

Citotoxicidade, genotoxicidade e mutagenicidade da infusão de *Plectranthus barbatus* – Lamiaceae (malva-santa) avaliados pelo sistema teste *Allium cepa*

Cytotoxicity, genotoxicity and mutagenicity of the infusion of Plectranthus barbatus – Lamiaceae (holy-mallow) evaluated by the Allium cepa test system

Rafael Gonzalez Frota¹, Álef da Silva Amorim¹, José Klauber Roger Carneiro²,
Maria Auxiliadora Silva Oliveira^{3*}

¹Acadêmico em Medicina do Centro Universitário Inta – UNINTA. Bolsista do Programa Bolsas de Iniciação Científica UNINTA; ²Médico. Doutor em Cardiologia. Docente UNINTA; ³Bióloga. Mestre em Agronomia-Fitotecnia. Docente – UNINTA.

Resumo

Introdução: *Plectranthus barbatus* é uma espécie muito usada popularmente para finalidades do tratamento do trato digestivo. **Objetivos:** objetivou-se avaliar a simulação do uso de forma inadequada do infuso (chá) da espécie a partir dos seus efeitos citotóxicos, genotóxicos e mutagênicos. **Metodologia:** o modelo experimental escolhido foi o sistema *Allium cepa* por se tratar de método eficiente, sensível, rápido e de baixo custo. As concentrações testadas foram 6g (T1), 9g (T2), 12g (T3) e 15g (T4) das folhas frescas da planta em 250mL de água fervente. Como controle negativo usou-se água mineral e como positivo utilizou-se paracetamol (80mg/L). **Resultados:** os resultados apontam toxicidade dos extratos pela redução do crescimento radicular de *A. cepa*. Em relação aos efeitos citotóxicos observou-se um menor índice mitótico no tratamento T4 assim como uma redução de células em ciclo celular, equivalente ao controle positivo. Para os efeitos mutagênicos, foram encontradas células com aberrações diversas com o aumento da concentração do chá. **Conclusões:** os achados reforçam a afirmação de que as plantas medicinais não estão livres de efeitos indesejáveis. Por isso devem ser consumidas com cautela.

Palavras-chave: Plantas Medicinais. Toxicidade. Bioindicador.

Abstract

Introduction: *Plectranthus barbatus* is a species popularly used for digestive tract treatment purposes. **Objectives:** the objective of this study was to evaluate the simulation of the inappropriate use of the infusion (tea) of the species from its cytotoxic, genotoxic and mutagenic effects. **Methodology:** the experimental model chosen was the *Allium cepa* system because it was efficient, sensitive, fast and inexpensive. The concentrations tested were 6g (T1), 9g (T2), 12g (T3) and 15g (T4) of aerial parts of the plant in 250mL of boiling water. As a negative control, mineral water was used and paracetamol (80mg/L) was used as a positive control. **Results:** the results indicate toxicity of extracts by reduction of root growth of *A. cepa*. In relation to the cytotoxic effects a lower mitotic index was observed in the T4 treatment as well as a reduction of cells in the cell cycle, equivalent to the positive control. For the mutagenic effects, cells with different aberrations were found with increasing tea concentration. **Conclusion:** the findings reinforce the claim that medicinal plants are not free of undesirable effects. Therefore they should be consumed with caution.

Keyword: Medicinal plants. Toxicity. Bioindicator

INTRODUÇÃO

A humanidade, há milhões de anos, vem utilizando vegetais na cura e tratamento de enfermidades. As propriedades curativas das plantas se tornaram parte da cultura popular através de anos de observação e experimentação pelos povos com diferentes culturas e etnias (SILVA et al., 2015). O documento médico mais antigo reconhecido é sumeriano e data de 4.000 anos atrás. Este documento menciona remédios à base de plantas

utilizadas no tratamento de diversas doenças (MORAIS; BRAZ-FILHO, 2007).

Por outro lado, as plantas produzem substâncias químicas que, podem atuar benéficamente ou agirem de forma tóxica. São inúmeras as plantas utilizadas com finalidade terapêutica, no entanto, a maioria das espécies não foi totalmente estudada, principalmente no que diz respeito aos seus compostos com efeitos citotóxicos, mutagênicos ou genotóxicos, os quais podem gerar danos à saúde humana. Portanto, para que o homem possa fazer uso medicinal de uma espécie, com segurança, é necessário que a mesma seja estudada sob ponto de vista químico, farmacológico e toxicológico (RITTER et al., 2002).

Silva, Ribeiro e Gripp (2015) relataram que alguns chás e infusões de plantas medicinais podem conter substâncias

Correspondente/Corresponding: *Maria Auxiliadora Silva Oliveira – Instituto Superior de Teologia Aplicada – End: Rua Cel. Antonio Rodrigues Magalhães, 359, Dom Expedito Lopes, Sobral/CE. – Tel: (88) 3111-3500. – E-mail: ecobio@zipmail.com.br

tóxicas com efeitos mutagênicos. A Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT, 2004) define toxicidade como uma propriedade inerente à substância que causa efeitos nocivos aos organismos expostos, durante algum tempo, a uma concentração específica. Esses efeitos podem ser imobilidade, mortalidade, inibição da reprodução e redução do crescimento dos organismos teste.

De acordo com o Sistema Nacional de Informação Toxicológica (SINITOX), no ano de 2010, no Brasil, foram registrados 1.132 casos de intoxicação humana por uso de plantas sendo que desses, 5 foram a óbito (SINITOX, 2010). Diante disso, a realização de estudos que investiguem a atividade citotóxica e genotóxicas de compostos naturais mostra-se importante a fim de se garantir uma maior segurança do uso desses produtos pela população.

Pelo fato de causarem lesões no material genético, essas substâncias são conhecidas como genotóxicas (COSTA, 2002). A exposição, por longos períodos, com substâncias de ação mutagênica podem desencadear processos como a carcinogênese humana. Assim, testes que detectem esses compostos genotóxicos permitem identificar substâncias que ofereçam risco à saúde humana (RIBEIRO; SALVADORI; MARQUES, 2003).

Para garantir a segurança dos fitoterápicos como medicamentos populares, podem ser utilizados biomarcadores que demonstrem o acometimento de danos durante o ciclo celular, devido à presença de substâncias nocivas. O sistema teste vegetal de *Allium cepa* apresenta-se como um bioindicador ideal para uma primeira avaliação da genotoxicidade de infusões de plantas medicinais, devido ao seu baixo custo e confiabilidade, auxiliando os estudos de prevenção relacionados aos danos causados à saúde humana (BAGATIN; SILVA; TEDESCO, 2007). É um teste eficaz devido a sua elevada sensibilidade, rapidez, baixo custo, facilidade de manipulação e boa correlação com células de mamíferos (CUCHIARA; BORGES; DOBROWS, 2012).

O teste de *Allium cepa* desenvolvido, 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; BORGES; DOBROWS, 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 (TEDESCO; LAUGHINGHOUSE, 2012).

Uma planta muito utilizada pela população como medicamento natural é a malva-santa (*Plectranthus barbatus*). Dentre os 300 gêneros de ervas e arbustos perenes que constituem a família Lamiaceae, destaca-se o *Plectranthus barbatus* devido ao seu amplo cultivo no Brasil e pelo difundido uso de suas folhas no tratamento de problemas digestivos. *Plectranthus barbatus*, também

conhecida como malva-santa, falso-boldo, boldo-brasileiro, boldo-do-reino, é uma planta subarborescente aromática perene, com poucos ramos, com até 1,5m de altura, com folhas ovais alongadas e de sabor muito amargo. Dentre seus constituintes fitoquímicos merecem destaque os metabólitos secundários como os diterpenos, inclusive alguns que apresentam importância farmacológica como a barbatusina, ciclobarbatusina, barbatusol, plectrina, cariocal, plectrinona, entre outros (ALBUQUERQUE, 2007; MATOS, 2002).

Dentro desse contexto, objetivou-se no presente artigo realizar estudo da atividade citotóxica, genotóxica e mutagênica do infuso (chá) da malva-santa (*P. barbatus*) em concentrações diferentes e em condições de simulação de uso em período prolongado (efeito crônico) pelo método do sistema *Allium cepa*.

METODOLOGIA

As plantas de malva-santa (*Plectranthus barbatus*) foram coletadas no Horto de Plantas Medicinais no Centro de Saúde da Família do Sumaré (Sobral/CE). Os bulbos de *Allium cepa* foram obtidos em redes de supermercados da cidade, todos de mesma procedência, de aparência saudável e não germinados. O extrato aquoso de *P. barbatus* foi preparado como infusão, a partir das folhas frescas.

As bases dos bulbos (prato) das cebolas (*Allium cepa*) foram colocadas em contato direto com a infusão em recipientes a temperatura ambiente para enraizar. As capas mais externas e as raízes envelhecidas ou secas do bulbo foram retiradas para evitar o apodrecimento.

O primeiro tratamento (T1) da infusão de malva-santa foi baseada em uma dose usual, obtida na literatura que é de 6g de folhas frescas em 250mL de água fervente (MATOS, 2007); o segundo (T2) 9g de folhas frescas/250 mL de água fervente; o terceiro (T3) com 12g de folhas frescas/250 mL de água fervente; o quarto (T4) com 15g de folhas frescas em 250mL de água fervente. O controle negativo (CN) constou de água mineral e para o controle positivo (CP) foi utilizado o paracetamol a 80 mg/L.

Após o período de crescimento das raízes, foram retiradas para se fazer a medição do comprimento das mesmas com auxílio de uma régua. Imediatamente após a coleta as raízes foram fixadas em solução fixadora de Carnoy (etanol 95% + ácido acético glacial na proporção de 3:1 v/v) por período de 24 horas a temperatura ambiente (GUERRA; SOUZA, 2002). As raízes foram lavadas 3 vezes com água destilada por 5 minutos. Após isso, com auxílio de pinça e bisturi, foram retiradas os ápices radiculares com cerca de 1 mm, de cada raiz em cada tratamento (já fixadas) e foram fragmentados o máximo possível com bisturi.

Os fragmentos obtidos foram colocados em lâmina para coloração. Foi adicionado aos fragmentos nas lâminas duas gotas de hematoxilina de Harris a 1%, colocado a lâmina por cima, envolvidas em papel toalha para retirar o excesso do corante e esmagadas com polegar. As lâminas foram analisadas em microscópio óptico, em

objetiva de 40X (PIRES et al., 2001). Para cada tratamento foram utilizados 03 bulbos. Para cada bulbo foi confeccionada 01 lâmina. Em cada lâmina foram colocadas de 06 a 08 ápices radiculares. Foram feitas 08 focagens de 50 células, totalizando 400 células por lâmina, com 03 lâminas para cada tratamento, totalizando 1.200 células analisadas por tratamento.

Para a análise dos efeitos tóxicos foram medidas os comprimentos das raízes, somadas e feitas as médias simples. Para os efeitos citotóxicos, foram verificados os índices mitóticos (IM) de cada tratamento, onde foram somadas as células em qualquer fase de divisão (prófase, metáfase, anáfase e telófase), dividindo-se pelo total de células contadas e multiplicando-se por 100 (STURBELLE et al., 2010).

Para a análise dos efeitos genotóxicos foram observados todos os tipos de aberrações cromossômicas encontradas. Já para a avaliação dos efeitos mutagênicos foram registradas a ocorrência de micronúcleos.

As variáveis analisadas foram: comprimento radicular (cm), o índice mitótico (IM), as anomalias do ciclo mitótico (ACM), como cromossomos perdidos e pontes anafásicas, aberrações cromossômicas (AC's) e as anomalias interfásicas (AI), como células com micronúcleos, células binucleadas, células com núcleos ligados e brotos nucleares (LUCIO NETO, 2011).

Para a análise de AC's foram considerados: cromossomos soltos e fragmentos cromossômicos em todas as fases do ciclo (prófase, metáfase, anáfase e telófase), além de pontes e atrasos anafásicos, sendo todos os registros reunidos em uma só categoria para possibilitar a avaliação das AC's (LUCIO NETO, 2011).

As médias obtidas dos diferentes tratamentos, para as variáveis analisadas, foram comparadas pelo Teste de Tukey a 5% de probabilidade. As análises estatísticas foram feitas através de análise de variância de uma via (ANOVA).

RESULTADOS

Para as análises de toxicidade foram medidas os comprimentos das raízes de *A. cepa*, conforme visualizado na Tabela 1. Percebe-se que os tratamentos utilizados nas diferentes concentrações do chá de malva-santa não diferiram estatisticamente quando comparado ao controle positivo.

Tabela 1 – Valores das médias do crescimento radicular de *A. cepa* submetidas à diferentes infusões de *Plectranthus barbatus*.

Comprimento radicular (cm)	Tratamentos					
	CN	T1	T2	T3	T4	CP
	3,1 a	1,35 b	1,10 b	1,16 b	0,67 b	0,27 b

CN: controle negativo (água mineral); T1: tratamento 1 (6g de folhas); T2: tratamento 2 (9g de folhas); T3: tratamento 3 (12g de folhas) T4: tratamento 4 (15g de folhas); CP: controle positivo (paracetamol 80mg/L). Médias seguidas de letras iguais indicam que no nível de 5% significância, não há diferença estatística.

Fonte: Dados da pesquisa.

Em relação ao índice mitótico, variável que avalia a citotoxicidade, verificou-se um menor índice no tratamento T4 (15g de folhas), porém não diferindo estatisticamente dos demais. Os danos da citotoxicidade foram inferiores ao observado no controle positivo (Tabela 2).

Tabela 2 – Valor do índice mitótico em meristemas de raízes de *A. cepa* tratadas com o infuso de *Plectranthus barbatus*.

Índice mitótico (%)	Tratamentos					
	CN	T1	T2	T3	T4	CP
	18 a	10 b	08 bc	05 bc	04 b	02 d

CN: controle negativo (água mineral); T1: tratamento 1 (6g de folhas); T2: tratamento 2 (9g de folhas); T3: tratamento 3 (12g de folhas) T4: tratamento 4 (15g de folhas); CP: controle positivo (paracetamol 80mg/L). Médias seguidas de letras iguais indicam que no nível de 5% significância, não há diferença estatística.

Fonte: Dados da pesquisa.

Ainda, medindo a citotoxicidade através da variável número de células em ciclo celular, percebe-se uma diminuição das taxas de mitoses à medida que a concentração do chá (infusão) vai aumentando. Um comprometimento maior dessa diminuição de mitoses foi observado no tratamento T4 sendo estatisticamente igual ao controle positivo, conforme visualizado na Tabela 3.

Tabela 3 – Número de células no ciclo celular (interfase, prófase, metáfase, anáfase e telófase) em meristemas de raízes de *A. cepa* tratadas com o infuso de *Plectranthus barbatus*.

	Tratamentos					
	CN	T1	T2	T3	T4	CP
Total de células	1.200	1.200	1.200	1.200	1.200	1.200
Interfase	974	1.090	1.110	1.150	1.160	1.180
Prófase	196	90	79	42	30	20
Metáfase	11	05	03	01	02	00
Anáfase	09	03	01	01	01	00
Telófase	10	08	07	05	07	00
TMO	226 a	106 b	83 bc	50 cd	40 de	20 e

CN: controle negativo (água mineral); T1: tratamento 1 (6g de folhas); T2: tratamento 2 (9g de folhas); T3: tratamento 3 (12g de folhas); T4: tratamento 4 (15g de folhas); CP: controle positivo (paracetamol 80mg/L); TMO: total de mitoses observadas. Médias seguidas de letras iguais indicam que no nível de 5% significância, não há diferença estatística.

Fonte: Dados da pesquisa.

Em relação à variável que avalia a mutagenicidade, foi analisado a presença de aberrações cromossômicas, conforme exposto na Tabela 4. É possível observar que não houve diferença estatística do número de aberrações entre todos os tratamentos e quando comparado ao controle positivo.

Tabela 4 – Número de aberrações cromossômicas em meristemas de raízes de *A. cepa* tratadas com o infuso de *Plectranthus barbatus*.

	Tratamentos					
	CN	T1	T2	T3	T4	CP
Anáfase irregular	00	02	01	02	04	00
Cromossomos soltos	00	03	08	17	20	00
Micronúcleos	00	00	03	05	05	08
Células binucleadas	00	01	01	02	01	00
Metáfase desorganizada	00	00	02	00	01	00
Prófase desorganizada	00	00	01	02	00	00
TOTAL	00 a	06 b	16 b	28 b	32 b	08 b

CN: controle negativo (água mineral); T1: tratamento 1 (6g de folhas); T2: tratamento 2 (9g de folhas); T3: tratamento 3 (12g de folhas); T4: tratamento 4 (15g de folhas); CP: controle positivo (paracetamol 80mg/L). Médias seguidas de letras iguais indicam que no nível de 5% significância, não há diferença estatística.

Fonte: Dados da pesquisa.

DISCUSSÃO

Ao avaliar a toxicidade de malva-santa em diferentes concentrações foi possível observar um efeito comprometedor para essa variável a partir do comprimento radicular, que apresentou alteração conforme aumento das concentrações, apresentando danos semelhantes ao controle positivo (Tabela 1).

Bezerra, Dinelly e Oliveira (2016) em estudo com infuso de *Plectranthus barbatus* utilizando o teste *A. cepa*, verificaram também um comprometimento no crescimento radicular nas concentrações diferentes das usuais. Esses achados corroboram com os resultados encontrados nesse experimento (Tabela 1), sugerindo a toxicidade de uma planta natural quando feito consumo em doses e formas diferentes daquelas recomendadas.

Costa (2002) constatou os efeitos tóxicos do boldo no fígado e nos rins de camundongos tratados com extrato metanólico das raízes e extrato aquoso das folhas. O autor alerta a necessidade de conscientização das comunidades para uso racional desta espécie.

No presente estudo foi observado que o índice mitótico sofreu redução a medida que o aumento da concentração do chá (infuso) aconteceu. Visualiza-se na Tabela 2 os resultados dessa variável e percebe-se que não houve diferença entre os tratamentos testados. O índice mitótico também é fundamental para a avaliação da citotoxicidade celular de muitas substâncias, as quais permitem que haja um aumento ou diminuição desse índice, devido à citotoxicidade presente em algum composto químico.

Essa redução no índice mitótico, segundo Lucio Neto (2011), é resultado de ações químicas que podem inibir a síntese de DNA, reduzindo o processo de mitose. O índice mitótico é fundamental para a avaliação da toxicidade celular de muitas substâncias, as quais permitem que haja um aumento ou diminuição desse índice, devido à citotoxicidade presente em algum composto químico.

Os efeitos de chás, infusões ou soluções extrativas de plantas medicinais deve ser monitorado utilizando ensaios toxicológicos, destacando-se os genotóxicos e/ou mutagênicos, objetivando orientar os usuários sobre possíveis consequências para a saúde. Os usuários de produtos naturais estão frequentemente expostos a uma mistura complexa de substâncias, que podem ser mutagênicas e/ou genotóxicas, constituintes dos produtos ou decorrentes do próprio metabolismo. Este coletivo de substâncias podem causar danos genéticos e, conseqüentemente, resultar em malefícios sobre a saúde dos usuários. A investigação do potencial mutagênico das plantas é tanto importante para a produção de novas drogas terapêuticas quanto para o estabelecimento de medidas de segurança para adequação de seu uso, estabelecendo assim, normas cabíveis de controle e de qualidade para um dado produto (PERON et al., 2008).

Na Tabela 3 verificou-se que o número de células em fases de mitose foram alterados conforme aumentou-se a concentração do chá. Percebe-se que há um aumento de células em interfase e o tratamento T4 teve comprometimento semelhante ao controle positivo.

O processo de divisão celular pode ser alterado conforme a produção de alguns compostos, devido aos efeitos alelopáticos, que não agem sobre a germinação, mas sobre a velocidade de germinação. Esse efeito pode inibir ou estimular o processo germinativo e de divisão celular, assim como interferir no processo germinativo de outras plantas (FERNANDES et al., 2008).

Vicentini et al. (2001) relataram que alguns chás e infusões de plantas medicinais podem conter substâncias tóxicas com efeitos mutagênicos, porém, há poucos relatos acerca da presença destes compostos em folhas de *P. barbatus* que possam vir a causar danos à saúde da população.

São inúmeras as plantas utilizadas com finalidade terapêutica, no entanto, a maioria das espécies não foi totalmente estudada, principalmente no que diz respeito aos seus compostos com efeitos citotóxicos, mutagênicos ou genotóxicos, os quais podem gerar danos à saúde humana (LIMA et al., 2013).

Em relação aos efeitos mutagênicos, avaliados neste experimento pelas aberrações cromossômicas encontradas, observa-se semelhança entre os tratamentos e o controle positivo (Tabela 4).

Segundo Paula et al. (2015), agentes genotóxicos e mutagênicos induzem alterações na molécula de DNA, podendo levar a um comprometimento das gerações futuras, pela característica de herdabilidade que apresentam, além de promover efeitos imediatos como o comprometimento da saúde dos organismos expostos.

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 (DUSMAN, 2012).

Para alertar sobre possíveis riscos potenciais como o câncer e desordens genéticas existem diversos testes que avaliam a genotoxicidade de plantas utilizadas na medicina popular. Entretanto, as informações, se disponíveis, são dispersas e escassas. Uma maneira de se estudar os efeitos genotóxicos em uma população, é conduzir estudos de monitoramento, utilizando parâmetros biológicos pertinentes, como manifestações à curto prazo, como os ensaios de micronúcleos, que podem identificar danos no DNA e/ou nos cromossomos resultantes de exposição. A informação obtida pode ser usada como um aviso precoce do risco potencial para desenvolver à longo prazo, problemas de saúde (FERRERIA, 2014).

CONCLUSÃO

O presente estudo buscou demonstrar os possíveis danos do uso indiscriminado da planta *P. barbatus* (malva-santa), por ser uma espécie de ampla utilização, de fácil acesso e de fácil cultivo.

Os resultados deixaram bem claro e evidente que, por se tratar de uma planta medicinal, um componente natural, não está isento de malefícios ao corpo, uma vez que se faça uso de forma inadequada daquela recomendada pela literatura.

Os estudos dessa natureza são de grande importância, pois podem conscientizar sobre o uso abusivo das plantas medicinais. Os resultados apontaram afeitos tóxicos, citotóxicos, genotóxicos e mutagênicos, todos em nível de manifestação compatíveis com o controle positivo.

A presente pesquisa consolidou os resultados encontrados por outros estudos, com a mesma espécie, ou com demais plantas medicinais, deixando como alerta sobre as consequências do mau uso de substância naturais.

REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). NBR 12713: **Ecotoxicologia** – Toxicidade Aguda – Método de Ensaio com *daphnia* spp (Cladocera, Crustácea). Rio de Janeiro, 2004. 17 p.

ALBUQUERQUE, R. L. et al. Diterpenos tipo abietano isolados de *Plectranthus barbatus* Andrews. **Qím. nova**, São Paulo, v.30, n.8, p.1882-1886, 2007.

BAGATINI, M.; SILVA, A. C. F. da.; TEDESCO, S.B. Uso do sistema teste de *Allium cepa* como bioindicador de genotoxicidade de infusões de plantas medicinais. **Revista Brasileira Farmacognosia**, São Paulo, v. 17, n. 3, p.444-447, 2007.

BEZERRA, C.M.; DINELLY, C.M.N.; OLIVEIRA, M.A.S. Avaliação da toxicidade, citotoxicidade e genotoxicidade do infuso de malva-santa *Plectranthus barbatus* (Lamiaceae) sobre o ciclo celular de *Allium cepa*. **Eletronic Journal Pharmacy**, [s.l.], v. 13, n.3, p.220-228, 2016.

COSTA, M.C.C.D. **Aspectos farmacológicos de *Plectranthus barbatus* Andr. (Lamiaceae)**: atividades antimicrobiana, citotóxica e antitumoral. 2002.124 f. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2002.

CUCHIARA, C.C.; BORGES, C.S.; BOBROWSKI, V.L. Sistema teste de *Allium cepa* como bioindicador da citogenotoxicidade de cursos d'água. **Tecnologia Ciência Agropecuária**, Paraíba, v. 6, p. 33-38, 2012.

DUSMAN, E. et al. Principais agentes mutagênicos e carcinogênicos de exposição humana. **Sabios Revista de Saúde e Biologia**, Maringá, v. 7, n.2, p. 66-81, 2012.

FERNANDES, J. F. N. et al. Avaliação do potencial citotóxico e mutagênico/genotóxico do látex de janaúba (*Synadenium grantii* Hook. f., Euphorbiaceae). **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, Pará, v. 9, n.1, p.59-65, 2018.

FERRERIA, S.B. **Investigação dos efeitos antimicrobiano, citotóxico e genotóxico do óleo essencial das folhas de *Cronto tricolor* Klotsch ex Baill (Euphorbiaceae)**. 2014. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, João Pessoa, 2014.

GUERRA, M.; SOUZA, M.J. **Como observar cromossomos**: um guia de técnica em citogenética vegetal, animal e humana. São Paulo: Funpec, 2002.

LIMA, L.R. et al. Avaliação da atividade antiedematogênica, antimicrobiana e mutagênica das sementes de *Amburana cearenses* (A. C.Smith) (Imburana-de-cheiro). **Rev. bras. plantas med.**, Botucatu, v. 15, n.3, p.415-422, 2013.

LUCIO NETO, M.P. **Avaliação tóxica, citotóxica, genotóxica e mutagênica do composto 3-(2-cloro-6-fluorobenzil)-imidazolidina-2, 4-diona em células eucariotas**. 2011. 120 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Piauí, Piauí, 2011.

MATOS, F. J. A. **Farmácias vivas**: sistema de utilização de plantas medicinais projetado para pequenas comunidades. 4. ed. Fortaleza: Editora UFC, 2002.

MATOS, F.J.A. **Plantas medicinais**: guia de seleção e emprego de plantas usadas em fitoterapia no nordeste do Brasil. 3. ed. Fortaleza: Imprensa Universitária/Edições UFC, 2007.

MORAIS, S.M.; BRAZ-FILHO. **Produtos naturais estudos químicos e biológicos**. Fortaleza: UECE, 2007.

PAULA, R.P. et al. Sistema teste de *Allium cepa* como bioindicador de citotoxicidade e genotoxicidade em *Aristolochia elegans* Mast. **Enciclopédia Biosfera**, Goiânia, v. 11, n.21, p. 2015.

PERON, A.P. et al. Avaliação mutagênica das plantas medicinais *Baccharis trimera* Less. e *Solanum melongena* L., em células de medula óssea de ratos Wistar. **Revista Brasileira Biotecnologia**, Porto Alegre, v. 6, n.2, p.127-130, 2008.

18. PIRES, N.M. et al. Efeito do extrato aquoso de leucena sobre o desenvolvimento, índice mitótico e atividade da peroxidase em plântulas de milho. **Rev. Bras. fisiol veg.**, Londrina, v.13, n.1, p.55-65, 2001.

19. RITTER, M.R. et al. Plantas usadas como medicinais no município de Ipê, RS, Brasil. **Rev. bras. farmacogn.**, São Paulo, v. 12, n.2, p.51-62, 2002.

20. RIBEIRO, L.R.; SALVADORI, D.M.F.; MARQUES, E.K. **Mutagênese ambiental**. Canoas: Ulbra, 2003.

21. SILVA, V. H. F. et al. Determinação do potencial genotóxico, toxicidade, índice mitótico de boldo e utilização de plantas medicinais em região rural próxima ao município de Muriaé (MG). **Revista Científica Faminas**, Belo Horizonte, v. 11, n. 2, 2015.

22. SISTEMA NACIONAL DE INFORMAÇÕES TÓXICO-FARMACOLÓGICAS (SINITOX). **Casos de intoxicação**. Disponível em: <<https://sinitox.iciet.fiocruz.br/dados-nacionais>>. Acesso em: 15 maio 2018.

23. STURBELLE, P.D.S. et al. Avaliação da atividade mutagênica e antimutagênica de *Aloe vera* em teste de *Allium cepa* e teste de micronúcleo em linfócito humanos binucleados. **Rev. bras. farmacogn.**, São Paulo, v. 20, n.3 ,p.409-415, 2010.

24. TEDESCO, S.B.; LAUGHINGHOUSE, H.D. Bioindicator of genotoxicity: the *Allium cepa* test. In: Srivastava, J. (Ed.). **Environmental contamination**. Rijeka: InTech, 2012. p. 137-156.

25. VICENTINI, V.E.P. et al. *Averrhoa carambola* L., *Syzygium cumini* (L.) Skeels and *Cissus sicyoides* L.: medicinal herbal tea effects on vegetal and test systems. **Acta Sci. Agron.**, Maringá, v. 23, n. 3, p.593-598, 2001.

Submetido em: 29/06/2018

Aceito em: 01/02/2019