos de maior complexidade e esses estudos reforçam a necessidade de avaliações toxicológicas, ainda que sejam compostos considerados seguros em condições normais de uso.

2.4. Absorção e destino dos herbicidas no organismo

O comportamento tóxico de herbicidas em organismos vertebrados segue as etapas de absorção, distribuição, metabolização e excreção (ADME). As formas de exposição incluem inalação, contato dérmico e, principalmente, ingestão de resíduos presentes em alimentos e água (Hodgson, 2010). Alguns herbicidas, como os da classe das sulfonilureias e das triazinas, possuem alta solubilidade em água, favorecendo a lixiviação e a contaminação de fontes de abastecimento público, o que representa risco adicional para populações humanas e para a fauna (Gillom *et al.*, 2006). Esses processos determinam como os herbicidas alcançam diferentes órgãos e influenciam a magnitude de sua toxicidade, reforçando a importância de compreender as etapas de ADME em modelos de exposição oral.

A principal via de exposição para humanos e animais é a oral, por meio de resíduos em alimentos e água potável. Após a ingestão, os compostos são absorvidos preferencialmente no intestino delgado, que apresenta ampla área de superfície e alta expressão de transportadores de membrana. Em seguida, atingem o fluxo portal e chegam ao fígado, onde passam por biotransformações enzimáticas que podem reduzir ou potencializar sua toxicidade (Hodgson, 2010). A persistência de resíduos em grãos, frutas e hortaliças torna essa via particularmente relevante (Bolognesi & Morasso, 2000).

Em relação à mesotriona, as evidências indicam que, após a administração oral, cerca de 70 a 90% da dose é absorvida, distribuindo-se rapidamente pelo organismo e sendo amplamente metabolizada no fígado. A maior parte da substância absorvida é convertida em metabólitos hidroxilados, e aproximadamente 80% da dose administrada é excretada pela urina nas primeiras 24 horas (Alferness & Wiebe, 2002; EFSA, 2016). Embora o metabolismo ocorra predominantemente no fígado, a absorção intestinal é a primeira etapa do processo, o que significa que o epitélio do intestino delgado é o primeiro tecido exposto à mesotriona após a ingestão. (Hodgson, 2010). Dessa forma, é possível que haja respostas locais, como alterações morfológicas, inflamatórias e oxidativas (Bischoff, 2011; Di Tommaso *et al.*, 2021), justificando a avaliação dessa região em estudos de toxicidade oral. A ausência de dados aprofundados sobre alterações histológicas no intestino delgado decorrentes da exposição à mesotriona compromete a compreensão dos riscos associados à exposição prolongada (EFSA, 2016) e reforça a importância de análises histológicas e histomorfométricas em modelos animais para contribuir com a saúde pública.

2.5. Estrutura e função do intestino delgado

O intestino delgado desempenha papel essencial no processo digestivo, sendo responsável pela digestão final e pela absorção da maior parte dos nutrientes consumidos. Após a passagem do alimento pelo estômago, o bolo alimentar se transforma em quimo e chega ao seu interior, onde passa por intensa mistura, degradação enzimática e absorção, etapas fundamentais para a manutenção da homeostase do organismo.

Anatomicamente, o intestino delgado apresenta quatro camadas principais: mucosa, submucosa, muscular e serosa. A mucosa é revestida por epitélio cilíndrico simples composto por enterócitos, células especializadas na absorção, e células caliciformes, responsáveis pela secreção de muco. Esse epitélio fica acima da lâmina própria, tecido conjuntivo ricamente vascularizado e com abundância de células imunológicas. Abaixo encontra-se a muscular da mucosa, que realiza pequenos movimentos capazes de modificar a orientação das vilosidades

e otimizar a absorção. A submucosa é formada por tecido conjuntivo denso que abriga vasos sanguíneos, nervos e, no duodeno, as glândulas de Brunner. A camada muscular externa, composta por fibras circulares internas e longitudinais externas, gera os movimentos peristálticos que impulsionam o quimo ao longo do tubo digestivo. Por fim, a serosa reveste externamente o órgão e o protege (Junqueira & Carneiro, 2022).

A mucosa do intestino delgado é caracterizada pela presença de vilosidades digitiformes, as quais ampliam significativamente a área de contato com o conteúdo intestinal. Cada vilosidade é revestida por epitélio simples colunar e apresenta, em sua superfície apical, microvilosidades, que aumentam ainda mais a superfície absorptiva. A lâmina própria contém capilares sanguíneos e vasos linfáticos centrais (vasos lactíferos), essenciais para o transporte dos nutrientes absorvidos (Junqueira & Carneiro, 2022). Essa organização estrutural otimiza tanto a digestão quanto a absorção e se torna a base para o funcionamento fisiológico das três porções do intestino delgado.

O duodeno, primeira porção do intestino delgado, recebe o quimo do estômago e o mistura com bile e suco pancreático, que contêm enzimas fundamentais para a digestão de proteínas, lipídios e carboidratos. Suas glândulas de Brunner, situadas na submucosa, secretam um muco alcalino que neutraliza o pH ácido proveniente do estômago e protege o epitélio duodenal (Junqueira & Carneiro, 2022). Por essas características, o duodeno desempenha função essencial no início da digestão e na proteção do epitélio contra agentes químicos e físicos. O jejuno, porção intermediária e principal região de absorção de nutrientes, apresenta vilosidades mais longas e numerosas do que o duodeno e o íleo. Seu epitélio simples colunar rico em microvilosidades aumenta significativamente a superfície de absorção, favorecendo a captação de aminoácidos, monossacarídeos, ácidos graxos, vitaminas e minerais. A lâmina própria é muito vascularizada e contém vasos lactíferos que transportam os lipídios absorvidos (Junqueira & Carneiro, 2022). Dessa forma, o jejuno apresenta estrutura altamente especializada para garantir absorção eficiente e rápida dos produtos da digestão. Já o íleo, porção final do intestino delgado, dá continuidade ao processo de absorção e apresenta características próprias, como vilosidades mais curtas e a presença de placas de Peyer, agregados linfóides essenciais para a defesa imunológica da mucosa. Essas estruturas reconhecem microrganismos e antígenos presentes na luz intestinal, estabelecendo uma importante interface entre os sistemas digestivo e imunológico (Park *et al.*, 2023). Assim, o íleo contribui para a seletividade da barreira intestinal, protegendo o organismo de patógenos e xenobióticos.

Essa organização histológica e funcional confere ao intestino delgado alta capacidade absorptiva, mas também o torna particularmente vulnerável à ação de xenobióticos, incluindo herbicidas. A passagem de compostos lipofílicos e hidrossolúveis pelo epitélio pode desencadear respostas oxidativas e inflamatórias que comprometem a integridade da barreira intestinal (Bischoff, 2011; Hodgson, 2010). Diante disso, compreender a estrutura e o funcionamento de suas regiões é fundamental para interpretar como substâncias químicas, como a mesotriona, interagem com o epitélio intestinal e afetam a homeostase do organismo.

2.6. Trato gastrointestinal como alvo de xenobióticos

O trato gastrointestinal tem um papel central na digestão e absorção de nutrientes e na proteção imunológica contra microrganismos patogênicos, xenobióticos, toxinas, entre outros. O epitélio intestinal, em conjunto com a microbiota que o habita, atua na proteção contra substâncias estranhas ao organismo, incluindo xenobióticos (Bischoff, 2011). Devido à complexidade e vulnerabilidade do sistema digestivo, sua integridade é fundamental para a manutenção da saúde do organismo, assim, todo o trato se torna um ponto de maior atenção quando exposto a compostos químicos como os herbicidas.

Há estudos que comprovam que herbicidas podem comprometer gravemente a integridade dessa barreira intestinal (Di Tommaso *et al.*, 2021; Mesnage *et al.*, 2018). O estresse oxidativo causado por herbicidas em mamíferos, como em fígado e rins de ratos expostos ao glifosato (El-Shenaway, 2009) e em peixes (Piancini *et al.*, 2015), é um mecanismo importante que pode aumentar a permeabilidade intestinal. Esse processo é conhecido como *leaky gut*, que permite a translocação de endotoxinas bacterianas para a circulação, que predispõe o organismo a condições inflamatórias e sistêmicas. A perda de integridade da barreira intestinal não se limita apenas à passagem de endotoxinas para a circulação, mas também pode causar uma sequência de respostas bioquímicas e celulares. Essas alterações indicam que a exposição à herbicidas compromete o sistema de defesa do organismo, sendo necessário avaliar a barreira física e os impactos fisiológicos e metabólicos associados.

Além de comprometer a barreira física, os herbicidas também podem causar alterações bioquímicas e danos celulares. A mesotriona provocou alterações bioquímicas e dano ao DNA de peixes, demonstrando seu potencial tóxico em organismos aquáticos (Piancini *et al.*, 2015). Essas alterações, quando ocorrem por um longo período, podem gerar desequilíbrios metabólicos e causar doenças sistêmicas (Di Tommaso *et al.*, 2021). Logo, considerando que o intestino é a principal via de entrada de resíduos de herbicidas, seus

impactos em níveis morfológicos e histológicos precisam ser investigados com maior profundidade para haver uma compreensão completa dos riscos à saúde.

2.7. Patologias associadas à exposições prolongadas

A exposição prolongada ou recorrente a herbicidas tem sido associada a uma série de patologias, incluindo alterações no trato gastrointestinal de mamíferos. Estudos demonstram que, após contato contínuo com agroquímicos, podem ocorrer redução da altura das vilosidades intestinais, espessamento da mucosa e infiltrado inflamatório, comprometendo a absorção de nutrientes e desencadeando inflamações intestinais crônicas (Pietrobon & Senem, 2015). Uma situação semelhante foi observada em peixes expostos a herbicidas, como o glifosato, em que as alterações histopatológicas significativas que foram descritas no fígado e no epitélio intestinal incluíram fusão de vilosidades, vacuolização hepatocitária e infiltrado inflamatório (Jiraungkoorskul *et al.*, 2002). No entanto, para a mesotriona, estudos em peixes apontam principalmente alterações bioquímicas, indução de estresse oxidativo, dano ao DNA e sinais iniciais de toxicidade em células, indicando que esse herbicida pode desencadear efeitos em múltiplos sistemas fisiológicos, apesar de ser considerado menos persistente (Piancini *et al.*, 2015).

Em mamíferos, embora existam poucos estudos específicos sobre mesotriona, as evidências disponíveis apontam para alterações sistêmicas associadas à exposição oral, incluindo modulação de expressão gênica, processos inflamatórios e distúrbios metabólicos (Mesnage *et al.*, 2018). Esses achados sugerem que a mesotriona, assim como outros herbicidas da classe HPPD, pode interferir em vias celulares fundamentais e gerar efeitos cumulativos em órgãos como fígado, rins e trato intestinal. Órgãos envolvidos na desintoxicação, como fígado e rins, também podem apresentar acúmulo de radicais livres, inflamação e alterações estruturais (Klátyik *et al.*, 2024). Ademais, a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer classificou o glifosato como “provavelmente carcinogênico para humanos” (Grupo 2A), com base em evidências limitadas em humanos, mas suficientes em animais, destacando mais casos de distúrbios endócrinos, hepatopatias, nefropatias e possíveis efeitos carcinogênicos (IARC, 2015). Além disso, há evidências de que a exposição a agrotóxicos com maior incidência de doença de Parkinson, infertilidade e malformações congênitas (Mostafalou & Abdollahi, 2017). No contexto específico da mesotriona, ainda são escassos os estudos que investigam sua toxicidade em mamíferos, especialmente no intestino delgado. Os trabalhos existentes indicam que seus metabólitos podem interagir com vias oxidativas e inflamatórias e que, durante o processo de absorção intestinal, o epitélio pode

sofrer estresse químico antes mesmo da metabolização hepática. Assim, apesar de ser considerada menos tóxica que herbicidas mais antigos (Possamai *et al.*, 2023), a mesotriona apresenta potencial para gerar alterações morfofisiológicas, principalmente em exposições repetidas. Além disso, a possibilidade de efeitos combinados com outros agroquímicos no ambiente agrícola reforça a necessidade de estudos laboratoriais que avaliem detalhadamente seus impactos na mucosa intestinal.

2.8. Lacunas na literatura e relevância do estudo

Diante disso, apesar dos avanços, as análises histológicas detalhadas sobre os efeitos da mesotriona no trato gastrointestinal de mamíferos ainda são escassas. Muitos estudos concentram-se em ambientes aquáticos ou em análises bioquímicas, não levando em consideração avaliações morfométricas e histopatológicas do intestino delgado de mamíferos. O intestino é um dos primeiros órgãos a receber esses compostos em sua mucosa, logo, é preocupante a escassez de dados que assegurem a segurança dessa substância para humanos.

Nesse contexto, o presente trabalho propõe a avaliação histológica e morfométrica do intestino delgado de roedores expostos à mesotriona, nas três regiões do intestino delgado (duodeno, jejuno e íleo), fornecendo dados que contribuirão para regulamentações mais seguras e para a compreensão da toxicidade desse herbicida em mamíferos.

Diante disso, embora os herbicidas sejam ferramentas importantes para a segurança alimentar global, seus efeitos toxicológicos ultrapassam o controle de plantas daninhas. A toxicidade em rins e fígado, os danos à barreira intestinal e o potencial de induzir patologias crônicas exigem avaliações aprofundadas, especialmente em compostos relativamente novos, como a mesotriona. Esta revisão reforça a necessidade de unir dados morfológicos, para que a compreensão dos reais impactos dessas substâncias colabore com a saúde humana e animal.

2.9. Comparação com Estudos sobre a Mesotriona e Outros Herbicidas

A literatura tem demonstrado que, embora a mesotriona seja considerada de baixa toxicidade para mamíferos (EFSA, 2016), pode induzir respostas inflamatórias precoces no epitélio intestinal, possivelmente via inibição de HPPD e geração de ROS, semelhante aos mecanismos em plantas (Beaudegnies *et al.*, 2009). Um estudo realizado por Jiraungkoorskul *et al.*, (2002) com outros herbicidas, como o glifosato, identificaram lesões similares em peixes, incluindo degeneração celular e infiltrado inflamatório no trato gastrointestinal, mas em mamíferos, seus efeitos são mais sutis e dose-dependentes. Além disso, estudos em ratos

expostos ao glifosato relatam necrose hepática e renal (El-Shenawy, 2009), mas poucos exploram o intestino.

Ademais, embora a seletividade desse herbicida para culturas como o milho reduza seus efeitos sobre plantas-alvo, sua persistência no ambiente pode aumentar o risco de exposição para vertebrados (Alferness & Wiebe, 2002), reforçando a necessidade de estudos comparativos mais amplos entre diferentes organismos não-alvo.

2.10. Implicações para a Saúde Pública e Meio Ambiente

Os danos intestinais observados têm implicações relevantes para a saúde pública, principalmente em contextos de longa exposição à mesotriona, via alimentos e água contaminados, vias primárias de entrada em humanos (Hodgson, 2010). A progressão de lesões histopatológicas, como perda epitelial e necrose, pode comprometer a barreira intestinal, levando a "*leaky gut*" e translocação de endotoxinas, predispondo a inflamações sistêmicas e patologias crônicas, como distúrbios endócrinos, metabólicos e neurológicos (Mostafalou & Abdollahi, 2017; IARC, 2015). Embora a mesotriona seja aprovada para uso agrícola (EFSA, 2016), seus efeitos cumulativos em mamíferos, unidos a outros componentes em formulações comerciais (Cox & Sorgan, 2006), destacam a necessidade de reavaliações regulatórias, incluindo eventual revisão dos limites de exposição, mais rigorosos para proteger populações vulneráveis, como crianças e agricultores. Do ponto de vista ambiental, a persistência da mesotriona no solo e água subterrânea (Alferness & Wiebe, 2002) representa um risco ecológico, afetando não só mamíferos, mas também ecossistemas aquáticos, onde já foram relatados impactos em peixes (Piancini *et al.*, 2015). Isso reforça a necessidade de estratégias de manejo sustentável, como rotação de culturas e monitoramento ambiental, para diminuir os efeitos tóxicos desse herbicida, contribuindo assim para a segurança alimentar global e a preservação da biodiversidade.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

- Avaliar os efeitos da exposição à mesotriona no intestino delgado de ratos Wistar.

3.2. Objetivos Específicos

- Analisar histologicamente as três regiões do intestino, duodeno, jejuno e íleo, de ratos Wistar expostos à mesotriona.

- Descrever potenciais patologias ocasionadas pela exposição à mesotriona nas regiões intestinais de duodeno, jejuno e íleo de ratos Wistar;
- Realizar a análise histomorfométrica das regiões do duodeno, jejuno e íleo, incluindo medidas de altura das criptas, espessura da submucosa, espessura das camadas musculares circular interna e longitudinal externa e altura do epitélio;

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Animais e comitê de ética

Este estudo faz parte de um projeto mais amplo que envolve a análise da exposição a mesotriona em diferentes órgãos. Neste experimento, foram utilizados 15 ratos Wistar fêmeas, adultos, procedentes do Biotério Central do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de Viçosa (UFV). Estes animais foram mantidos individualmente em gaiolas de polipropileno, temperatura de 21 °C e fotoperíodo controlado (12h claro/escuro), recebendo ração comercial e água *ad libitum*. Todos os procedimentos experimentais foram avaliados e aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais Experimentais da UFV (número de protocolo 32/2023).

4.2. Delineamento experimental

Após sete dias de aclimação, os animais foram divididos, aleatoriamente, em 3 grupos experimentais (5 animais/grupo): controle (água destilada), exposição à 125 mg/kg de mesotriona e exposição à 250 mg/kg de mesotriona. Os tratamentos foram feitos via oral, através de gavagem. A administração ocorreu uma vez ao dia, durante 14 dias, sempre no mesmo horário, às 9h da manhã, para padronização da absorção. A mesotriona foi diluída em água destilada, utilizada como solvente para as soluções experimentais, sendo o volume ofertado de 0,5 mL, por animal.

4.3. Eutanásia e coleta de material biológico

No 14º dia, os ratos foram pesados e colocados em jejum por 10h. Posteriormente, eles foram sedados com xilazina 30 mg/kg intraperitoneal e anestesiados usando quetamina 150 mg Kg⁻¹ intraperitoneal. A anestesia foi aprofundada até a morte utilizando 50 mg Kg⁻¹ de tiopental por via intraperitoneal. Após abertura da cavidade abdominal, o intestino delgado foi removido e dissecado em suas respectivas regiões, duodeno, jejuno e íleo. As regiões foram selecionadas de acordo com a literatura e anatomia do órgão. Para a região do duodeno

foram definidos os três primeiros centímetros após o final do estômago. Para o jejuno, foi definida a região medial do órgão. Já na região do íleo, foi definida a porção final próxima ao ceco no intestino grosso (Sousa, 2021). Fragmentos destas regiões foram fixados em formalina tamponada 10%, por 24h para as análises histológicas.

4.4. Processamento histológico do intestino delgado para microscopia de luz

Os fragmentos do duodeno, jejuno e íleo fixados em formalina 10% foram desidratados em séries crescentes de etanol (70%, 80%, 90%, 95%, absoluto) e embebidos em resina (Historesin®, Leica Microsystems, Nussloch, Germany). Cortes histológicos com espessura de 3 µm foram obtidos utilizando navalha de vidro acoplada ao micrótomo rotativo (RM, Leica Biosystems, Nussloch, Germany). Também foi realizada a inclusão em parafina, após as séries de álcool, as amostras foram clarificadas em xileno e embebidas em parafina, para análise introdutória, a fim de reconhecer a organização geral dos tecidos, identificar possíveis áreas de interesse e verificar a integridade das estruturas histológicas antes das análises detalhadas. Cortes histológicos com 5 µm de espessura foram obtidos utilizando navalha de aço acoplada ao micrótomo rotativo (RM 2255, Leica Biosystems, Nussloch, Alemanha). Para evitar a análise da mesma área histológica, as seções do órgão foram feitas em semi-série, descartando-se 10 cortes histológicos (30 µm e 50 µm, respectivamente) entre um e outro que foram usados nas análises. Os cortes em resina foram esticados em água em temperatura ambiente e os cortes em parafina foram esticados em água morna e estes foram coletados em lâminas histológicas. Logo após, os cortes foram corados com os corantes hematoxilina e eosina (HE) para a visualização da organização tecidual nas três regiões do intestino delgado. As lâminas histológicas foram montadas com Entellan® (Merck, Frankfurt, Germany). As análises foram feitas utilizando microscópio de luz (Nikon Eclipse Ei E100, Tóquio, Japão) nas objetivas de 4, 10 e 20x.

4.5. Análises histológicas, histopatológicas e histomorfométricas

A avaliação histopatológica foi realizada qualitativamente, considerando aspectos relacionados à organização estrutural típica das três regiões do intestino delgado, como morfologia das vilosidades e criptas, presença de glândulas, integridade epitelial e composição das camadas mucosa, submucosa, muscular e serosa. A observação das alterações foi realizada em microscopia de luz, com registros fotográficos obtidos em aumento de 10x. A identificação das lesões foi baseada nos critérios morfológicos descritos

por Santos e Alessi (2016) em *Patologia Veterinária*, como a ocorrência de descamação epitelial, perda de definição celular, infiltrado inflamatório, necrose, hiperplasia e desorganização das vilosidades, permitindo caracterizar alterações compatíveis com processos tóxicos ou inflamatórios. A classificação da severidade das lesões teve como base a integração desses critérios morfológicos com a escala de cinco níveis proposta por Chiu (1970) (Tab. 1). Nessa avaliação, a intensidade da patologia não foi determinada apenas pelo aspecto de uma única vilosidade, mas pela extensão e recorrência da lesão ao longo dos diferentes campos e cortes analisados. Dessa forma, padrões como necrose parcial foram definidos quando a lesão aparecia de forma limitada e não se repetia de em múltiplos cortes, enquanto alterações distribuídas em maior número de campos, afetando áreas mais amplas do tecido, foram classificadas com graus mais elevados de severidade. A aplicação desse critério baseado na extensão tecidual e na repetição entre cortes sucessivos, segue práticas laboratoriais recomendadas e garante maior precisão na representação do comprometimento real da mucosa intestinal, evitando interpretações baseadas em alterações isoladas.

Para as análises histomorfométricas (altura das criptas, espessura da submucosa, espessura das camadas musculares circular e longitudinal e altura do epitélio.), foram fotografados 30 campos histológicos por animal em fotomicroscópio acoplado a um sistema de captura de imagem na objetiva de 4x, sendo a análise realizada da seguinte forma: cada foto contendo 3 vilosidades no mínimo, com registro da camada muscular, submucosa e mucosa, utilizando os cortes histológicos corados em HE. As medições foram realizadas no programa de análise de imagens Image ProPlus. Foram realizadas 50 medições para cada uma das 3 regiões de cada animal nas fotomicrografias (Fig. 1). A altura da cripta foi medida traçando uma linha desde a base da vilosidade até o início da submucosa. Para as medidas de espessura de submucosa, camada muscular circular interna e longitudinal externa, foram traçadas linhas verticais abrangendo a área de cada uma das respectivas camadas. A altura do epitélio foi medida traçando uma linha vertical sobre todo o epitélio (Fig. 1). Os resultados foram expressos em micrômetros (μm).

Tabela 1: Classificação de alterações do tecido intestinal segundo Chiu (1970) citado por Mosa et al. (2017)

Nível	Achados microscópicos
0	Nenhuma alteração na mucosa
1	Apesar das alterações de Grunhagen na região subepitelial, as estruturas vilosas estão preservadas e não há dano celular ou inflamação
2	Lisamento em nível celular, aumento do espaço entre as estruturas vilosas e formação de Grunhagen na região subepitelial
3	Destruição das estruturas vilosas livres, dilatação em nível capilar e inflamação em nível celular
4	Células inflamadas, material necrótico, hemorragia e ulceração devido à destruição quase total das estruturas vilosas
5	Nenhuma estrutura visível além de material amorfo no tecido submucoso e a membrana mucosa totalmente destruída

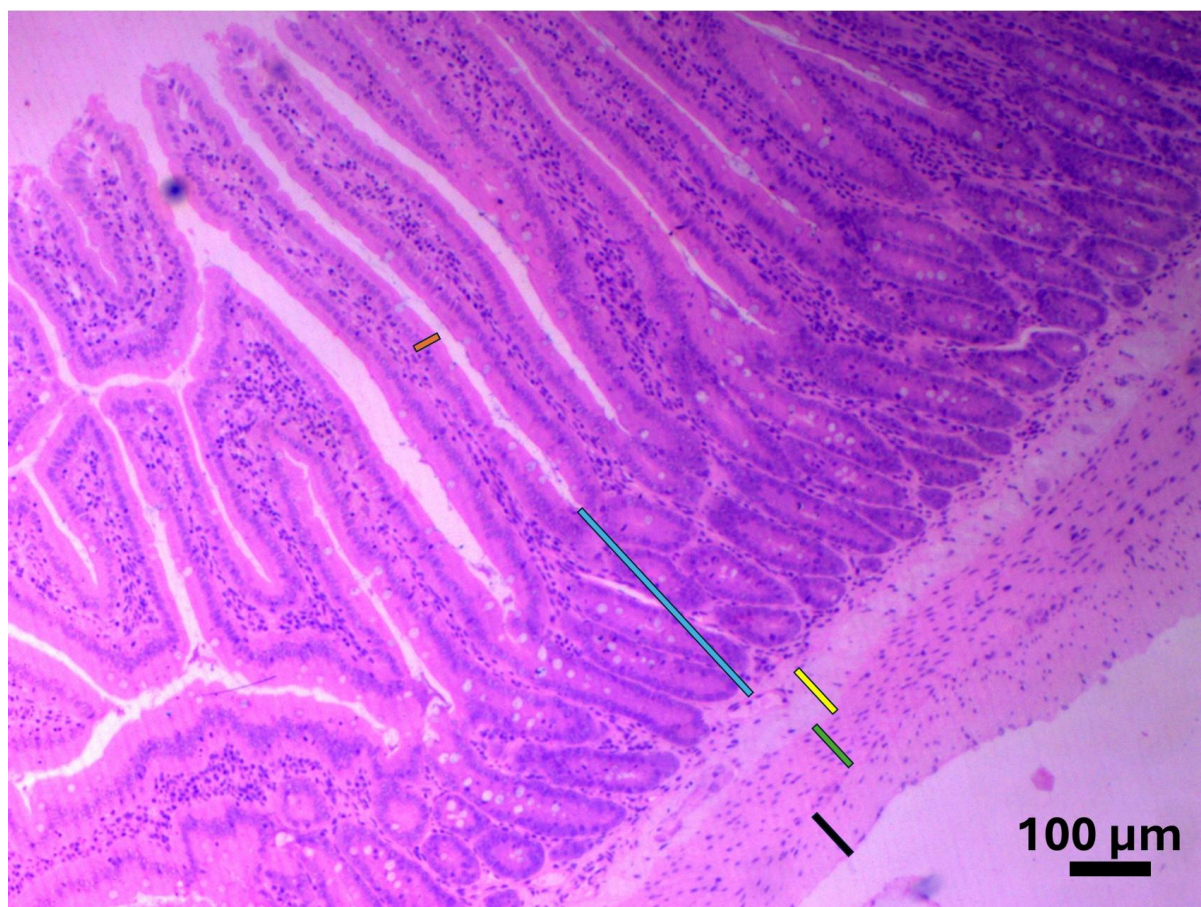


Figura 1. Imagem representativa da análise morfométrica de jejuno. Coloração HE. Azul: altura de cripta; Amarelo: espessura da submucosa; Verde: altura da camada circular interna;

Preto: altura da camada longitudinal externa; Laranja: altura do epitélio. A barra de escala representa 100 μ m no aumento de 4x em microscopia.

4.6. Análise estatística

Os resultados obtidos foram analisados quanto à normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk. Em seguida, os dados foram submetidos ao teste de análise de variância unidirecional (one way ANOVA), sendo as médias comparadas pelo teste *post hoc* de Newman-Keuls, o qual permite identificar quais grupos diferem entre si por meio de comparações múltiplas sequenciais. Esse teste organiza as médias em ordem crescente e compara apenas os pares de grupos com diferenças suficientemente grandes, utilizando intervalos críticos progressivos. Os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão da média (DP).

5. RESULTADOS

5.1. Análises histológicas, histopatológicas e histomorfométricas do duodeno

Animais controle apresentaram o duodeno com suas quatro camadas, mucosa, submucosa, muscular e serosa. A camada mucosa apresentou vilosidades longas e espessas com o epitélio simples e cilíndrico, havendo a presença rara de células caliciformes. Abaixo do epitélio foi observada a presença da lâmina própria com vasos sanguíneos e células imunológicas. Na base das vilosidades foram encontradas as criptas de Lieberkühn. Já a camada submucosa apresentou tecido conjuntivo denso, com presença de glândulas de Brunner. Em seguida, foram observadas as camadas musculares, constituídas de músculo liso disposto em duas subcamadas, a circular interna e outra longitudinal externa. Por fim, a camada serosa se mostrou formada por tecido conjuntivo frouxo (fig. 3).

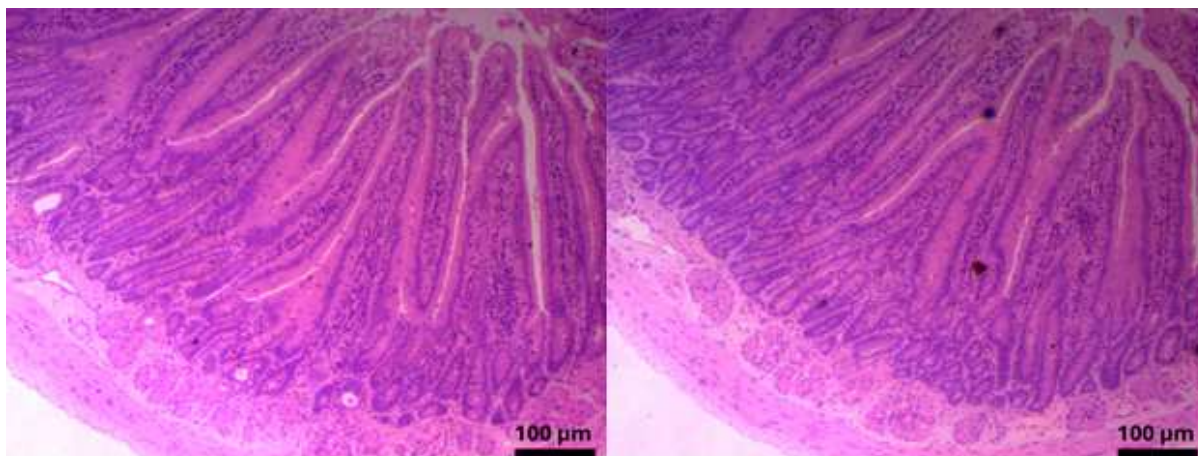


Figura 3. Imagem representativa da região do duodeno. A barra de escala representa 100 μ m no aumento de 4x em microscopia.

As análises histomorfométricas do duodeno não diferiram entre os grupos experimentais ($p > 0,05$; Fig. 2). No duodeno, as medidas morfométricas revelaram a preservação da estrutura intestinal entre os grupos. Os valores morfométricos obtidos para as diferentes camadas do duodeno estão apresentados na tabela 2.

Tabela 2. Parâmetros histomorfométricos do duodeno (média \pm DP) de ratos controle (recebendo água) e animais expostos à mesotriona em duas concentrações ($n = 5$ animais/grupo), por gavagem durante 14 dias ($p > 0,05$).

Parâmetro	Controle	125 mg/kg	250 mg/kg
<i>Altura das criptas</i>	290,54 \pm 42,04	296,97 \pm 46,91	307,62 \pm 27,04
<i>Espessura da submucosa</i>	147,13 \pm 11,23	174,88 \pm 138,68	97,07 \pm 30,59
<i>Muscular circular interna</i>	102,93 \pm 33,91	113,32 \pm 18,64	97,68 \pm 11,24
<i>Muscular longitudinal externa</i>	74,45 \pm 34,81	67,18 \pm 14,93	57,06 \pm 7,17
<i>Altura do epitélio</i>	48,63 \pm 10,76	45,11 \pm 9,68	43,78 \pm 4,23

Já a análise histopatológica mostrou mudanças qualitativas importantes no tecido duodenal. Em ratos do grupo controle, observou-se infiltrado inflamatório histiocitário discreto, classificado como Grau 1 de acordo com Chiu, indicando lesão leve no duodeno. Já nos ratos que receberam mesotriona na concentração de 125 mg kg⁻¹, verificou-se perda de

definição do epitélio, necrose discreta e hiperplasia do epitélio, além de um aumento de glândulas de Brunner. A classificação dos conjuntos de lesão para o duodeno neste grupo ficou entre Grau 1 e 2, devido ao início de desprendimento epitelial. Ratos do grupo 250 mg kg⁻¹ apresentaram alterações mais intensas no duodeno, como hiperplasia epitelial intensa, espessamento do epitélio e áreas mais amplas de perda epitelial, compatíveis com Grau 2–3 de Chiu, incluindo destruição parcial das vilosidades e maior intensidade de lesão (Fig. 3).

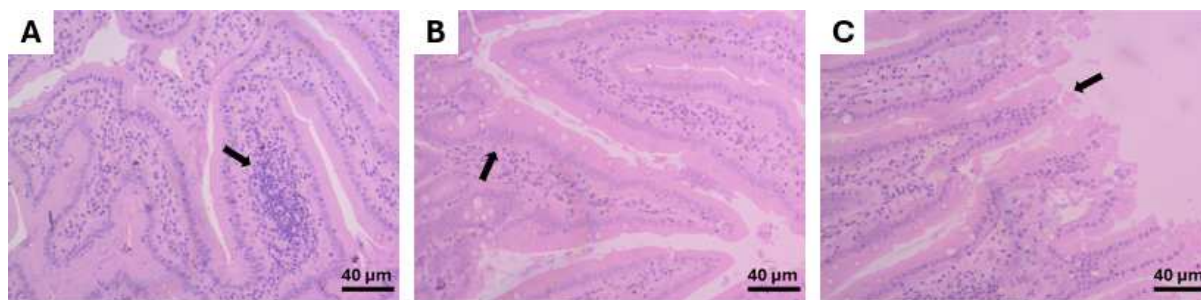


Figura 4. Alterações histopatológicas no duodeno de ratos Wistar. Coloração HE. **A:** Infiltrado Inflamatório no grupo controle; **B:** Hiperplasia Epitelial no grupo de 125 mg/kg; **C:** Necrose Parcial no grupo de 250 mg/kg. A barra de escala representa 40µm no aumento de 10x em microscopia.

5.1. Análises histológicas, histopatológicas e histomorfométricas do jejuno

Ao analisar lâminas do jejuno, animais do grupo controle apresentaram o órgão com as quatro camadas, mucosa, submucosa, muscular e serosa. A mucosa apresentou vilosidades longas, finas e mais espaçadas em relação às do duodeno. Estas estavam revestidas por epitélio simples cilíndrico com maior presença de células caliciformes em relação ao duodeno, distribuídas ao longo da superfície. A lâmina própria mostrou-se bem desenvolvida, composta por tecido conjuntivo frouxo, vasos sanguíneos e células do sistema imune. E na base das vilosidades também foram encontradas as criptas de Lieberkühn. A submucosa se mostrou composta predominantemente por tecido conjuntivo denso e vasos. As camadas musculares eram formadas por fibras musculares lisas organizadas em uma camada circular interna e uma longitudinal externa, assim como o duodeno. A camada serosa, mais externa, foi composta por tecido conjuntivo frouxo revestido por mesotélio (fig. 5).

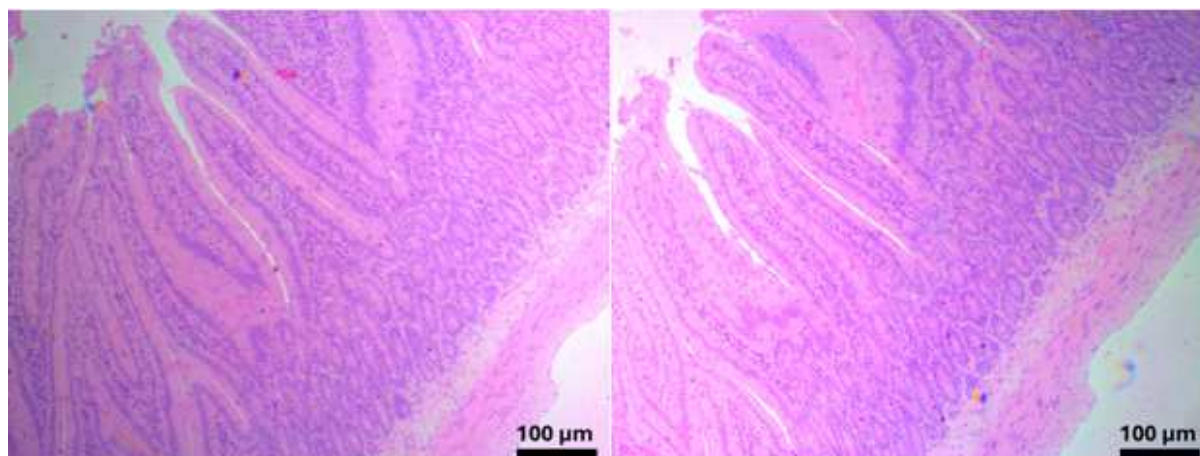


Figura 5. Imagem representativa da região do jejuno. A barra de escala representa 100μm no aumento de 4x em microscopia.

A histomorfometria do jejuno não variou entre os grupos experimentais quanto aos parâmetros de espessura da mucosa, submucosa e camadas musculares do jejuno ($p > 0,05$; Fig. 4). Os valores obtidos estão apresentados na tabela 3.

Tabela 3. Parâmetros histomorfométricos do jejuno (média \pm DP) de ratos controle (recebendo água) e animais expostos à mesotriona em duas concentrações ($n = 5$ animais/grupo), por gavagem durante 14 dias ($p > 0,05$).

Parâmetro	Controle	125 mg/kg	250 mg/kg
<i>Altura das criptas</i>	234,76 \pm 80,34	259,89 \pm 81,91	261,11 \pm 72,41
<i>Espessura da submucosa</i>	51,49 \pm 12,99	54,30 \pm 14,25	57,24 \pm 10,58
<i>Muscular circular interna</i>	76,36 \pm 28,12	78,82 \pm 13,86	72,78 \pm 12,68
<i>Muscular longitudinal externa</i>	56,00 \pm 21,49	51,25 \pm 12,43	47,53 \pm 10,05
<i>Altura do epitélio</i>	42,61 \pm 4,79	41,27 \pm 3,90	38,96 \pm 3,30

A análise histopatológica permitiu identificar alterações leves que não resultaram em diferenças significativas nos parâmetros histomorfométricos. Em ratos controle houve perda moderada da definição epitelial. O jejuno, portanto, recebeu classificação em Grau 1 de Chiu. Já o jejuno de animais do grupo 125 mg/kg apresentou hiperplasia moderada das vilosidades, aumento da proliferação de células epiteliais, sendo as alterações de Grau 2. Amostras de

jejuno de ratos que receberam mesotriona na concentração de 250 mg kg^{-1} hiperplasia intensa das vilosidades, com espessamento e proliferação de enterócitos, e áreas com desorganização epitelial, sendo classificados em Grau 2-3 de Chiu. Esta classificação indicou progressão da lesão com o aumento da dose (Fig. 5).

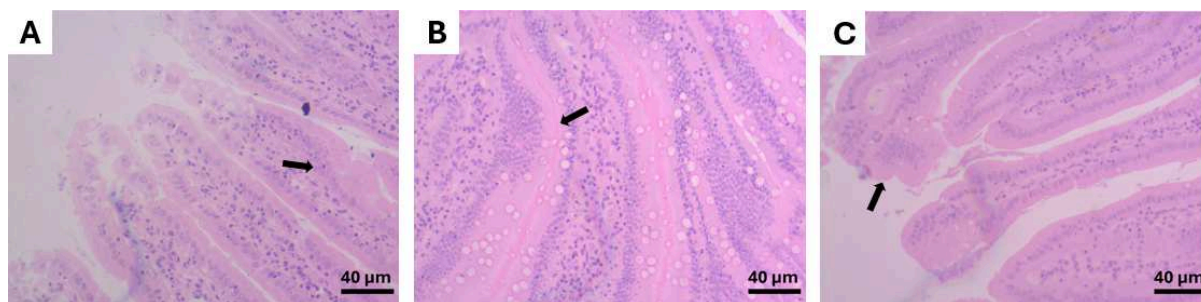


Figura 6: Alterações histopatológicas no jejunum de ratos Wistar. Coloração HE. **A:** Desorganização epitelial no grupo controle; **B:** Hiperplasia epitelial moderada no grupo de 125 mg/kg ; **C:** Hiperplasia epitelial moderada no grupo de 250 mg/kg . A barra de escala representa $40 \mu\text{m}$ no aumento de 10x em microscopia.

5.3. Análises histológicas, histopatológicas e histomorfométricas do íleo

Nas lâminas histológicas do grupo controle, observou-se que a mucosa do íleo apresentava vilosidades mais curtas, mais espaçadas e com aspecto mais achatado quando comparadas às do duodeno e jejuno, revestidas por epitélio simples cilíndrico contendo maior número de células caliciformes. A lâmina própria apresentava vasos sanguíneos e células imunológicas, e as criptas de Lieberkühn permaneciam evidentes na base das vilosidades. A submucosa era formada por tecido conjuntivo denso não modelado, com vasos sanguíneos e linfáticos, e nas lâminas do grupo controle não foram identificadas placas de Peyer. As camadas musculares estavam bem definidas, com disposição circular interna e longitudinal externa. A serosa mostrava-se constituída por tecido conjuntivo frouxo recoberto por mesotélio (fig. 7).

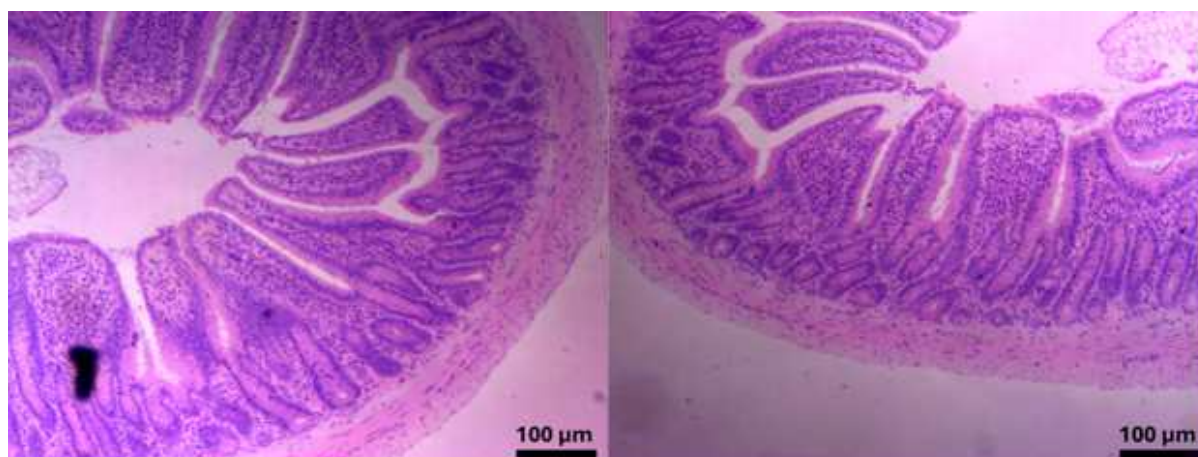


Figura 7. Imagem representativa da região do íleo. A barra de escala representa 100 μ m no aumento de 4x em microscopia.

Da mesma forma, a histomorfometria no íleo não foi alterada após a exposição à mesotriona, independentemente das concentrações testadas ($p > 0,05$; Fig. 7). Seus valores morfométricos foram de maneira estatística, semelhante aos outros grupos, porém, com maior variação na submucosa do grupo 250 mg/kg e estes estão apresentados na tabela 4.

Tabela 4. Parâmetros histomorfométricos do íleo (média \pm DP) de ratos controle (recebendo água) e animais expostos à mesotriona em duas concentrações ($n = 5$ animais/grupo), por gavagem durante 14 dias ($p > 0,05$).

Parâmetro	Controle	125 mg/kg	250 mg/kg
<i>Altura das criptas</i>	236,16 \pm 25,12	231,58 \pm 38,52	201,46 \pm 23,02
<i>Espessura da submucosa</i>	42,47 \pm 9,05	44,49 \pm 7,08	83,81 \pm 64,93
<i>Muscular circular interna</i>	73,95 \pm 10,84	73,54 \pm 9,49	65,49 \pm 4,36
<i>Muscular longitudinal externa</i>	64,86 \pm 19,59	49,52 \pm 13,71	43,17 \pm 5,93
<i>Altura do epitélio</i>	37,97 \pm 8,43	36,05 \pm 6,21	40,15 \pm 5,32

Entretanto, as análises histopatológicas tiveram o conjunto de lesões mais evidente entre as três regiões. No grupo controle, foram encontrados alguns infiltrados inflamatórios histiocitários leves, foi possível observar áreas com necrose leve, caracterizando lesões entre Grau 2 de Chiu. Já o íleo de animais do grupo 125 mg/kg apresentou perda de definição de

epitélio, proliferação de enterócitos, necrose de grau leve, sendo as alterações de Grau 2. Por fim, o grupo 250 mg kg⁻¹ teve perda de definição de epitélio, necrose intensa e infiltrado inflamatório, com desorganização estrutural de vilosidades, recebendo classificação de Grau 3 de Chiu, indicando destruição parcial das vilosidades e a lesão mais severa entre os grupos avaliados (Fig. 6).

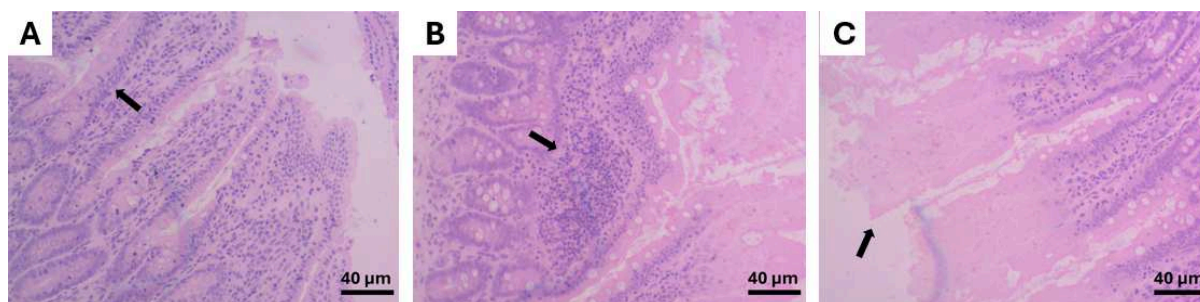


Figura 8: Alterações histopatológicas no íleo de ratos Wistar. Coloração HE. **A:** Perda de definição do epitélio no grupo controle; **B:** Infiltrado inflamatório histiocitário no grupo de 125 mg/kg; **C:** Necrose intensa no grupo de 250 mg/kg. A barra de escala representa 40µm no aumento de 10x em microscopia.

6. DISCUSSÃO

6.1. Resultados Morfométricos

A análise morfométrica demonstrou que a exposição subaguda à mesotriona, nas doses de 125 mg/kg e 250 mg/kg, não resultou em alterações significativas. As medidas de altura das criptas, espessura da submucosa, camadas musculares e altura epitelial permaneceram dentro dos padrões fisiológicos descritos para roedores saudáveis, sugerindo que, de maneira geral, a estrutura intestinal permaneceu normal. Esse fato é consistente com estudos que mostraram que exposições agudas ou de curta duração à mesotriona, provoca alterações bioquímicas antes que ocorram danos morfológicos detectáveis (Zhang *et al.*, 2020; EFSA, 2016). A manutenção da morfologia do epitélio pode ser explicada pela sua elevada capacidade de renovação, que apresenta um ciclo de renovação completo a cada dois a cinco dias (Bischoff, 2011). Quando essa taxa de turnover celular, unida ao papel protetor das junções oclusivas e da camada de muco e da microbiota intestinal, o epitélio se mantém estável mesmo diante de efeitos tóxicos moderados (Di Tommaso *et al.*, 2021). Dessa maneira, podem ter sido rapidamente resolvidas as pequenas alterações, evitando que maiores modificações estruturais fossem encontradas pelas técnicas morfométricas utilizadas. No entanto, mesmo não tendo alterações quantitativas significativas, ao analisar detalhadamente,

observou-se que os dados indicaram ser dose-dependente, demonstrados por reduções progressivas na altura epitelial e alterações graduais em camadas específicas.

6.2. Alterações Histopatológicas

A avaliação histopatológica revelou alterações que se intensificaram de acordo com o aumento da dose, evidenciando um padrão progressivo de agravamento lesional. A aplicação da Classificação de Chiu (1970; Fig. 1), que é reconhecida como referência para avaliar lesões isquêmicas e tóxicas do intestino, permitiu quantificar o nível de lesão e demonstrar que, embora a morfometria não tenha tido diferenças estatísticas, o tecido apresentou alterações estruturais compatíveis com estresse tóxico.

No duodeno, a presença de infiltrado discreto no grupo controle e de perda epitelial leve no grupo 125 mg/kg sugere fase inicial de comprometimento epitelial superficial, coerente com fases iniciais de dano tóxico. A ocorrência de hiperplasia e descamação epitelial mais evidente no grupo 250 mg/kg, classificada como Grau 2–3 de Chiu, indica que, à medida que a dose aumenta, o epitélio intensifica sua tentativa de regeneração, acompanhada por áreas de dano mais acentuado. Essa resposta hiperplásica é característica de estímulos tóxicos de intensidade moderada à mucosa, já descritas em exposições a herbicidas que alteram o equilíbrio oxidativo (Jiraungkoorskul *et al.*, 2002; El-Shenawy, 2009). No jejuno, observou-se leve perda da definição epitelial no controle, hiperplasia no G2 e intensificação no G3, reforçou a natureza compensatória dessas respostas. Esta é a região de maior atividade absorptiva, o que o torna sensível a distúrbios metabólicos e oxidativos. Devido a isso, a hiperplasia mais acentuada nas doses elevadas indica ativação proliferativa como um mecanismo de defesa, algo que é também relatado em modelos experimentais submetidos a estresse químico (El-Shenawy, 2009; Mesnage *et al.*, 2018). O íleo, que por sua vez, foi a região mais afetada, algo que era esperado fisiologicamente, podendo ser explicado pelo fato da existência das placas de Peyer, que tornam essa região mais reativa a estímulos tóxicos e imunológicos, o que justifica a presença de necrose, inflamação intensa. As alterações no grupo de dose 125 mg/kg indicaram, embora o tecido ainda tenha mantido parte de sua estrutura, já existia comprometimento estrutural inicial e ativação de mecanismos de reparo, especialmente pela proliferação epitelial compensatória. A mudança para o Grau 3 de Chiu no grupo 250 mg/kg demonstra que o dano ultrapassou a capacidade regenerativa local (Junqueira & Carneiro, 2022; Chiu *et al.*, 1970).

Isso confirma que a histopatologia é mais sensível do que a histomorfometria para detectar lesões iniciais, sendo um algo bem descrito na toxicologia gastrointestinal (Hodgson,

2010). Enquanto medidas de altura e espessura captam apenas alterações grosseiras, a análise qualitativa permite observar problemas antes que se tornem mudanças morfométricas mensuráveis.

6.3. Vulnerabilidade do Íleo

Lesões mais graves foram observadas no íleo, e pode ser explicada por características fisiológicas e imunológicas próprias dessa região. Diferentemente do duodeno e do jejuno, o íleo contém uma elevada concentração de placas de Peyer, estruturas linfóides especializadas na proteção imunológica. Essa maior atividade imune aumenta a sensibilidade a toxinas, microorganismos e compostos xenobióticos, favorecendo respostas inflamatórias mais intensas (Park *et al.*, 2023). A absorção de substâncias degradadas mais lentamente, como metabólitos oxidativos gerados pela inibição da HPPD, também tende a ocorrer mais nesta região, uma vez que o íleo é responsável pela etapa final da absorção de nutrientes, água e sais biliares (Junqueira & Carneiro, 2022; Gartner & Hiatt, 2014). Essas características ajudam a explicar por que, no íleo, foram observadas tendências morfológicas, como discreto decréscimo na altura das criptas, maior variação na espessura da submucosa, além de infiltrado inflamatório mais intenso e necrose progressiva nas doses elevadas, ainda que sem diferenças estatisticamente significativas nos parâmetros histomorfométricos. Assim, a maior vulnerabilidade do íleo observada neste estudo é coerente com sua fisiologia e com relatos prévios de toxicidade intestinal induzida por herbicidas e outros xenobióticos (El-Shenawy, 2009; Piacini *et al.*, 2015).

6.4. Toxicidade da Mesotriona

A mesotriona atua como inibidor da 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase, interferindo na via metabólica de carotenóides e compostos aromáticos essenciais (Beaudegnies *et al.*, 2009; Mendes, 2023). Essa inibição aumenta a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), causando estresse oxidativo, um dos mecanismos centrais na toxicidade de herbicidas. Alguns estudos demonstram que exposições a alguns herbicidas podem alterar proteínas de junções oclusivas como ZO-1, ocludina e claudinas aumentando a permeabilidade intestinal, levando ao chamado “*leaky gut*” (Di Tommaso *et al.*, 2021). Esses mecanismos explicam por que as alterações histológicas apareceram mesmo sem mudanças morfométricas significativas, o dano inicial ocorre em nível subcelular.

7. CONCLUSÃO

A exposição subaguda à mesotriona, nas doses de 125 e 250 mg/kg, não promoveu alterações morfométricas significativas no duodeno, jejuno e íleo de ratos Wistar. No entanto, a avaliação qualitativa revelou alterações histopatológicas que se intensificaram de forma dose-dependente, incluindo perda de definição epitelial, hiperplasia, infiltrado inflamatório e necrose focal, evidenciando que o tecido intestinal respondeu ao herbicida mesmo na ausência de mudanças mensuráveis pela morfometria. As lesões foram mais pronunciadas no íleo, região que apresentou maior inflamabilidade e necrose, compatível com sua maior reatividade imunológica. No duodeno e no jejuno, observaram-se alterações iniciais, como hiperplasia epitelial e discreta desorganização de vilosidades, que sugerem ativação de mecanismos proliferativos compensatórios. Esses achados reforçam a ideia de que a histopatologia é mais sensível do que a morfometria para detectar danos iniciais, sobretudo em exposições de curta duração, nas quais a taxa elevada de renovação epitelial pode mascarar alterações quantitativas. Assim, conclui-se que, embora a mesotriona não tenha gerado alterações morfométricas detectáveis no período investigado, induziu alterações celulares e estruturais compatíveis com toxicidade intestinal subclínica. Esses resultados indicam que o intestino delgado responde precocemente à presença do herbicida e que exposições repetidas ou por períodos mais longos podem amplificar esses efeitos, especialmente no íleo. Recomenda-se que estudos futuros incluam tempos maiores de exposição, avaliação de biomarcadores de estresse oxidativo, inflamação e integridade epitelial, análise da microbiota intestinal e investigação utilizando a formulação comercial completa. Tais abordagens permitirão compreender de forma mais aprofundada o impacto da mesotriona no trato gastrointestinal de mamíferos e contribuir para avaliações de risco mais consistentes para a saúde humana, animal e ambiental.

REFERÊNCIAS

ALFERNES, P.; WIEBE, L. Determination of mesotrione residues and metabolites in crops, soil, and water by liquid chromatography with fluorescence detection. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 50, n. 15, p. 3926-3934, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12083860/> Acesso em: 14 out. 2025.

ARAÚJO, R. dos S. *et al.* Investigating the effects of mesotrione/atrazine-based herbicide on honey bee foragers. **Science of The Total Environment**, v. 898, p. 165526, 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0048969723041499?via%3Dihub>. Acesso em: 8 out. 2025.

BEAUDEGNIES, R. *et al.* Herbicidal 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase inhibitors a review of the triketone chemistry story from a Syngenta perspective. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 12, p. 4134-4152, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19349184/>. Acesso em: 10 nov. 2025.

BISCHOFF, S. C. ‘Gut health’: a new objective in medicine? **BMC Medicine**, v. 9, p. 24, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-24>. Acesso em: 14 out. 2025.

BOLOGNESI, C.; MORASSO, G. Genotoxicity of pesticides: potential risk for consumers. **Trends in Food Science & Technology**, v. 11, n. 4-5, p. 182-187, 2000. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924224400000601?via%3Dihub>. Acesso em: 14 out. 2025.

CHIU, C. J. *et al.* Intestinal mucosal lesion in low-flow states: I. A morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal. **Archives of Surgery**, v. 101, n. 4, p. 478–483, 1970.

COX, C.; SURGAN, M. Unidentified inert ingredients in pesticides: Implications for human and environmental health. **Environmental Health Perspectives**, v. 114, n. 12, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1289/ehp.9374>. Acesso em: 14 out. 2025.

DALLEGRAVE, Eliane. **Toxicidade reprodutiva do herbicida glifosato–Roundup® em ratos Wistar**. 2003. 152 f. Tese (Doutorado em Ciências Veterinárias) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Porto Alegre, 2003. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/2819>. Acesso em: 15 out. 2025.

DI TOMMASO, N.; GASBARRINI, A.; PONZIANI, F. R. Intestinal barrier in human health and disease. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 23, p. 12836, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/23/12836>. Acesso em: 11 out. 2025.

EFSA (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY). Conclusão sobre a revisão por pares da avaliação de risco de pesticidas da substância ativa mesotriona. **EFSA Journal**, v. 14, n. 3, p. 4419, 2016. Disponível em: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/8142>. Acesso em: 12 out. 2025.

EL-SHENAWY, N. S. Oxidative stress responses of rats exposed to Roundup and its active ingredient glyphosate. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 28, n. 3, p. 379-385, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.etap.2009.06.001>. Acesso em: 11 out. 2025.

GARTNER, Leslie P.; LEE, Lisa M. J. **Gartner & Hiatt: histologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2024

GILLOM, R. J. Pesticides in U.S. streams and groundwater, 1992–2001. **U.S. Geological Survey Circular**, v. 1291, 2006. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/es072531u>. Acesso em: 13 out. 2025.

HODGSON, E. **A textbook of modern toxicology**. 4. ed. Hoboken: John Wiley & Sons, 2010. Disponível em:
https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=6wp20BrihwIC&oi=fnd&pg=PT13&dq=HODGSON,+E.+A+textbook+of+modern+toxicology.+4.+ed.+Hoboken:+John+Wiley+%26+Sons,+2010&ots=uYXDYo3xmw&sig=IIXf1St-rrRCGY4bzk3b97zo8cw&redir_esc=y#v=onepage&q=adme&f=false. Acesso em: 10 nov. 2025.

IARC – INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–113. Lyon: World Health Organization, 2015. Disponível em:
<https://monographs.iarc.who.int/agents-classified-by-the-iarc/2015/>. Acesso em: 7 out. 2025

JAYASUMANA, C.; GUNATILAKE, S.; SENANAYAKE, P. Glyphosate, hard water and nephrotoxic metals: are they the culprits behind the epidemic of chronic kidney disease of unknown etiology in Sri Lanka? **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 12, n. 2, p. 2125-2147, 2015. DOI:
<https://doi.org/10.3390/ijerph110202125>. Acesso em: 10 out. 2025.

JIRAUNGKOORSKUL, W. *et al.* Histopathological Effects of Roundup, a Glyphosate Herbicide, on Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). **ScienceAsia**, v. 28, n. 2, p. 121–127, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.2306/SCIENCEASIA1513-1874.2002.28.121>. Acesso em: 13 out. 2025.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica: texto e atlas**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2022.

KLÁTYIK, S. *et al.* Aquatic ecotoxicity of glyphosate, its formulations, and co-formulants: evidence from 2010 to 2023. **Environmental Sciences Europe**, v. 36, n. 1, p. 22, 2024. DOI:
<https://doi.org/10.1186/s12302-024-00849-1>. Acesso em: 10 out. 2025.

MELA, M. *et al.* Effects of the herbicide atrazine in neotropical catfish (*Rhamdia quelen*), **Ecotoxicology and environmental safety**, v. 93, p. 13–21, 2013. DOI:
 10.1016/j.ecoenv.2013.03.026. Acesso em: 2 nov. 2025.

MENDES, Kassio Ferreira; DA SILVA, Antonio Alberto. **Plantas daninhas: herbicidas**. Oficina de Textos, 2023. Disponível em:
[https://books.google.com/books?hl=pt-BR&lr=&id=QO3aEAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT4&dq=A+mesotriona+atua+inibindo+a+4%E2%80%91hidroxifenilpiruvato+dioxigenase,+enzima+que+participa+da+via+metab%C3%B3lica+de+s%C3%ADntese+de+caroten%C3%B3ides+e+de+compostos+arom%C3%A1ticos.+Essa+inibi%C3%A7%C3%A3o+provoca+ac%C3%BAmulo+de+radicais+livres+e+esp%C3%A9cies+reativas+de+oxig%C3%AAnio+\(ROS\),+capazes+de+desencadear+estresse+oxidativo+em+tecidos+metabolicamente+ativos&ots=w8CLlagDV7&sig=mu5lNndvF5oHERaVEn9iAGUV_I](https://books.google.com/books?hl=pt-BR&lr=&id=QO3aEAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT4&dq=A+mesotriona+atua+inibindo+a+4%E2%80%91hidroxifenilpiruvato+dioxigenase,+enzima+que+participa+da+via+metab%C3%B3lica+de+s%C3%ADntese+de+caroten%C3%B3ides+e+de+compostos+arom%C3%A1ticos.+Essa+inibi%C3%A7%C3%A3o+provoca+ac%C3%BAmulo+de+radicais+livres+e+esp%C3%A9cies+reativas+de+oxig%C3%AAnio+(ROS),+capazes+de+desencadear+estresse+oxidativo+em+tecidos+metabolicamente+ativos&ots=w8CLlagDV7&sig=mu5lNndvF5oHERaVEn9iAGUV_I). Acesso em: 10 nov. 2025.

MESNAGE, R. *et al.* Comparison of transcriptome responses to glyphosate, isoxaflutole, quizalofop-p-ethyl and mesotrione in the HepaRG cell line. **Toxicology Reports**, v. 5, p. 819-826, 2018. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214750018304244?via%3Dihub>. Acesso em: 15 out. 2025.

- MITCHELL, G. *et al.* Mesotrione: a new selective herbicide for use in maize. **Pest Management Science**, v. 57, n. 2, p. 120-128, 2001. DOI: [https://doi.org/10.1002/1526-4998\(200102\)57:2%3C120::AID-PS254%3E3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/1526-4998(200102)57:2%3C120::AID-PS254%3E3.0.CO;2-E). Acesso em: 8 out. 2025.
- MOSA, O. F.; ELSHARAWY, A. M.; IBRAHIM, D. M.; *et al.* Sesamin ameliorates mucosal tissue injury of mesenteric ischemia and reperfusion in rats by regulating oxidative stress, inflammation, apoptosis, and ferroptosis. **Archives of Medical Science**, v. 19, n. 3, p. 635–646, 2017. Disponível em: <https://www.archivesofmedicalscience.com/pdf-70512-57015>. Acesso em: 16 nov. 2025.
- MOSTAFALOU, S.; ABDOLLAHI, M. Pesticides: an update of human exposure and toxicity. **Archives of Toxicology**, v. 91, n. 2, p. 549-599, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1849-x>. Acesso em: 10 out. 2025.
- Mugudamani I, Oke SA, Gumede TP, Senbore S. Herbicides in Water Sources: Communicating Potential Risks to the Population of Mangaung Metropolitan Municipality, South Africa. **Toxics**. 2023 Jun 16;11(6):538. doi: 10.3390/toxics11060538. Acesso em: 29 nov. 2025.
- OERKE, E. C. Crop losses to pests. **The Journal of Agricultural Science**, v. 144, n. 1, p. 31-43, 2006. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-agricultural-science/article/abs/crop-losses-to-pests/AD61661AD6D503577B3E73F2787FE7B2>. Acesso em: 14 out. 2025.
- PARK, J. I. *et al.* Intestinal Peyer’s patches: structure, function, and in vitro modeling. **Tissue engineering and regenerative medicine**, v. 20, n. 3, p. 341-353, 2023. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13770-023-00543-y#citeas> Acesso em: 10 nov. 2025.
- PARVEN, A. *et al.* Herbicides in modern sustainable agriculture: environmental fate, ecological implications, and human health concerns. **International Journal of Environmental Science and Technology**, v. 22, p. 1181–1202, 2025. https://ui.adsabs.harvard.edu/link_gateway/2025JEST...22.1181P/doi:10.1007/s13762-024-05818-y. Acesso em: 14 out. 2025.
- PIANCINI, L. D. S. *et al.* Mesotrione herbicide promotes biochemical changes and DNA damage in two fish species. **Toxicology Reports**, v. 2, p. 1157-1163, 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214750015300482?via%3Dihub>. Acesso em: 13 out. 2025.
- PIETROBON, Carla Bruna; SENEM, Jéssica Vencatto. Avaliação dos efeitos toxicológicos do herbicida glifosato sobre o estômago de ratos Wistar machos. **Revista Cultivando o Saber**, Cascavel, v. 8, n. 12, p. 47–58, abr./jun. 2015. ISSN 2175-2214. Disponível em: <https://cultivandosaber.fag.edu.br/index.php/cultivando/article/view/639/561>. Acesso em: 13 out. 2025.
- POSSAMAI, A. C. S.; LOBO, F. A.; LOURENÇO, F. D.; LEAL, D. G.; BEN, R.; NUNES, A. K. A.; POSSAMAI, A. P. S.. Eficácia da mistura de mesotriona e terbutilazina para o controle de plantas daninhas na cultura do milho. **Revista Ibero Americana de Ciências**

Ambientais, v.14, n.2, p.1-10, 2023. DOI: <http://doi.org/10.6008/CBPC2179-6858.2023.002.0001>.

SANTOS, Renato de Lima; ALESSI, Antonio Carlos (Org.). Patologia veterinária. 2. ed. Rio de Janeiro: Editora Gen, 2016. Acesso em: 18 nov. 2025.

SOUSA, Alex Felipe Ramos de. Morfofisiologia comparada do trato gastrointestinal de três espécies de morcegos com hábitos alimentares diferente. 2021. 76 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Animal) – Universidade Federal de Viçosa. 2021

WANG C, Harwood JD, Zhang Q. Oxidative stress and DNA damage in common carp (*Cyprinus carpio*) exposed to the herbicide mesotrione. **Chemosphere**. 2018 Feb;193:1080-1086. doi: 10.1016/j.chemosphere.2017.11.148. Epub 2017 Nov 24. PMID: 29874735.

ZHANG, Fengwen *et al.* Effects of mesotrione on oxidative stress, subcellular structure, and membrane integrity in *Chlorella vulgaris*. **Chemosphere**, v. 247, p. 125668, 2020. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004565351932908X?casa_token=lilOg-ybCccAAAAA:WOOJs9H3u55lidp9Tbwnl6pnF1g42NpRCBaZeLfLaSiRtguPqgxRkJXkPjocTBHOJGJRjDqgKj8. Acesso em: 10 nov. 2025.