



ADSORÇÃO DO PARACETAMOL EM CARVÃO ATIVADO: REGRESSÃO DA CITOTÓXICIDADE E MUTAGÊNICIDADE NO SISTEMA *Allium cepa*

Luciana Rodrigues Lessa¹, Fernanda de Melo Regazio Cariello²

RESUMO

Alguns fármacos são micropoluentes orgânicos e contribuem significativamente para a contaminação ambiental, acarretando, em alguns casos, até mesmo em danos a saúde. Estas substâncias são, cada vez mais, encontradas nos efluentes, tanto industrial quanto doméstico. As estações de tratamento de águas residuárias atuais não possuem eficiência no tratamento e retenção de moléculas farmacologicamente ativas, pois trabalham na remoção de moléculas mais simples, o que agrava poluição e contribui para a bioacumulação dos mesmos. Torna-se de extrema importância a busca por soluções eficientes para a retenção e remoção desses micropoluentes. A técnica de adsorção por carvão ativado tem se mostrado eficiente e com resultados positivos tanto na retenção, quanto na oferta mercadológica, pois o mesmo pode ser obtido através do refugo de outras empresas, impactando diretamente no baixo custo e na sustentabilidade do processo. O sistema *Allium cepa* é amplamente utilizado na avaliação da citotoxicidade, genotoxicidade e mutagenicidade de compostos farmacologicamente ativos, além de ser eficiente, de baixo custo e fácil execução. Uma solução de paracetamol 800mg/L foi submetida a filtros de carvão ativado e o filtrado foi posteriormente utilizado na realização do teste onde foram observadas 20 cebolas, divididas em quatro grupos controles. Na análise de verificação do crescimento das raízes houve a comprovação da redução da característica citotóxica das amostras que passaram pelos filtros, contudo a diminuição da ação mutagênica não pôde ser constatada neste estudo

Palavras-chave: medicamentos; carvão ativado; tratamento de efluentes.

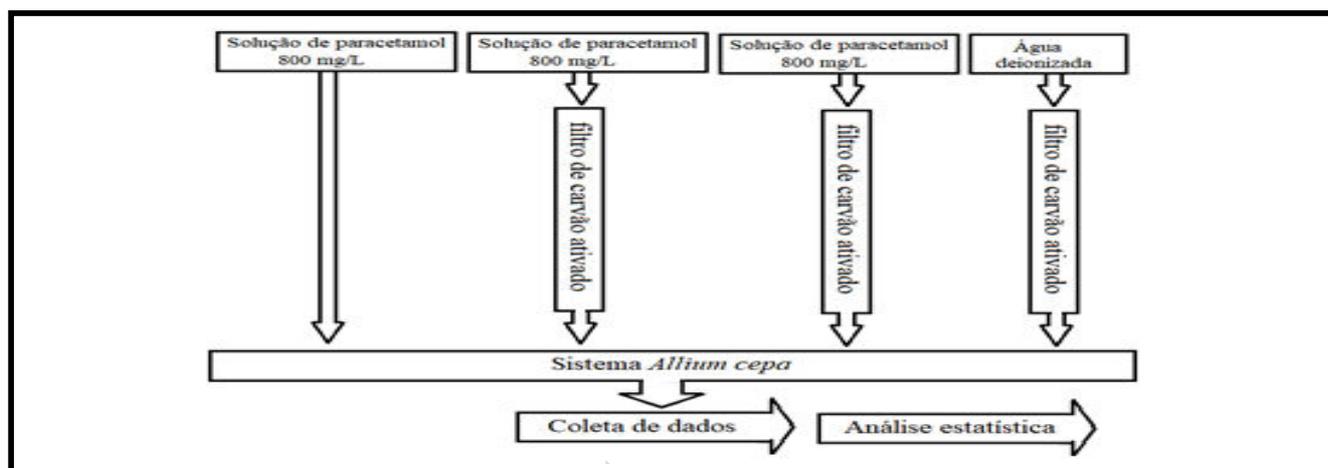
ABSTRACT

Some drugs are organic micropollutants and contribute significantly to environmental contamination, leading in some cases to even health damage. These substances are increasingly found in effluents, both industrial and domestic. Current wastewater treatment plants do not have efficiency in the treatment and retention of pharmacologically active molecules, since they work in the removal of simpler molecules, which aggravates pollution and contributes to their bioaccumulation. The search for efficient solutions for the retention and removal of these micropollutants is of extreme importance. The activated carbon adsorption technique has proved to be efficient and has positive results both in retention and in market supply, since it can be obtained through the refuse of other companies, directly impacting the low cost and the sustainability of the process. The *Allium cepa* system is widely used in the evaluation of cytotoxicity, genotoxicity and mutagenicity of pharmacologically active compounds, in addition to being efficient, low cost and easy to perform. A solution of paracetamol 800mg/L was subjected to activated carbon filters and the filtrate was subsequently used in the test where 20 onions were observed, divided into four control groups. In the root growth analysis, the reduction of the cytotoxic characteristic of the samples that passed through the filters was demonstrated, however, the reduction of the mutagenic action could not be verified in this study.

Key-words: medicaments; activated carbon; effluent treatment.

¹Graduada em Licenciatura em Química, Graduada em Farmácia Industrial e Mestre em Ciências Ambientais. Professora da Universidade Estácio de Sá. E-mail: lurodlessa@hotmail.com

²Graduanda em Farmácia pela Faculdade Estácio de Nova Friburgo/RJ. E-mail: nandaregazio@hotmail.com



INTRODUÇÃO

Atualmente, sabe-se que os fármacos pertencem à classificação de substâncias que são denominadas de micropoluentes orgânicos emergentes e persistentes. Estas substâncias estão presentes no nosso cotidiano, o que eleva cada vez mais a demanda desses resíduos no meio ambiente. Apesar da poluição por resíduos farmacêuticos ser uma realidade atual e preocupante, pouco se tem feito para o controle e remoção desses micropoluentes que são um problema para a vida aquática, por serem de difícil remoção e distúrbios ao sistema endócrino humano (MINILLO et. al., 2009; FERREIRA, 2011).

A crescente demanda do consumo de compostos farmacêuticos pela sociedade para tratamento de patologias, e também no campo industrial, aumenta a entrada desses resíduos nos corpos d'água através dos efluentes, podendo contaminar mananciais e até mesmo serem encontrados na água potável (BORGES, 2010).

As moléculas destes compostos são de difícil degradação e são significativamente estáveis, por isso, são tratados como persistentes. As estações de tratamento de esgoto e de água não dispõem, atualmente, de uma significativa eficiência na remoção destes micropoluentes, pois as mesmas foram criadas visando à remoção de moléculas mais simples, como da matéria orgânica e nutrientes que estão rotineiramente presentes nos efluentes e no ambiente aquático (SILVA, 2013; IDE, 2014).

Algumas técnicas estudadas estão apresentando resultados promissores na remoção/degradação de moléculas farmacologicamente ativas, dentre elas, tecnologias oxidativas avançadas e a técnica de adsorção por carvão ativado (TAMBOSI, 2008; FERREIRA, 2011).



Desta forma, é de extrema importância a pesquisa de formas de remoção destes resíduos ainda na fonte, para que possa, em conjunto com as ETEs (estação de tratamento de efluentes) e ETARs (estação de tratamento de águas residuárias), obter maior eficiência de remoção. Contribuindo, desta forma, tanto para o meio ambiente quanto para a saúde do homem (SILVA, 2013).

Sendo o carvão ativado um grande adsorvente desde os tempos remotos, sua aplicação na remoção de moléculas de fármacos tem sido testada e comprovada no processo de adsorção com resultados positivos. Caracterizado pela capacidade adsortiva, os poros presentes no carvão auxiliam na retenção das moléculas orgânicas persistentes presentes nos fármacos (BORGES, 2010; FERREIRA, 2011).

Além da comprovada eficiência, o carvão ativado apresenta baixo custo, uma vez que pode ser obtido de maneira fácil e sustentável, pois resíduos sólidos que seriam descartados em diversas indústrias podem ser empregados na fabricação do mesmo, o que incentiva e viabiliza a utilização do método (SILVA, 2013).

Portanto, faz-se necessário avaliar a remoção de determinados medicamentos que estão presentes no dia a dia da população como é o caso do paracetamol, um analgésico amplamente utilizado no Brasil e no mundo. Essa avaliação muitas vezes é de difícil mensuração, uma vez que esses contaminantes ambientais são imperceptíveis a olho nu e difíceis de serem detectados no organismo humano (PERON et. al., 2009).

O sistema *Allium cepa* é uma metodologia eficiente de detecção das alterações mutagênicas, genotóxicas e citotóxicas de células afetadas por substâncias prejudiciais ao organismo. A espécie *Allium cepa* possui características importantes que a torna sensível a essas variações, como é o caso do rápido crescimento de suas raízes, possibilitando uma quantidade substancial de células em divisão. Suas condições de cultivo são simples e eficazes, podendo ser encontradas a qualquer época e estação do ano (VENTURA, 2008; PERON et. al., 2009).

O paracetamol possui atividade citotóxica e mutagênica nas células meristemáticas das raízes de *Allium cepa*, sendo um importante indicador utilizado para análise. O sistema filtrante é feito por meio de filtros de carvão ativado por onde passa uma solução de paracetamol. As cebolas orgânicas de tamanho uniforme são utilizadas na avaliação da supressão da ação citotóxica e mutagênica do paracetamol. Através deste sistema, pode-se verificar o grau de retenção dessas partículas e atestar sua eficiência, utilizando o sistema *Allium cepa*, de uma forma fácil e pouco dispendiosa (STURBELLE et. al., 2010).



Local de referência da Revista Hórus, não realizar alterações no rodapé.

Pelas inúmeras vantagens de utilização do sistema *Allium cepa*, confiabilidade e resultados positivos frente a comparações com outras metodologias mais avançadas, o mesmo é validado pelo Programa Internacional de Segurança Química (IPCS, WHO) e pelo Programa Ambiental das Nações Unidas (UNEP), sendo considerado como um método de elevada eficiência no monitoramento genotóxico de compostos químicos (FACHINETTO et. al., 2007).

Esse trabalho teve por objetivo avaliar a capacidade de retenção do paracetamol em filtros de carvão ativados, utilizando o sistema *Allium cepa* para atestar a redução da atividade citotóxica, mutagênica e antiproliferativa em células meristemáticas de suas raízes, ocasionadas pela exposição ao paracetamol.

MÉTODOS

O presente estudo foi realizado no Laboratório de Farmacognosia da Universidade Estácio de Sá de Nova Friburgo- RJ. Foi realizada inicialmente a compra das cebolas orgânicas na CEASA da cidade, buscando maior qualidade e uniformidade no tamanho destas. As mesmas passaram por um corte prévio das raízes, objetivando a melhor visualização do crescimento dos bulbos após o contato com as soluções e dispostas em copos plásticos de 50 ml, contendo água recém-destilada à temperatura ambiente. O contato ocorreu por no mínimo 24h para verificação da viabilidade do crescimento das raízes, segundo adaptação de Meneguetti et al. (2014).

A partir das 20 cebolas, que apresentaram crescimento favorável foram identificadas para que pudessem ser colocadas em contato com a solução de paracetamol.

Tabela 1: Tabela de Identificação das Cebolas

Sigla	Identificação	Quantidade
P	Controle Positivo	5 cebolas
B	Branco	5 cebolas
PA1	Amostra Paracetamol 1	5 cebolas
PA2	Amostra Paracetamol 2	5 cebolas

Para a solução, foi utilizado o paracetamol da marca Prati-donaduzzi 200mg/ml, medicamento genérico, lote: 17CO2H, fabricação: 03/2017 e validade: 03/2019, preparados 2 litros da solução na concentração de 800mg/L e armazenadas em vidro âmbar.

O sistema de filtros montados foi calibrado com vazão de aproximadamente 0,25ml/min. As colunas utilizadas foram produzidas com seringas de 10 ml, preenchidas com



Local de referência da Revista Hórus, não realizar alterações no rodapé.

3cm de carvão ativado em três dos quatro filtros, sendo que o controle positivo não possuía carvão ativado na coluna de filtração, sendo esses procedimentos adaptados de Borges (2010). As espécies de *Allium cepa* ficaram em contato com a água destilada no controle negativo (N), com a solução de paracetamol a 800mg/L no controle positivo (P) e com a solução exposta ao carvão ativado nas amostras 1 (PA1) e 2 (PA2). A concentração de 800mg/L de paracetamol, descrita como mutagênica por Sturbelle et al. (2010), não foi submetida à coluna de carvão ativado. As raízes ficaram submersas em contato por 72 horas para a germinação. Após este tempo, foram escolhidas de cada bulbo três raízes que tivessem um tamanho mínimo entre 0,1cm e 2,5 cm para retirada e fixação na solução de carnoy (3 etanol: 1 ácido acético). Este processo foi feito com todas as 20 cebolas e acondicionadas refrigeradas em tubos de ensaio por no mínimo 24 horas (FACHINETTO et. al., 2007).

No processo de confecção das lâminas, as raízes passaram pela fase de reidratação com água destilada e cada uma foi hidrolisada em solução de HCl a 5N. Lavadas novamente com água destilada e fixadas com orceína a 2%, utilizando calor direto. Posteriormente, as raízes foram dispostas nas lâminas devidamente identificadas e esmagadas com a lamínula. Este processo foi repetido para a confecção das 20 lâminas (PORTIS et. al., 2016).

Para a análise dos dados obtidos ocorreu a leitura das lâminas em microscópio óptico na objetiva de 40X. Foram avaliadas aproximadamente 150 células por cebola, totalizando 3.000 células, onde foram avaliadas diferenciando-as entre interfase e não interfase (células em divisão) para determinação do índice mitótico.

Para determinar o índice mitótico (IM%) e verificar a citotoxicidade, mutagenicidade e a capacidade antiproliferativa do filtrado, as células em não interfase foram divididas pelo total de células e multiplicadas por 100 (PERON, 2009). Com os resultados encontrados foram calculados a média, o desvio padrão e a variância de cada grupo para compará-los estatisticamente por meio do teste F e do teste t- Student (CANTO et al., 2013).

O crescimento das raízes foi utilizado para a análise da citotoxicidade. Os resultados encontrados foram submetidos à análise estatística. Tamanhos de raízes muito discrepantes foram analisados e descartados, foi usado teste F para comparação de variâncias e o teste T- Student não pareado para comparação das médias do crescimento de raízes de duas amostras, com um índice de significância de 95% ($\alpha=0,05$) (CANTO et al., 2013). Para análise estatística foi utilizado o Microsoft Excel do pacote Office 2010.



Local de referência da Revista Hórus, não realizar alterações no rodapé.

RESULTADOS

Na análise microscópica, foram avaliados os núcleos, diferenciando-os em interfase e não interfase (divisão celular) e calculado o índice mitótico. Os índices mitóticos e a análise estatística estão representados na Tabela 2.

Tabela 2: Determinação da média, desvio padrão, erro padrão e variância a partir do índice mitótico das células.

Branco	IM%	Positivo	IM%	Amostra 1	IM%	Amostra 2	IM%
B1	11,73	P1	26,72	A11	52,10	A21	30,87
B2	10,19	P2	45,30	A12	36,54	A22	34,91
B3	27,78	P3	35,48	A13	38,10	A23	27,74
B4	32,0	P4	23,62	A14	33,01	A24	40,00
B5	22,4	P5	38,74	A15	50,39	A25	30,71
Média	20,819	Média	33,975	Média	42,028	Média	32,846
Desvio	9,638	Desvio	8,846	Desvio	8,637	Desvio	4,742
Erro	4,310	Erro	3,956	Erro	3,863	Erro	2,121
Variância	92,883	Variância	78,252	Variância	74,595	Variância	22,484

O teste F aplicado aos resultados demonstrou que entre os pares analisados as variâncias foram estaticamente equivalentes. Os resultados relativos à aplicação do teste t levaram a classificação dos pares em dois grupos, estatisticamente equivalentes ou estatisticamente diferentes, levando em relação ao Índice Mitótico. Estes resultados estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3: Resultados do teste T-Student no índice mitótico.

Branco x Positivo	Branco x Amostra 1	Branco x Amostra 2	Positivo x Amostra 1	Positivo x Amostra 2
Estatisticamente Diferentes	Estatisticamente Diferentes	Estatisticamente Diferentes	Estatisticamente Equivalentes	Estatisticamente Equivalentes

O tamanho das raízes foi medido para análise da citotoxicidade da solução os valores. Entretanto, valores muito discrepantes foram encontrados e, após uma análise de descarte de “outlines”, restaram três resultados de cada grupo. A partir das médias do tamanho das raízes de cada cebola, foi aplicado o teste F para comparação das variâncias que puderam ser tratadas como estatisticamente semelhantes. Os resultados e a análise estatística dos dados estão representados nas tabelas abaixo.

Tabela 4: Medição das raízes e valores da média, desvio padrão, erro padrão e variância.

Branco	Médias	Positivo	Médias	Amostra 1	Médias	Amostra 2	Médias
B1	0,7	P1	0,5	A11	0,8	A21	0,8
B2	1,0	P2	0,5	A12	0,7	A22	0,7
B3	0,8	P3	0,7	A13	0,7	A23	0,6
Média	0,833	Média	0,567	Média	0,733	Média	0,700
Desvio	0,153	Desvio	0,115	Desvio	0,058	Desvio	0,100
Erro	0,088	Erro	0,066	Erro	0,033	Erro	0,057
Variância	0,023	Variância	0,013	Variância	0,003	Variância	0,010

Tabela 5: Resultados do teste T-Student aplicado ao tamanho das Raízes.

Branco x Positivo	Branco x Amostra 1	Branco x Amostra 2	Positivo x Amostra 1	Positivo x Amostra 2
Estatisticamente Diferentes	Estatisticamente Iguais	Estatisticamente Iguais	Estatisticamente Diferentes	Estatisticamente Diferentes

A análise macroscópica das soluções controles e aparência das raízes, após 24 horas de exposição, estão descritas na Figura 1. A Figura 1A demonstra as raízes da cebola após a exposição à água deionizada (Branco), a Figura 1B e 1C apresenta a aparência raízes das cebolas submetidas à solução de paracetamol após a passagem pela coluna de carvão ativado. A Figura 1D demonstra a raiz da cebola exposta a solução de paracetamol 800 mg/L (Positivo) sem a passagem pelo filtro de carvão ativado. A Figura 1E demonstra a aparência das raízes das cebolas submetidas à solução de paracetamol 800 mg/L após a passagem pela coluna de carvão ativado.



Figura 1: Coloração das soluções controles

As raízes das cebolas expostas às soluções que passaram pela coluna de carvão ativado (Figura 1B e 1C) apresentam pouca alteração em seus formatos, tamanhos, consistência e coloração. Contudo as raízes expostas a solução de paracetamol 800 mg/L que não foram submetidas ao carvão ativado (Figura 1D), apresentam alterações acentuadas nestes aspectos.



A Figura 1E retrata a diferença de coloração das soluções as quais as cebolas foram expostas após 24 horas, da esquerda para direita observa-se o Branco, o Positivo, solução da Amostra 1 e a solução da Amostra 2.

DISCUSSÃO

A diminuição da característica citotóxica da solução de paracetamol, após a passagem pelos filtros de carvão ativado, fica constatada através da análise estatística demonstradas na Tabela 5, uma vez que os resultados assemelham-se ao Branco e diferem estatisticamente do controle positivo. Tal fato se deve a adsorção de paracetamol em carvão ativado que foi comprovada por Erba et al. (2012) e também por Santos et al. (2017).

O efeito antiproliferativo e mutagênico do paracetamol sobre as raízes da cebola não foi diminuído segundo os resultados dos testes estatísticos apresentados na Tabela 3. Rego et al. (2015) constataram o aumento do índice mitótico de das raízes da cebola com a diminuição das concentrações de paracetamol. Eles tiveram como resultado, expressos em média \pm erro padrão, um índice mitótico de $41,17 \pm 4,05$, para concentração de paracetamol $125 \mu\text{g/mL}$ (125 mg/L) com tamanho de raízes $1,04 \pm 0,05 \text{ cm}$ para essa concentração. Na concentração de $250 \mu\text{g/mL}$ (250 mg/L), o índice mitótico encontrado foi de $27,60 \pm 2,17$ e o tamanho das raízes $0,88 \pm 0,05 \text{ cm}$, enquanto na concentração de $500 \mu\text{g/mL}$ (500 mg/L) o índice mitótico encontrado foi de $21,42 \pm 0,77$ e as raízes mediram $0,44 \pm 0,03 \text{ cm}$. Comparando-se os resultados obtidos no presente estudo, demonstrados na Tabela 2 e na Tabela 4, com aqueles observados por Rego et al. (2015), pode-se supor que a concentração de paracetamol, após a filtração, é diminuída de 800 mg/L para um valor entre 125 mg/L e 250 mg/L , levando a constatação de que parte do paracetamol foi adsorvida por carvão ativado.

Outra constatação importante advém da análise da coloração das soluções controles e aspectos das raízes demonstrados na Figura 1. A análise macroscópica demonstra diferença na coloração das soluções controles e na aparência das raízes o que comprovando a eficiência do processo de retenção das moléculas de paracetamol pelo carvão ativado descrito por Borges (2010). Para Arraes & Longhin (2012), no sistema *Allium cepa*, também devem ser avaliados parâmetros macroscópicos como alteração na cor das soluções usadas no teste, e no aspecto das raízes como formato, cor, tamanho e deformidade da raiz na análise. As raízes das cebolas expostas ao filtrado (Figura 1B e 1C) apresentam formato, cor, consistência e tamanho semelhantes aqueles observados nas raízes submetidas à água destilada (Figura 1A)



Local de referência da Revista Hórus, não realizar alterações no rodapé.

diferenciando-se muito das às raízes expostas a solução de paracetamol 800 mg/L não submetida a passagem pela coluna de carvão ativado (Figura 1D), evidenciando a retenção de parte das moléculas de paracetamol e, conseqüentemente, a diminuição de sua atividade sobre as raízes da cebola.

A coloração presente nas soluções as quais as raízes da cebola foram expostas por 24 horas, apresentada na Figura 1E, mostraram-se mais claras que o Positivo e mais escuras do que o Branco (Figura 1E), confirmando a diminuição dos efeitos do paracetamol sobre as raízes de *Allium cepa* e sua adsorção no carvão ativado.

CONCLUSÃO

Pela crescente demanda da utilização de fármacos pela sociedade, fica comprovada uma especial atenção tem que ser dada no que se refere à destinação final destes compostos devido a complexidade de degradação dessas moléculas e a dificuldade de retenção das mesmas pelas estações de tratamento de água e esgoto. O processo de adsorção por carvão ativado se mostra como uma boa opção para o tratamento de micropoluentes como o paracetamol, pois possui consideráveis taxas de retenção das moléculas, evidenciadas pela análise macroscópica e microscópica no sistema *Allium cepa*. Com a análise dos dados fica evidenciada a diminuição da citotoxicidade das células meristemáticas nas raízes da cebola devido à adsorção de parte do paracetamol no carvão ativado. A mutagenicidade e do efeito antiproliferativo devem ser reavaliados. A retenção do paracetamol onde o mesmo é gerado contribui para a diminuição dos níveis destes compostos dispostos na no ambiente e a contaminação ambiental por esse poluente. Estudos semelhantes utilizando outros adsorventes e outros fármacos devem ser realizados buscando o aumento da sua eficiência da retenção de compostos farmacêuticos.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC) da Universidade Estácio de Sá pelo apoio ao projeto.

REFERÊNCIAS

ARRAES, A. I. O. M.; LONGHIN, R.S. **Otimização de ensaio de toxicidade utilizando o bioindicador *Allium cepa* como organismo teste.** Enciclopédia Biosfera, v.8, n.14, p. 1 9 5 8, 2012.



Local de referência da Revista Hórus, não realizar alterações no rodapé.

BORGES, R.M. **Avaliação da remoção de compostos farmacológicos em filtros de carvão granular biologicamente ativado em escala de laboratório.** 2010. 91 f. Dissertação de Mestrado, Universidade Estadual Paulista, Ilha Solteira- SP, 2010.

CANTO, T.; PICH, C. T.; GEREMIAS, R. **Bioensaio de toxicidade em percolados no aterro sanitário do município de Araranguá (Santa Catarina, Brasil).** Revista Biociências, v. 19, n.2, 2013.

ERBA, C. M.; TANGERINO, E. P.; CARVALHO, S. L.; ISIQUE, W. D. **Remoção de diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno e paracetamol em filtro ecológico seguido por filtro de carvão granular biologicamente ativado.** Engenharia Sanitária Ambiental, v.17, n.2, 2012.

FACHINETTO, J. M.; BAGATINI, M. D.; DURIGON, J.; SILVA, A. C. F.; TEDESCO, S. B. **Efeito anti-proliferativo das infusões de *Achyrocline satureioides* DC (Asteraceae) sobre o ciclo celular de *Allium cepa*.** Revista Brasileira de Farmacognosia, v.17, n.1, p. 49-54, 2007.

FERREIRA, J.C.R. **Remoção de micropoluentes emergentes em efluentes sanitários através de carvão ativado.** 2011. 162 f. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2011.

IDE, A.H. **Ocorrência e avaliação da remoção de produtos farmacêuticos por duas estações de tratamento de esgotos.** 2014. 47 f. Trabalho de Conclusão de Curso, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Curitiba, 2014.

MENEGUETTI, D. U. O. LIMA, R. A.; SILVA, J. B.; R. P. S.; PAGOTTO, R. C., FACUNDO, V.A. **Análise citotóxica e mutagênica do extrato aquoso de *Maytenus guyanensis* Klotzsch Ex Reissek (Celastraceae) Chichuá (Xixuá) amazônico.** Ciência e natureza, Santa Maria. v. 36, n. 3, p. 301-309, 2014.

MINILLO, A. ISIQUE, W. D.; PRADO, H. F. A.; TANGERINO, E. P. **Biodegradação de fármacos na água por microrganismos associados em filtros biológicos de carvão.** Revista Departamento de Águas e Esgotos. São Paulo, n. 179, p. 42- 49, 2009.

PERON, A. P.; CANESIN, E. A.; CARDOSO, C. M. V. **Potencial mutagênico das águas do Rio Pirapó (Apucarana, Paraná, Brasil) em células meristemáticas de raiz de *Allium cepa* L.** Revista Brasileira de Biociências. n. 2, p. 155-159, 2009.

PORTIS, I. G.; FIGUEIREDO, F. R. G.; PENA, R. V.; HANUSCH, A. L.; SOUSA, L. P.; MACHADO, R. C.; SILVA, C. C.; CRUZ, A. D. **Bioensaio citogenético para a caracterização da mutagenicidade e citotoxicidade da espécie *Chochlospermum regium*.** Revista Eletrônica da Faculdade de CERES. v. 5, n. 1, 2016.

REGO, S. C.; MATA, A.M. O; FERREIRA, M. S.; PEREIRA, R. S.; ALENCA, M. V. O. B; JÚNIOR, A. L. G.; JÚNIO, A. A. A.; PAZ, M. F. C. J.; CAVALCANT, A. A.C. M.. **Avaliação da toxicidade, citotoxicidade, mutagenicidade e genotoxicidade da dipirona e do paracetamol em células meristemáticas de raízes de *Allium cepa*.** Boletim Informativo Geum, v. 6, n. 4, p. 7-15, 2015.

SANTOS, K. R. A.; SANTOS, L. S.; RODRIGUES, C.C.; NÓBREGA; S. W. **Adsorção competitiva de fármacos em matriz aquosa.** Anais do Congresso Abes/Fenasan, 2017.



Local de referência da Revista Hórus, não realizar alterações no rodapé.

SILVA, M.F.G. **Remoção de compostos farmacêuticos de águas residuais por carvões ativados.** 134 f. Dissertação de Mestrado, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, 2013.

STURBELLE, R.T.; PINHO, D. S.; RESTANI, R. G.; OLIVEIRA, G. R.; GARCIAS, G.L.; MARTINO-ROTH, M. G. **Avaliação da atividade mutagênica e antimutagênica da Aloe vera em teste de *Allium cepa* e teste de micronúcleo em linfócitos humanos binucleados.** Revista Brasileira de Farmacognosia. v. 20, n. 3, p. 409- 415, 2010.

TAMBOSI, J.L. **Remoção de fármacos e avaliação de seus produtos de degradação através de tecnologias avançadas de tratamento.** 2008. 141 f. Tese de Doutorado, Universidade Estadual de Santa Catarina, Florianópolis, 2008.

VENTURA, B.C. **Avaliação dos efeitos citotóxicos, genotóxicos e mutagênicos do herbicida da atrazina, utilizando *Allium cepa* e *Oreochromis niloticus* como sistemas-teste.** 2004. Dissertação de Mestrado, Universidade Estadual Paulista, São Paulo, 2008.