

## **Avaliação da toxicidade e da genotoxicidade da ivermectina e da deltametrina através de bioensaio com *Allium cepa***

**Thaís Celles MOREIRA<sup>1</sup>**, thaiscelles@hotmail.com; **Marília das Graças Celles MOREIRA<sup>2</sup>**; **Vanessa Celles MOREIRA<sup>3</sup>**; **Juliana Rodrigues LEOPOLDO**; **Luciana de Andrade AGOSTINHO**, polucita@yahoo.com.br.

1. Bacharela em Biomedicina pela Faculdade de Minas (FAMINAS), Muriaé, MG.
2. Licenciada em Química pela Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras Santa Marcelina (FAFISM), Muriaé, MG.
3. Tecnóloga em Agroecologia pelo Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Sudeste de Minas (IFET), Muriaé, MG.
4. Bacharela em Biomedicina pela FAMINAS, Muriaé, MG.
5. Mestre em Neurologia pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, RJ; coordenadora do curso de Bacharelado em Biomedicina da FAMINAS, Muriaé, MG.

Artigo protocolado em 19 fev. 2014 e aprovado em 03 abr. 2014.

**RESUMO:** A vulnerabilidade do DNA às mutações causadas pelo ambiente propiciou o crescimento do número de estudos sobre alterações e lesões induzidas por substâncias. Para avaliar os efeitos da deltametrina e da ivermectina, foram realizados testes de genotoxicidade em cebolas pelo Teste *Allium cepa*. A análise estatística foi realizada utilizando ANOVA e o teste T. A deltametrina apresentou alta toxicidade, inibindo a proliferação

celular em *Allium cepa*. A Ivermectina não apresentou capacidade tóxica, porém apresentou característica genotóxica e presença de células anaplásicas.

**Palavras-chave:** DNA, toxidade, genotoxicidade.

**ABSTRACT: Evaluation of the toxicity and genotoxicity of ivermectin and deltamethrin by bioassay with *Allium cepa*.** The vulnerability of DNA to mutations caused by the environment favored the growth of the number of studies on changes and injury induced by substances. To evaluate the effects of deltamethrin and ivermectin, genotoxicity tests were performed on the onions by *Allium cepa* test. Statistical analysis was performed using ANOVA and T test. Deltamethrin showed high toxicity, inhibiting cell proliferation in *Allium cepa*. Ivermectin showed no toxic capacity, but showed genotoxic characteristics and presence of anaplastic cells.

**Keywords:** DNA, toxicity, genotoxicity.

**RESUMEN: La evaluación de la toxicidad y genotoxicidad de la ivermectina y deltametrina mediante bioensayo con *Allium cepa*.** La vulnerabilidad de ADN causada por mutaciones en el medio ambiente favoreció el crecimiento del número de estudios sobre los cambios y lesiones inducidas por sustancias. Al evaluar los efectos de la ivermectina y deltametrina, pruebas de genotoxicidad se realizaron en las cebollas por la prueba de *Allium cepa*. El análisis estadístico se realizó utilizando la prueba t y ANOVA. Deltametrina mostró toxicidad alta, inhibición de la proliferación celular en *Allium cepa*. La ivermectina no mostró capacidad tóxica, pero mostró características genotóxicos y presencia de células anaplásico.

**Palabras clave:** ADN, toxicidad, genotoxicidad.

## Introdução

A vulnerabilidade do DNA às mutações causadas pelo ambiente propiciou o crescimento do número de estudos sobre alterações e lesões induzidas por substâncias, e sobre os prováveis causadores das mesmas. É natural que os seres vivos sofram mutações, que podem ser resultado de interação com o ambiente ou de reações celulares, essas chamadas de mutações espontâneas. Porém, a constância da ocorrência dessas mutações pode ser aumentada pela exposição a determinados compostos, os chamados agentes mutagênicos, que causam as mutações induzidas (DÜSMAN et al., 2012).

Uma das substâncias que podem ser encontradas no nosso cotidiano e que pode ser considerado um agente mutagênico é o agrotóxico (DÜSMAN et al., 2012). Agrotóxico é o nome dado a uma classe de produtos químicos com propriedades herbicidas, inseticidas e fungicidas. Atualmente esses produtos vêm sendo amplamente usados na agricultura, reflorestamento e horticultura (KOIFMAN; HATAGIMA, 2003).

Os piretróides, por exemplo, formam uma classe de agrotóxicos lipofílicos, rapidamente absorvidos por via respiratória, oral ou dérmica. Eles são biotransformados no trato gastrointestinal, sofrendo oxidação e clivagem do grupamento éster no fígado, apresentando assim baixa toxicidade por via oral. Entretanto, quando seu uso é feito concomitantemente com organofosforados, são produzidos efeitos sinérgicos e intoxicações severas em alguns mamíferos (ROMANINI; TEIXEIRA, 2008).

Um estudo recente realizado por Ferreira Filho (2013) demonstrou a capacidade dos agrotóxicos em causar alterações genéticas em agricultores expostos a tais substâncias, podendo levar ao câncer de medula óssea. A comprovação foi feita por meio da análise de cromossomos coletados diretamente da medula óssea dos agricultores, na qual foi constatada mutação genética grave em 25% dos pacientes.

Para a compreensão da ação tóxica de alguns compostos, utilizaram-se experimentos laboratoriais, conhecidos como bioensaios. Esses experimentos são utilizados para obtenção de dados e padronização de métodos, permitindo assim prever e avaliar efeitos de um xenobiótico, variando sua concentração ou dosagem, em determinada espécie (RAMSDORF, 2007).

Os bioensaios possibilitam minimizar a influência das variáveis ambientais, avaliando os efeitos tóxicos dos compostos desejados de forma isolada ou associada. Os resultados obtidos não podem ser inferidos diretamente para o ambiente de forma geral, mas podem indicar possíveis problemas que podem interferir na saúde dos seres humanos (RAMSDORF, 2007).

Para monitoramento, detecção e avaliação de xenobióticos no ambiente, os bioensaios com vegetais superiores vêm sendo recomendados. O

teste de *Allium cepa* desenvolvido por Levan (1938) foi avaliado como um instrumento útil para a pesquisa do potencial citotóxico e genotóxico de águas contaminadas, produtos químicos, dejetos industriais e substâncias complexas como extratos de plantas (CUCHIARA et al., 2012).

O Teste do *A. cepa* vem sendo utilizado por muitos pesquisadores, uma vez que esse ensaio utiliza um modelo que é suficientemente sensível para detectar inúmeras substâncias que causam alterações cromossômicas, além de apresentar baixo custo para a execução. Este é um adequado e eficiente modelo in vivo, no qual as raízes crescem em contato direto com a substância de interesse, permitindo que os possíveis danos ao DNA das células possam ser previstos. Portanto, os dados podem ser extrapolados para todos os animais e plantas da biodiversidade (TEDESCO; LAUGHINGHOUSE IV, 2012).

O Teste em *A. cepa* propicia dois resultados de toxicidade, parâmetros macroscópicos que se baseiam em formação de tumores, raízes torcidas e avaliação de crescimento de raízes, e parâmetros microscópicos, como os índices mitóticos, para análise de taxa de divisão celular e aberrações cromossômicas (CUCHIARA et al., 2012).

O método de avaliação de alterações cromossômicas em raízes de *A. cepa* é reconhecido pelo Programa Internacional de Segurança Química (IPCS, OMS) e o Programa Ambiental das Nações Unidas (UNEP) como teste eficiente para monitoramento e análise in situ da genotoxicidade de substâncias ambientais (BAGATINI et al., 2007).

Segundo Molinari et al. (2009), outro composto que demonstrou ser um agente mutagênico causador de genotoxicidade e citotoxicidade em células de mamíferos foi a ivermectina.

Essa droga atua nos parasitas nos canais iônicos de cloro mediados por GABA e canais de cloro ativados por glutamato em células musculares e nervosas. Em mamíferos não são encontrados canais de cloro mediados por glutamato em células nervosas ou musculares, porém, canais iônicos mediados por GABA estão presentes no cérebro dos mamíferos. Entretanto, a BHE (barreira hemato encefálica) dificulta a passagem do composto, sendo possível somente a ultrapassagem quando a droga for ingerida em grandes quantidades (HUGGINS et al., 2001).

A ivermectina é um anti-helmíntico, que atua no combate de endoparasitas e ectoparasitas, de aves, suínos e bovinos. Devido ao fato de o Brasil atualmente ser um dos maiores fornecedores mundiais desse tipo de alimento, maior é a produção de gado, tanto para corte como para produção de leite, levando a aglomeração de um maior número de animais, propiciando assim a disseminação de ectoparasitoses (berne, carrapato, sarnas, etc) e verminoses (COSTA; PEREIRA NETTO, 2012).

Segundo entrevista concedida à **Revista Rural** (2012), pelo fiscal federal do Ministério da Agricultura, Egon Vieira da Silva, a popularização da ivermectina levou a seu uso indiscriminado, fazendo com que pecuaristas não respeitem o tempo necessário entre aplicação do medicamento e abate do gado. Devido à característica lipossolúvel da molécula, ela acaba sendo direcionada para o tecido adiposo e, neste local, fica retida. Quando o prazo entre aplicação e abate não é respeitado, os seres humanos podem ingerir o alimento contendo a droga.

Pelo fato de ambas as drogas estarem presentes em alimentos do nosso cotidiano, todas as pessoas e, principalmente, agropecuaristas, estão sujeitos à ingestão e à exposição a esses compostos, seja por vias diretas ou indiretas (por meio da alimentação do gado contaminado) e possivelmente aos efeitos tóxicos. Esse trabalho teve como objetivo determinar a toxicidade e genotoxicidade das substâncias deltametrina e ivermectina em *Allium cepa*.

## **I – Material e métodos**

Os ensaios foram realizados no Laboratório da Faculdade de Minas (FAMINAS), campus Muriaé. Foram utilizados bulbos de *A. cepa*, de mesma procedência, adquiridos comercialmente. Os compostos testados foram a ivermectina e a deltametrina. A metodologia foi utilizada conforme proposto por Krüger (2009).

### **1.1 – Seleção e preparo da amostra**

Foram selecionados trinta e seis bulbos de *A. cepa* ( $n=36$ ), de diâmetros aproximados e de mesma procedência. As concentrações de deltametrina utilizadas neste trabalho foram estipuladas de acordo com a bula do composto, sendo o indicado  $300 \mu\text{L/L}$ , e utilizado um valor acima ( $450 \mu\text{L/L}$ ) e um valor abaixo ( $150 \mu\text{L/L}$ ) ( $n=12$ ). Para ivermectina foram utilizadas doses de  $10 \mu\text{L/un}$ ,  $30 \mu\text{L/un}$  e  $50 \mu\text{L/un}$  de cebola ( $n=12$ ), e o grupo controle negativo foi constituído 12 cebolas que mantiveram contato somente em água destilada.

Após a raspagem superficial do bulbo, este foi mantido em contato com água destilada por 24 horas em temperatura ambiente, em todos os três grupos de amostras. Após esse período, o bulbo foi transferido para substância teste e mantido em contato com a mesma por 48 horas, o grupo controle permaneceu em água. Após o período de exposição, foi excluído o bulbo com menor crescimento radicular em cada grupo de diluição e no grupo controle (KRÜGUER, 2009).

## **1.2 – Análise da toxicidade**

Para análise da toxicidade, foi medido o comprimento das três maiores raízes em cada bulbo. O comprimento médio radicular foi estimado a partir dessas medidas. Os resultados obtidos das substâncias testes foram comparados com o controle negativo. A inibição do crescimento (toxicidade) foi considerada quando houve uma diminuição significativa entre os grupos teste e o controle negativo de acordo com KRÜGUER (2009).

## **1.3 – Análise da genotoxicidade**

Para contagem de anomalias cromossômicas foram quantificadas as seguintes anormalidades de anáfase-telófase: Ponte, cromossomos retardatários, e quebra cromossômica. Foram feitas duas lâminas para cada bulbo e estimado o número de anormalidades em 100 anáfases-telófases.

## **1.4 – Análise estatística**

Para a comparação entre os resultados do grupo controle e das diferentes concentrações das substâncias teste, foi utilizado o teste ANOVA two-way (Post-hoc de Tukey), considerando  $p < 0,05$ . O teste t foi utilizado para avaliar diferenças significativas entre as concentrações em cada grupo teste (ivermectina e deltametrina). Os dados foram analisados e os gráficos construídos utilizando o programa estatístico GraphPad Prism (Versão 5).

# **II – Resultados**

## **2.1 – Análise da toxicidade**

### **2.1.1 – Ivermectina**

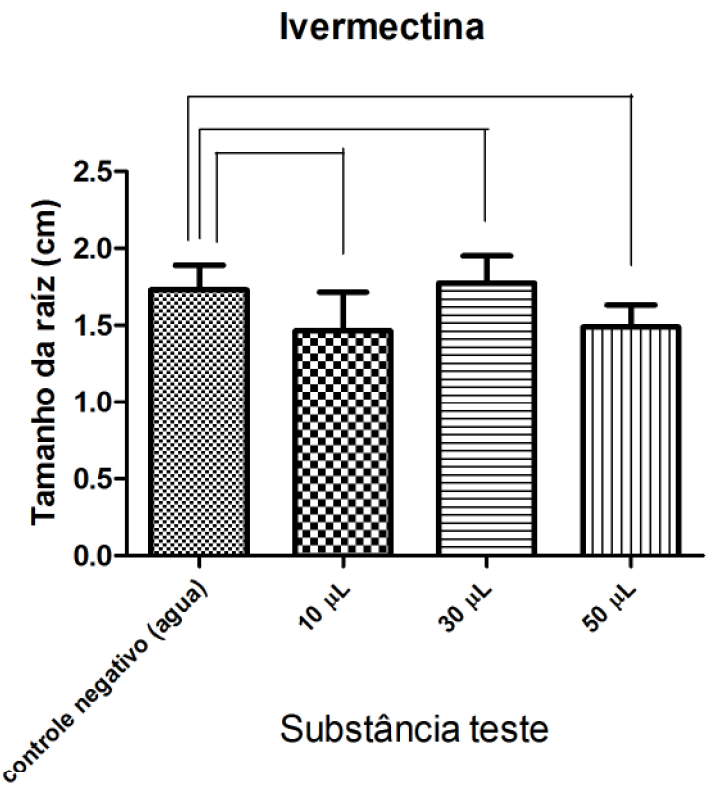
Considerando o anti-helmíntico ivermectina, não houve diferença estatística significativa entre os grupos avaliados (grupo controle e diferentes concentrações de ivermectina). A ANOVA gerou um  $p = 0,12$  (Média Grupo Controle: 1,73 e D.P.: 0,67; Média 10  $\mu\text{L}$ : 1,46 e D.P.: 1,03; Média 30  $\mu\text{L}$ : 1,77 e D.P.: 0,70; Média 50  $\mu\text{L}$ : 1,48 e D.P.: 0,60) (Gráfico 1 e Tabela 1).

Não houve diferença estatisticamente significativa quando as díparas concentrações de ivermectina foram correlacionadas entre si. De acordo com o teste t, para as concentrações de 10  $\mu\text{L}$  e 30  $\mu\text{L}$  não houve correlação estatística, apresentando um  $p = 0,32$ ; entre 30  $\mu\text{L}$  e 50  $\mu\text{L}$ , também não houve correlação, sendo  $p = 0,21$  e entre 10  $\mu\text{L}$  e 50  $\mu\text{L}$  não houve correlação estatística, com  $p = 0,93$ .

**TABELA 1**      Teste de toxicidade avaliando diferentes concentrações de Ivermectina e crescimento radicular

	Controle negativo	10 uL	30 uL	50 uL
Comprimento médio da raiz	1,73 cm	1,46 cm	1,77 cm	1,48 cm
% crescimento	100%	84,39%	102,31%	85,55%

**GRÁFICO 1**      Relação do crescimento radicular para as diferentes concentrações da substância teste e o controle negativo (água)



### 2.1.2 – Deltametrina

Considerando a substância deltametrina, houve diferença estatística significativa entre os grupos testados (grupo controle e diferentes concentrações de deltametrina). A ANOVA gerou um  $p < 0,0001$  (Média Grupo Controle: 1,73 e D.P.: 0,67; Média 150  $\mu\text{L/L}$ : 0,56 e D.P.: 0,26; Média 300  $\mu\text{L/L}$ : 0,54 e D.P.: 0,21; Média 450  $\mu\text{L/L}$ : 0,52 e D.P.: 0,24) (Gráfico 2 e Tabela 2).

Não houve diferença estatisticamente significativa quando as diferentes concentrações de deltametrina foram correlacionadas entre si. Entre as concentrações de 150  $\mu\text{L/L}$  e 450  $\mu\text{L/L}$ , não houve correlação estatisticamente significativa, apresentando  $p = 0,57$ ; entre 150  $\mu\text{L/L}$  e 300  $\mu\text{L/L}$ , também não houve correlação, sendo  $p = 0,74$  e entre 300  $\mu\text{L/L}$  e 450  $\mu\text{L/L}$  não houve correlação estatística, com  $p = 0,76$ .

### 2.2 – Análise da genotoxicidade

A ivermectina foi testada nas dosagens de 10  $\mu\text{L}$ , 30  $\mu\text{L}$  e 50  $\mu\text{L}$ /cebola, utilizando a substância comercial de concentração original 1% (v/v). O maior percentual de anormalidades cromossômicas encontrado foi para a concentração de 50  $\mu\text{L}$  e o menor foi para a concentração de 30  $\mu\text{L}$ . A porcentagem de anormalidades encontrada na amostra avaliada com 50  $\mu\text{L}$  foi maior (45,79%) do que a quantidade encontrada no grupo controle (22,3%). Dentre as anormalidades de anáfase-telófase observadas, as que tiveram maior frequência foram os cromossomos retardatários. Outras anormalidades observadas foram pontes e quebras cromossômicas, conforme Figura 1.

Foram observadas células anaplásicas, com núcleo e citoplasma com alterações morfológicas, além de tamanhos celulares acima da normalidade, conforme Figura 2.

A ivermectina estimulou o aumento do número de raízes no bulbo da cebola quando comparada com os outros grupos testados (deltametrina e Água).

Não foi possível realizar a análise em lâmina das amostras avaliadas com deltametrina, uma vez que não houve proliferação celular.

## III – Discussão

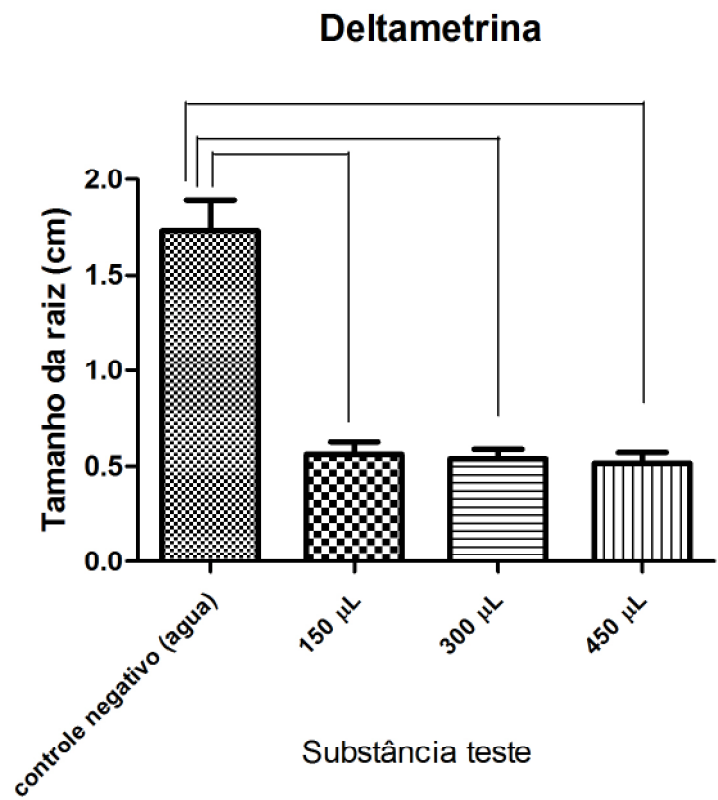
Estudos utilizando a ivermectina no controle de ectoparasitas e endoparasitas em humanos vêm aumentando, conforme os descritos por Krolewieck et al. (2011), no tratamento de infecção por *Mansonella ozzardi* e Nijamin (2013) no combate à sarna norueguesa em paciente com Síndrome de Down.



**TABELA 2** Teste de toxicidade avaliando diferentes concentrações de Deltametrina e crescimento radicular

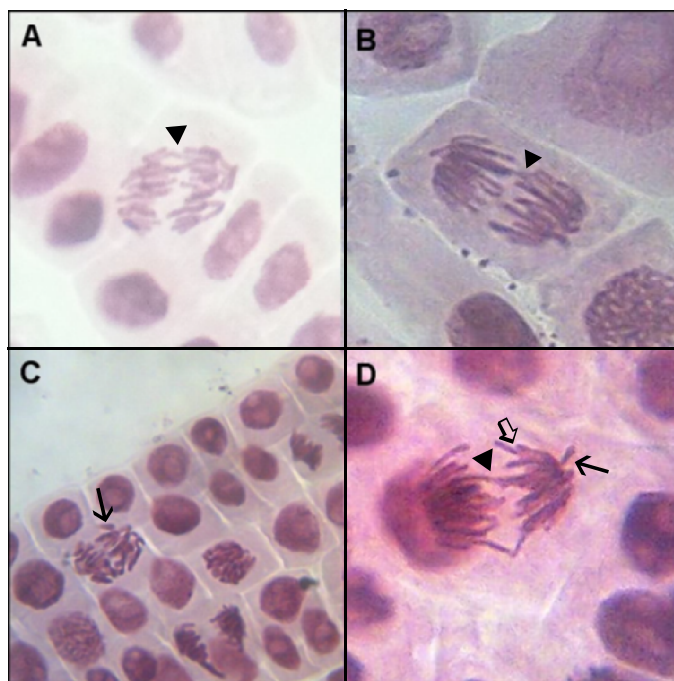
	Controle negativo	150 uL	300 uL	450 uL
Comprimento médio da raiz	1,73 cm	0,56 cm	0,54 cm	0,52 cm
% crescimento	100%	32,37%	31,21%	30,05%

**GRÁFICO 2** Relação do crescimento radicular para as diferentes concentrações da substância teste e o controle negativo (água)

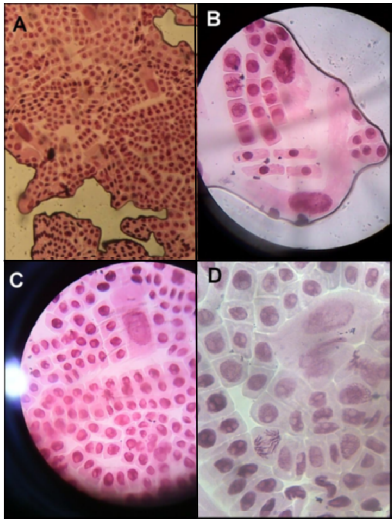


**FIGURA 1**

Anormalidades de Anáfase-Telófase. Nas figuras A, B e D podem ser observadas pontes de cromatina (▼); nas figuras C e D podem ser observadas quebras cromossômicas (→), e cromossomo retardatário na figura D (⇨). (Fonte: MOREIRA, 2013)



**FIGURA 2** As imagens apresentadas são de células tratadas com Ivermectina. Na Figura A, são visualizadas células anaplásticas com objetiva de 4x. Nas Figuras B e C, células anaplásticas com objetiva de 10x e na Figura D, com objetiva de 40x, conforme indicado pelas setas. (Fonte: MOREIRA, 2013)



**TABELA 3** Relação entre número de anáfases-telófases normais e anormais encontradas no grupo avaliado com Ivermectina e no grupo de controle

Diluição	Total de anáfases e telófases normais	Anormalidades cromossômicas	Total de anáfase-telófase	Porcentagem de anormalidade	Porcentagem de anormalidade no grupo de controle
10 uL	139	40	179	22,35%	22,30%
30 uL	79	32	111	28,83%	
50 uL	116	98	214	45,79%	

Não há na literatura evidências científicas relacionadas à ação dessa substância em células vegetais. Isso dificulta a escolha da dose inicial que deve ser utilizada nas amostras avaliadas, assim como a escolha da metodologia e das diferentes concentrações para teste. No presente estudo, os experimentos foram realizados utilizando como base as dosagens aplicadas por Molinari et al., (2009). Entretanto, as concentrações avaliadas foram menores do que as administradas pelos autores, a fim de investigar a concentração mínima de efeito genotóxico no *Allium cepa*.

Em estudo proposto por Molinari et al., (2009), a ivermectina foi injetada no ovário de hamsters chineses, e a análise das células comprovou a genotoxicidade e citotoxicidade dessa substância em mamíferos. Assim como foram encontradas no presente estudo células indiferenciadas, também chamadas de células anaplásicas.

Robbins e Cotran (2005) caracterizaram células anaplásicas como: células de núcleo e citoplasma de tamanho diferente das células vizinhas, sendo grandes (fora da normalidade), com a cromatina grosseiramente distribuída através da membrana nuclear, mostrando crescimento de maneira anárquica. Além disso, anormalidades nas células da mitose, e núcleo grande em relação ao citoplasma. Essas características foram observadas nas lâminas testadas com ivermectina. Porém, para que seja confirmada a presença de células tumorais ou ação mutagênica da substância, seria necessária a aplicação de outras técnicas de biologia molecular, tais como PCR (Polymerase Chain Reaction) (PAIVA, 2008) ou teste cometa (LUCIO NETO, 2011)

Outra bactéria derivada do mesmo gênero que a bactéria que deu origem à ivermectina, a *Streptomyces verticillus*, produz um composto denominado bleomicina, relatada com capacidade antineoplásica. Essa droga vem sendo usada nos mais diferentes tipos de tumor uma vez que ela inibe a incorporação de timina ao DNA, causando sua fragmentação. No corpo humano a droga é amplamente distribuída, sendo posteriormente clivada sua amônia pela enzima hidrolase, porém, em locais onde não há a presença dessa enzima (pulmão e pele), a bleomicina é concentrada, podendo causar toxicidade ao tecido (SILVEIRA et al., 2006). Estudos realizados com a bleomicina e sua precursora *Streptomyces verticillus* podem auxiliar na descoberta da atuação da ivermectina em plantas.

Outra possível explicação seria a ivermectina possuir um efeito antimitótico sob as células eucarióticas, causando sua poliploidização, que por sua vez justificaria as células gigantes. A poliploidização é um tipo de variação freqüente em plantas e um instrumento de interesse para o melhoramento vegetal. Um indivíduo poliplóide pode surgir a partir de um erro meiótico ou através da endomitose (GUERRA, 1988). Em estudo realizado por Pimpão et al. (2005), os autores puderam observar o efeito antimitótico da ivermectina

através da presença de megalocitose hepática em cães tratados com tal droga (GRECCO et al., 2010).

As dosagens utilizadas de deltametrina foram variações, uma menor e uma maior, da dose determinada na bula do remédio ou disponibilizada pela Agência de Defesa Agropecuária do Paraná (2013). E nessas concentrações não foi possível realizar o objetivo do estudo, por não haver quantidade suficiente de células realizando a mitose. Essa completa inibição do crescimento da raiz pode ter ocorrido devido a um possível tratamento com outro agrotóxico que a cebola recebeu antes do tratamento com deltametrina, uma vez que não se tratava de um produto orgânico. A letalidade da deltametrina quando misturada com um praguicida organofosforado diclorvos foi comprovada no bioensaio proposto por Trevis et al., (2010), sob peixes *Danio rerio* e *Hyphessobrycon bifasciatus*. Em concentrações que variam de 0,080  $\mu\text{L}^{-1}$  até 0,020  $\mu\text{L}^{-1}$  de deltametrina, apresentou letalidade em 100% dos casos.

Assim como no presente estudo e nos testes conduzidos por Trevis et al., (2010), os autores do trabalho Moraes et al., (2000) puderam comprovar a letalidade da deltametrina. Avaliando duas formas de aplicação do composto em abelhas (*Scaptotrigona tubiba*), uma por meio do contato com filme seco embebido na solução teste e outro através da aplicação tópica de 1 ml da substância na face ventral do abdome da abelha, concluíram que a DL50 foi de 0,73 mg/abelha.

#### IV – Considerações finais

A deltametrina apresenta alta toxicidade quando usada no valor pre-disposto na bula do medicamento, inibindo a proliferação celular em *Allium cepa*. A ivermectina não apresenta capacidade tóxica, já que não provocou inibição do crescimento radicular. Porém, apresenta característica genotóxica, pois provocou a geração de células anaplásicas.

#### Referências

BAGATINI, Margarete Dulce; SILVA, Antonio Carlos Ferreira, TEDESCO, Solange Bosio. Uso do sistema teste de *Allium cepa* como bioindicador de genotoxicidade de infusões de plantas medicinais. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, João Pessoa, v. 17, n. 3, p. 444-447, jul./set. 2007.

COSTA, Fabio Macedo da; PEREIRA NETTO, Annibal Duarte. Desenvolvimento e aplicação de métodos para a determinação de ivermectina em me-

dicamentos de uso veterinário. **Química Nova**, São Paulo, v. 35, n. 3, 2012. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S010040422012000300031&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010040422012000300031&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: set. 2013.

CUCHIARA, Cristina Copstein; BORGES, Clarissa de Souza; BOBROWSKI, Vera Lucia. Sistema teste de Allium cepa como bioindicador da citogenotoxicidade de cursos d'água. **Tecnologia, Ciência e Agropecuária**, João Pessoa, v. 6, n. 1, p. 33-38, mar. 2012. Disponível em: <[http://www.emepa.org.br/revista/volumes/tca\\_v6\\_n1\\_mar/tca6107.pdf](http://www.emepa.org.br/revista/volumes/tca_v6_n1_mar/tca6107.pdf)>. Acesso em: set. 2013.

DÜSMAN, Elisângela et al. Principais agentes mutagênicos e carcinogênicos de exposição humana. **SaBios: Revista de Saúde e Biologia**, Paraná, v. 7, n. 2, p. 66-81, mai./ago., 2012.

FERREIRA FILHO, Luiz Ivando Pires. **Estudo das alterações citogenômicas da medula óssea de trabalhadores rurais expostos a agrotóxicos**. UFC – Departamento de Medicina Clínica, 2013. Disponível em: <[http://www.repositorio.ufc.br/ri/bitstream/riufc/7273/1/2013\\_dis\\_lipferreira%20filho.pdf](http://www.repositorio.ufc.br/ri/bitstream/riufc/7273/1/2013_dis_lipferreira%20filho.pdf)> Acesso em 10 de mar. de 2014.

GRECCO, Fabiane B. et al. Aspectos epidemiológicos e padrões de lesões hepáticas em 35 surtos de intoxicação por Senecio spp. em bovinos no sul do Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 5, maio de 2010. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100736X2010000500003&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100736X2010000500003&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: mar. 2014.

GUERRA, Marcelo dos Santos. **Introdução à citogenética geral**. Rio de Janeiro. Editora Guanabara Koogan, 1988.

HUGGINS, Donald et al. **Tratamento da estrogiloidíase humana e outras parasitoses intestinais com dose única de ivermectina**. Editora Moreira Jr, 2001. Disponível em: <[http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id\\_materia=1391&fase=imprime](http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=1391&fase=imprime)>. Acesso em: set. 2013.

KOIFMAN Sergio, HATAGIMA Ana. **Exposição aos agrotóxicos e câncer ambiental**. 2003. Disponível em: <[http://www.fiocruz.br/editora/media/cap\\_04\\_e\\_veneno\\_ou\\_remedio.pdf](http://www.fiocruz.br/editora/media/cap_04_e_veneno_ou_remedio.pdf)> Acesso em: out. 2013.

KROLEWIECKI, Alejandro J. et al. Ivermectin-related adverse clinical events in patients treated for Mansonella ozzardi infections. **Revista Argentina de Microbiologia**, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, v. 43, n. 1, mar. 2011. Disponível em: <[http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S032575412011000100011&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S032575412011000100011&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: nov. 2013.

KRUGER, R. A. **Análise da toxicidade e da genotoxicidade de agrotóxicos utilizados na agricultura utilizando bioensaios com *Allium cepa***. Novo Hamburgo, 2009.

MOLINARI, G et al. In vitro genotoxic and cytotoxic effects of ivermectin and its formulation ivomec on chinese hamster ovary (chok1) cells. **Journal of Hazardous Materials**. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19056171>>. Acesso em: out. 2013.

MORAES, Simone S.; BAUTISTA, Ana Rita L.; VIANA, Blandina F. Avaliação da toxicidade aguda (DL50 e CL50) de inseticidas para *Scaptotrigona tubiba* (Smith) (Hymenoptera: Apidae): via de contato. **Anais da Sociedade Entomológica do Brasil**, Londrina, v. 29, n. 1, Mar. 2000. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S030180592000000100004&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S030180592000000100004&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: out. 2013.

LUCIO NETO, Manoel Pinheiro. **Avaliação tóxica, citotóxica, genotóxica e mutagênica do composto 3-(2-cloro-6-fluorobenzil)-imidazolidina-2,4-diona em células eucarióticas**. 2011. 128 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Curso de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí – UFPI, 2011. Disponível em: <[http://www.ufpi.br/subsiteFiles/ppgcf/arquivos/files/Avaliacao%20toxica,%20citotoxica,%20genotoxica%20e%20mutagenica%20do%20composto%203-\(2-cloro-6-fluorobenzil\)-imidazolidina-2,4-diona%20em%20celulas%20eucarioticas%20%20Manoel%20Pinheiro%20Lucio%20Neto.PDF](http://www.ufpi.br/subsiteFiles/ppgcf/arquivos/files/Avaliacao%20toxica,%20citotoxica,%20genotoxica%20e%20mutagenica%20do%20composto%203-(2-cloro-6-fluorobenzil)-imidazolidina-2,4-diona%20em%20celulas%20eucarioticas%20%20Manoel%20Pinheiro%20Lucio%20Neto.PDF)>. Acesso em: mar. 2014.

NIJAMIN, Tamara R. et al. Sarna noruega en un paciente pediátrico con síndrome de Down: A propósito de un caso. **Archivos Argentinos de Pediatría**, Buenos Aires, v. 111, n. 6, dez. 2013. Disponível em: <[http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0325-00752013000600017&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752013000600017&lng=es&nrm=iso)>. Acesso em: mar. 2014.

PAIVA, Catarina Isabel Curralo. **Avaliação da genotoxicidade do cádmio em duas espécies de *thlaspi***. 2008. Dissertação (Mestrado em Toxicologia) Curso de Pós-graduação em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Aveiro, 2008. Disponível em: <<http://ria.ua.pt/bitstream/10773/841/1/2009001150.pdf>>. Acesso em: mar. 2014.

PIMPÃO, Cláudia Turra et al. Avaliação dos efeitos toxicológicos da ivermectina em cães. **Ciências Agrárias e ambientais**. Disponível em <<http://www2.pucpr.br/reol/index.php/ACADEMICA?dd1=978&dd99=view#>>. Acesso em: mar. 2014.

RAMSDORF, Wanessa. **Utilização de duas espécies de *astyanax* (*astyanax* sp b e a. *altiparanae*) como bioindicadores de região contaminada por**

**agrotóxico (Fazenda Cangüiri – UFPR)**. Curitiba, 2007. 2007. 109 f. Dissertação (Mestrado em Genética). Curso de Pós-graduação em Genética, Universidade Federal do Paraná. Disponível em: < [http://dspace.c3sl.ufpr.br/dspace/bitstream/handle/1884/8828/Dissertacao%20Wanessa%20Ramsdorf%20Genetica\).pdf](http://dspace.c3sl.ufpr.br/dspace/bitstream/handle/1884/8828/Dissertacao%20Wanessa%20Ramsdorf%20Genetica).pdf) >. Acesso em: set. 2013.

ROBBINS, T. et al. **Bases patológicas das doenças**: Patologia. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

ROMANINI, Camila Almeida; TEIXEIRA, Andrey Borges. Atendimento emergencial de intoxicação por piretróide em cão na clínica veterinária da FAI. **Omnia Saúde**, São Paulo, v. 5, n. 2, p.15-23, abr./jun.2008.

SILVA, Egon Viera. Ivermectina: Sob controle? **Revista Rural**. 2012. Disponível em: < [http://www.revistarural.com.br/Edicoes/2012/Artigos/rev175\\_ivermectina.html](http://www.revistarural.com.br/Edicoes/2012/Artigos/rev175_ivermectina.html) >. Acesso em: mar. 2014.

SILVEIRA, Júlio César Gomes; CUNHA, Beatriz Moreira da; ESTRELLA, Rogério Ribeiro. Dermatite flagelada induzida pela bleomicina. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 81, n. 1, Feb. 2006. Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S036505962006000100011&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S036505962006000100011&lng=en&nrm=iso) >. Acesso em: out. 2013.

TEDESCO, Solange Bosio; LAUGHINGHOUSE IV, Haywood Dail (2012). **Bioindicator of Genotoxicity**: The Allium cepa Test, Environmental Contamination, Dr. Jatin Srivastava. Disponível em: < [http://cdn.intechopen.com/pdfs/29315/InTechBioindicator\\_of\\_genotoxicity\\_the\\_allium\\_cepa\\_test.pdf](http://cdn.intechopen.com/pdfs/29315/InTechBioindicator_of_genotoxicity_the_allium_cepa_test.pdf) >. Acesso em: set. 2013.

TREVIS, Daniela et al. Toxicidade aguda do praguicida organofosforado diclorvos e da mistura com o piretróide deltametrina em Danio rerio e Hyphessobrycon bifasciatus. **Boletim do Instituto da Pesca**, São Paulo, v. 36, n. 1, p. 53-59, 2010. Disponível em: < [ftp://ftp.sp.gov.br/ftppesca/36\\_1\\_53-59.pdf](ftp://ftp.sp.gov.br/ftppesca/36_1_53-59.pdf) >. Acesso em: out. 2013.