

**AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE, CITOTOXICIDADE E
MUTAGENICIDADE DE CHANANA (*Turnera ulmifolia* Linn.)
SOBRE O CICLO CELULAR DE *Allium cepa* Linn.**

**EVALUATION OF TOXICITY, CYTOTOXICITY AND MUTAGENICITY
OF CHANANA (*Turnera ulmifolia* Linn.) ON THE CELL CYCLE OF
Allium cepa Linn.**

**Maria Auxiliadora Silva Oliveira
Taíssa Braga da Silva**

Recebido em 08 de novembro, 2023 aceito em 29 de abril, 2024

Registro DOI: <http://dx.doi.org/10.22280/revintervol17ed2.561>



RESUMO

O objetivo deste trabalho foi avaliar os possíveis efeitos tóxicos, citotóxicos e mutagênicos de diferentes concentrações do infuso de folhas de *Turnera ulmifolia* Linn. através do sistema vegetal *Allium cepa* Linn. As cebolas foram colocadas em contato com a infusão de chanana. Os efeitos tóxicos e citotóxicos foram avaliados através da inibição do crescimento radicular. As cebolas foram colocadas em contato com a infusão de *Turnera ulmifolia* Linn. (T1-2,25 g; T2-4,5 g; T3-6,75g; todas colocadas em 250ml de água fervente; T4-controle negativo-água mineral e T5-controle positivo-paracetamol a 3,6 mg/mL após algum tempo as raízes foram medidas com uma régua, em seguida realizou-se avaliação histológica, utilizando o histotécnico automático para desidratação, diafanização e inclusão em parafina e por fim cortados por micrótomo e analisadas no microscópio óptico com objetiva de 40X. Os efeitos tóxicos, citotóxicos e mutagênicos foram avaliados através da inibição do crescimento radicular, dos índices mitóticos e a ocorrência de micronúcleos. Através da análise dos resultados, foi evidenciado o efeito tóxico sobre os meristemas radiculares, pois, em todos os tratamentos, as raízes tiveram seu crescimento inibido. O efeito citotóxico foi constatado pela análise das médias dos índices mitóticos, onde ficou notório que todos os tratamentos analisados apresentaram diminuição significativa na divisão celular e conseqüente diminuição no índice mitótico. A mutagenicidade não foi atestada devido à pequena quantidade de células com micronúcleo. A infusão da planta medicinal *Turnera ulmifolia* Linn. sobre o ciclo celular de *Allium cepa* Linn. apresentou efeitos tóxicos e citotóxicos, mas não apresentou características mutagênicas.

Palavras-chave: *Allium cepa* Linn. Mutagenicidade. Citotoxicidade.

ABSTRACT

The objective of this work was to evaluate the possible toxic, cytotoxic and mutagenic effects of different concentrations of the infusion of leaves of *Turnera ulmifolia* Linn. through the plant system *Allium cepa* Linn. The onions were placed in contact with the chanana infusion. Toxic and cytotoxic effects were evaluated by inhibiting root growth. The onions were placed in contact with the infusion of *Turnera ulmifolia* Linn. (T1-2.25g; T2-4.5g; T3-6.75g; all placed in 250ml of boiling water; T4-negative control-mineral water and T5-positive control-paracetamol at 3.6 mg/mL after some time the roots were measured with a ruler, then histological evaluation was carried out, using the automatic histotechnical for dehydration, clearing and embedding in paraffin and finally cut by microtome and analyzed in the optical microscope with 40X objective. , cytotoxic and mutagenic were evaluated through the inhibition of root growth, mitotic indices and the occurrence of micronuclei. The cytotoxic effect was verified by analyzing the averages of the mitotic indices, where it was clear that all the treatments analyzed showed a significant decrease in cell division and consequent decrease in the mitotic index. Mutagenicity has not been attested due to the small amount of micronucleus cells. The infusion of the medicinal plant *Turnera ulmifolia* Linn. on the cell cycle of *Allium cepa* Linn. showed toxic and cytotoxic effects, but however did not show mutagenic characteristics.

Key words: *Allium cepa* Linn. Mutagenicity. Cytotoxicity.



1 INTRODUÇÃO

A utilização de produtos naturais, particularmente da flora, com fins medicinais, nasceu com a humanidade. Indícios do uso de plantas medicinais e tóxicas foram encontrados nas civilizações mais antigas, sendo considerada uma das práticas mais remotas utilizadas pelo homem para tratamento de doenças, servindo como importante fonte de compostos biologicamente ativos (ANDRADE; CARDOSO; BASTOS, 2017). As plantas medicinais correspondem às mais antigas “armas” empregadas pelo homem no tratamento de enfermidades de todos os tipos, ou seja, a utilização de plantas na prevenção e/ou na cura de doenças é um hábito que sempre existiu na história da humanidade (FIRMO et al., 2011).

A maioria das plantas medicinais é utilizada com base no conhecimento popular. Muitas vezes, entretanto, as propriedades farmacológicas anunciadas não possuem validação científica, por não terem sido investigadas ou comprovadas em testes pré-clínicos e clínicos. Além disso, verifica-se também escasso conhecimento a respeito dos constituintes responsáveis pela atividade farmacológica ou as possíveis interações que envolvam as inúmeras moléculas presentes no extrato da planta (TUROLLA; NASCIMENTO, 2006).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) julga importante a realização de mais ensaios pré-clínicos com as plantas medicinais e de seus princípios ativos com o intuito de assegurar a sua efetividade farmacológica e estabilidade medicamentosa (SANTOS; LIMA; FERREIRA, 2018). De acordo com a OMS, em torno de 60-80% da população global nos países em desenvolvimento possuem as plantas medicinais como alternativa para remediar seus males, devido às dificuldades socioeconômicas ou impossibilidade de acesso aos médicos e conseqüentemente aos medicamentos alopáticos (CALIXTO, 2015).

O uso dos vegetais medicinais deve ser visto com cuidado, pois grande parcela das “preparações caseiras” ainda necessita de estudos mais específicos e aprofundados que possam assegurar cientificamente suas características farmacológicas e dose terapêutica. Somente após estes estudos torna-se possível assegurar que determinada planta possa ser utilizada para o tratamento de certas patologias ou como terapia complementar, sem oferecer risco algum à saúde do usuário, como por exemplo, a interação com medicamentos alopáticos e alimentos, intoxicação, genotoxicidade, entre outras reações indesejáveis (PINTO; VEIGA



JÚNIOR; MACIEL, 2005). Para Silva, Erdtmann e Henriques (2003), genotoxicidade é uma área da genética que avalia como determinados agentes podem ocasionar mudanças na estrutura físico-química e alteração no DNA nuclear.

As espécies de *Turnera*, da família *Turneraceae*, são conhecidas no nordeste brasileiro pelo nome popular de “chanana” e são empregadas na medicina tradicional no tratamento de amenorreias, dismenorreias e como abortivo. Outras espécies, como *Turnera diffusa* Willd. e *Turnera ulmifolia* Linn., são utilizadas principalmente como afrodisíaco, abortivo, expectorante, no tratamento de úlceras gástricas e do diabetes. *Turnera subulata* Sm. é utilizada contra amenorreia na forma de chá. No Brasil, a família *Turneraceae* é composta por dois gêneros (*Piriqueta* e *Turnera*), 155 espécies, 12 subespécies e 37 variedades. A família *Turneraceae* é encontrada em diversas partes do mundo, com aplicação na medicina popular. As plantas que compõem a família *Turneraceae* são típicas de florestas úmidas, campos e jardins tropicais, sendo consideradas como erva daninha (SILVA, 2012).

A presença de substâncias mutagênicas nas espécies vegetais que causam alterações cromossômicas pode ser detectada durante o ciclo celular de uma espécie. O sistema teste de *Allium cepa* Linn. é frequentemente utilizado para avaliação do potencial genotóxico de extratos de plantas medicinais através da análise de células meristemáticas provenientes de pontas de raízes tratadas com infusões medicinais (chás). O conhecimento do potencial genotóxico destas espécies medicinais, através da análise do ciclo celular de *Allium cepa* Linn., serve como indicativo de segurança para a população que utiliza chás medicinais como única alternativa para o tratamento de doenças. Portanto, é de suma relevância o teste de *Allium cepa* Linn. para avaliação preliminar da genotoxicidade de infusões de plantas medicinais (BAGATINI; SILVA; TEDESCO, 2017).

O presente estudo teve como objetivo avaliar os possíveis efeitos tóxicos, citotóxicos, genotóxicos e mutagênicos de diferentes concentrações do infuso de folhas de *Turnera ulmifolia* Linn. através do sistema vegetal *Allium cepa* Linn.



2 METODOLOGIA

As folhas de chanana (*Turnera ulmifolia* Linn.) foram coletadas às 9 horas. Os bulbos de *Allium cepa* Linn. foram obtidos em redes de supermercados da cidade, todos de mesma procedência, de aparência saudável e não germinadas.

O extrato aquoso de *Turnera ulmifolia* Linn. foi preparado como infusão a partir de folhas secas trituradas devidamente pesadas. O primeiro tratamento (T1) usou-se 2,25 g; o segundo (T2) 4,5 g; o terceiro (T3) com 6,75g; todas colocadas em 250mL de água fervente. O quarto tratamento (T4) foi o controle negativo com água mineral e para o controle positivo (T5) foi utilizado o paracetamol a 3,6 mg/mL, nesta concentração, o mesmo é capaz de promover alterações celulares como aberrações cromossômicas e formação de micronúcleos. A base do bulbo (prato) das cebolas (*Allium cepa* Linn.) foram colocadas em contato direto com a infusão em recipientes a temperatura ambiente para enraizar.

Após o período de crescimento das raízes, as mesmas foram retiradas para se fazer a medição do comprimento com auxílio de uma régua. Imediatamente após a coleta as raízes foram fixadas em solução fixadora de Carnoy por 24 horas (SHARMA; SHARMA, 1999). Posteriormente foram retirados os ápices radiculares com cerca de 1 mm, de cada raiz em cada tratamento (já fixadas) e em seguida foram fragmentados com o auxílio de um bisturi. Os fragmentos obtidos foram submetidos ao processamento histológico em histotécnico automático. Os blocos de parafina obtidos foram cortados em micrótomo manual (American Optical, Rotary 820, Leyca®, Alemanha), sendo realizados três cortes histológicos para cada lâmina, em um total de três lâminas por bloco. A espessura do corte foi de 5µm. As lâminas foram coradas por hematoxilina e eosina (HE). As lâminas foram analisadas em microscópio óptico, em objetiva de 40X (GUERRA; SOUZA, 2002). Para cada tratamento foram utilizados 3 bulbos. Em cada lâmina foram feitas 4 focagens de 100 células, totalizando 400 células por lâmina, com 3 lâminas para cada tratamento, totalizando 1.200 células analisadas por tratamento.

As variáveis analisadas foram: comprimento radicular (CR), 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 (12). 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). O índice mitótico (IM) foi calculado somando-se as células em qualquer fase de divisão (prófase, metáfase, anáfase e telófase), dividindo-se pelo total de células contadas e multiplicando-se por 100 (PIRES, 2001).

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). Uma diferença de $P < 0,05$ foi considerada estatisticamente significativa.

Por tratar-se de um trabalho realizado de maneira experimental/observacional, sem o envolvimento de seres humanos e animais, a pesquisa não apresenta nenhuma implicação de natureza ética/legal. Sendo assim, não houve necessidade de submissão do projeto ao Comitê de Ética, de acordo com a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (CNS/MS).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As raízes de *Allium cepa* Linn. foram expostas às diferentes concentrações da infusão de *Turnera ulmifolia* Linn. e tiveram o desenvolvimento e/ou comprimento comparados aos controles negativo e positivo. A infusão apresentou toxicidade sobre o sistema vegetal *Allium cepa* Linn. em todos os tratamentos, pela inibição dos meristemas das raízes, além de apresentar uma coloração mais escura que as raízes do controle negativo, água mineral. O controle positivo foi efetivo, pois foi neste tratamento que as raízes menos cresceram e se tornaram-se mais escuras em comparação com as raízes do controle negativo.

A tabela 1 mostra o comprimento radicular, em cm, do controle negativo (CN), controle positivo (CP) e demais tratamentos. Ficou evidente a inibição do crescimento radicular da cebola, à medida que aumentava a concentração da infusão.



Tabela 1 – Valores das médias do crescimento radicular de *A. cepa* submetidas à diferentes infusões de *Turnera ulmifolia* Linn.

	Tratamentos				
	CN	T1	T2	T3	CP
Comprimento radicular (cm)	4,58 a	0,35 b	0,28 b	0,22 b	0,32b

CN: controle negativo (água mineral); tratamento 1 (2,25g de folhas); T2: tratamento 2 (4,5g de folhas); T3: tratamento 3 (6,75g de folhas); CP: controle positivo (paracetamol a 3,6 mg). Médias seguidas de letras iguais indicam que no nível de 5% significância não há diferença entre as médias. Médias seguidas de letras iguais indicam que, no nível de 5% significância, não há diferença entre as médias.

No tratamento 1, foram observadas alterações no crescimento radicular das cebolas, quando comparado ao controle negativo. Assim como nos tratamentos 2 e 3 ficou evidente a inibição do crescimento dos meristemas das raízes, quando comparados ao controle negativo. Além disso, a inibição do crescimento radicular promovida pelos tratamentos 1, 2 e 3 foi estatisticamente semelhante ao observado no controle positivo (paracetamol). Desta forma, fica evidente a inibição do crescimento radicular da cebola na medida em que se aumenta a concentração de *Turnera ulmifolia* Linn.

Toxicidade é a capacidade de uma determinada substância em causar efeito danoso a um organismo (COSTA et al., 2008). De acordo com Braga et al. (2015) inúmeros testes são utilizados para avaliar as concentrações e o tempo de exposição necessário para que os agentes tóxicos possam produzir efeitos adversos sobre os organismos. Nesse contexto, destaca-se o teste *A. cepa* Linn. Bezerra; Oliveira (2016) demonstraram a toxicidade de diferentes concentrações dos infusos (6, 12 e 18 gramas) de *Plectranthus barbatus* Andrews (malva-santa) sobre a redução do crescimento radicular de *A. cepa*. Já Fachinetti e colaboradores (2007) observaram o efeito de infusões de macela (*Achyrocline satureioides* Lam.) sobre o ciclo celular da cebola.

Foi demonstrado um aumento da ação inibitória da divisão celular com o aumento das concentrações das infusões de *A. satureioides* Lam. (FACHINETTO et al., 2007). De acordo com Adam e ElAshry (2010) o crescimento radicular está diretamente associado ao número de células em processo de divisão celular no meristema das regiões proximais dos ápices das raízes.



Segundo Ronco et al. (2004) nos testes de toxicidade, amostras com diferentes concentrações são avaliadas e as alterações em relação aos padrões de normalidade, como alteração no crescimento da raiz, mudança de cor, formato ou textura, por exemplo, são observadas e quantificadas comparativamente a um controle negativo e a um positivo (TEIXEIRA et al., 2003).

A tabela 2 mostra o número total de células analisadas, o número observado de células em interfase, prófase, metáfase, anáfase e telófase.

Tabela 2 - Número de células no ciclo celular (interfase, prófase, metáfase, anáfase e telófase) em meristemas de raízes de cebola tratadas com o infuso de *Turnera ulmifolia* Linn.

	Tratamentos				
	CN	T1	T2	T3	CP
Total de células	1200	1200	1200	1200	1200
Intérfase	1116	1044	797	982	1069
Prófase	50	138	158	138	131
Metáfase	13	04	83	25	00
Anáfase	06	04	78	07	00
Telófase	15	10	84	48	00
T.M.O.	28 a	72,67 a	102,67 a	72,67 a	43,67 a

T.M.O.: total de mitoses observadas; CN: controle negativo (água mineral); tratamento 1 (2,25g de folhas); T2: tratamento 2 (4,5g de folhas); T3: tratamento 3 (6,75g de folhas); CP: controle positivo (paracetamol a 3,6 mg). Médias seguidas de letras iguais indicam que no nível de 5% significância não há diferença entre as médias. Médias seguidas de letras iguais indicam que, no nível de 5% significância, não há diferença entre as médias.

Conforme os dados da tabela 2, verificou-se um aumento no número de mitoses observadas nos tratamentos à medida que houve o aumento na concentração das infusões. Além disso, o tratamento 3 foi capaz de reduzir ainda mais o número de células em mitose (ficando estagnadas em prófase, que caracteriza efeito citotóxico), quando comparado aos demais tratamentos. Portanto, baseado na nítida diminuição da divisão celular observada nos



tratamentos, fica caracterizada que a infusão de chanana é citotóxica sobre as raízes de *Allium cepa* Linn. em todas as concentrações testadas por inibir as divisões celulares das raízes.

Assim como a infusão de *Turnera ulmifolia* Linn., outros extratos e outras infusões testadas por diferentes autores têm demonstrado uma ação sobre a germinação e o índice mitótico de células de *Allium cepa* Linn. (IGANCI et al., 2006; FACHINETTO et al., 2007).

A tabela 3 mostra o valor do índice mitótico em meristemas de raízes de *A. cepa* tratadas com diferentes concentrações de *Turnera ulmifolia* Linn. Para os resultados de citotoxicidade, foi observado ainda que houve um aumento (embora não significativo) nos índices mitóticos para todos os tratamentos, em relação ao índice do controle negativo. Além disso, foi observado que no tratamento 2 o índice mitótico foi maior quando comparado aos demais tratamentos, embora não tendo diferença estatística.

Tabela 3 – Valor do índice mitótico (IM) em meristemas de raízes de cebola tratadas com o infuso de *Turnera ulmifolia* Linn.

% Índice Mitótico	Tratamentos				
	CN	T1	T2	T3	CP
	7 a	18,17 a	24 a	18,17 a	10,92 a

CN: controle negativo (água mineral); tratamento 1 (2,25g de folhas); T2: tratamento 2 (4,5g de folhas); T3: tratamento 3 (6,75g de folhas); CP: controle positivo (paracetamol a 3,6 mg). Médias seguidas de letras iguais indicam que no nível de 5% significância não há diferença entre as médias. Médias seguidas de letras iguais indicam que, no nível de 5% significância, não há diferença entre as médias.

Lúcio Neto (2011) indica que uma redução significativa do índice mitótico em relação ao controle negativo pode indicar alterações que podem ser derivadas da ação química do extrato sobre o crescimento e desenvolvimento do organismo exposto. Já Turkoglu (2008), ressalta que a redução do IM pode ocorrer devido a uma inibição da síntese do DNA ou a um bloqueio da Fase G2 do ciclo celular, impedindo que a célula entre em mitose, indicando citotoxicidade daquela concentração testada. Nesse contexto, Leme; Marin-Morales (2009), salientam que índices mitóticos significativamente menores que aqueles do controle negativo podem indicar alterações provenientes da ação de substâncias químicas no crescimento e desenvolvimento dos organismos expostos, já índices mitóticos maiores que o



controle negativo podem resultar no aumento na divisão celular, podendo ser prejudicial às células, levando a proliferação celular desordenada e, eventualmente, a formação de tumores (LEME; MARIN-MORALES, 2009). No trabalho em questão ocorreu um aumento nos índices mitóticos, caracterizando que a infusão de *Turnera ulmifolia* Linn. foi citotóxica sobre as raízes de *Allium cepa* Linn.

Na tabela 4 foram quantificadas o número total de micronúcleos encontrados durante a divisão celular.

Tabela 4 – Número de micronúcleos em meristemas de raízes de cebola tratadas com o infuso de *Turnera ulmifolia* Linn.

	Tratamentos				
	CN	T1	T2	T3	CP
Micronúcleos	00	00	02	05	08
Total	0 c	0 c	0,67 c	1,67 ab	2,67 a

CN: controle negativo (água mineral); tratamento 1 (2,25g de folhas); T2: tratamento 2 (4,5g de folhas); T3: tratamento 3 (6,75g de folhas); CP: controle positivo (paracetamol a 3,6 mg). Médias seguidas de letras iguais indicam que no nível de 5% significância não há diferença entre as médias. Médias seguidas de letras iguais indicam que, no nível de 5% significância, não há diferença entre as médias.

O tratamento T3, com a maior concentração do infuso de *Turnera ulmifolia* Linn. apresentou um índice de micronúcleos em uma porcentagem um pouco maior em relação aos outros tratamentos, mostrando diferença significativa. O tratamento T2, embora tenha apresentado micronúcleos, não mostrou diferença significativa em relação ao controle negativo. O tratamento T1 e o controle negativo não apresentaram alterações cromossômicas. Portanto, pode-se inferir que o infuso de *Turnera ulmifolia* Linn. induziu em pelo menos um tratamento (T3) uma relativa taxa de números de micronúcleos em *Allium cepa* Linn., demonstrando, assim, um possível efeito mutagênico.

Neste teste com extrato das folhas da *Morus nigra* Linn. não houve aumento relevante do número micronúcleos, sugerindo assim ausência de efeitos mutagênicos em meristemas de *A. cepa* Linn. nas diferentes concentrações dos extratos (SANTOS; PAZ; SANTOS, 2020).

A partir da análise desses estudos, os testes *A. cepa* Linn. do MN demonstraram ser excelentes bioindicadores para uma triagem primária de citogenotoxicidade de



infusões de plantas por seu baixo custo e confiabilidade satisfatória em um curto espaço de tempo. Essas particularidades favorecem sua utilização, que os tornam os principais testes utilizados pela comunidade científica na análise de extratos aquosos (CARMO; LEAL; RIBEIRO, 2020).

Os micronúcleos são marcadores biológicos de danos genéticos e sinalizadores de mutagenicidade, que podem servir como ferramenta de monitorização das substâncias com potencial mutagênico. Apesar da presença de micronúcleo ser um processo natural, a exposição a agentes mutagênicos pode aumentar sua frequência (SALVADORI et al., 2008). No presente trabalho, a frequência de células com micronúcleo em todos os tratamentos analisados obteve uma baixa quantia.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através da análise dos resultados das diferentes concentrações de *Turnera ulmifolia* Linn. sobre o ciclo celular dos meristemas de *A. cepa* Linn., foi possível verificar e comprovar a atividade tóxica e citotóxica pela inibição do comprimento das raízes e inibição do ciclo celular das raízes, caracterizando a atividade antiproliferativa.

A provável atividade citotóxica sobre as raízes da cebola foi evidenciada pela redução do IM, em todas as concentrações, conforme o aumento da concentração das infusões de *Turnera ulmifolia* Linn. Ficou evidenciado que o tratamento 3 (T3) induziu mutagenicidade pela frequência de micronúcleos nas células de *Allium cepa* Linn.

Com base nos estudos mais atuais, o consumo de plantas medicinais deve acontecer com cautela e seguindo o que preconiza a literatura. O uso racional das drogas de origem vegetal é uma ação que precisa ser esclarecida com mais intensidade para a população. Mais ações permanentes e continuadas devem ser executadas pelos profissionais de saúde principalmente na atenção primária. Como várias plantas medicinais ainda são utilizadas pela população sem esse conhecimento científico, muitas plantas medicinais já apresentaram, em algumas concentrações, efeitos tóxicos, citotóxicos e mutagênicos como a droga vegetal neste presente estudo.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADAM, F.I.M.; EL-ASHRY, Z.M. Evaluation of genotoxicity of 4-n-nonylphenol using *Vicia faba* L. *Journal Biological Sciences*. Vol. 10, n.4, p.368-372, 2010.
2. ANDRADE, S.F.; CARDOSO, L.G.; BASTOS, J.K. Anti-inflammatory and antinociceptive activities of extract, fractions and populnoic acid from bark wood of *Austroplenckia populnea*. *Journal Ethnopharmacoly*. Vol.109, n.3, p.464-471, 2017.
3. BAGATINI, M.D.; SILVA, A.C.F.; TEDESCO, S.B. Uso do sistema teste de *Allium cepa* como bioindicador de genotoxicidade de infusões de plantas medicinais. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. Vol.17, n.3, p.444-447, 2017.
4. BEZERRA, C.; 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*. *Revista Eletronica de Farmácia*. Vol.13, n.4, p.220-228, 2016. Doi:10.5216/ref.v13i4.36887
5. BRAGA, J.R.M.; LOPES, D.M. Citotoxicidade e genotoxicidade da água do rio Subaé (Humildes, Bahia, Brasil) usando *Allium cepa* L. como bioindicador. *Ambiente & Água-An Interdisciplinary Journal of Applied Science*. Vol. 10, n.1, p.130-140, 2015.
6. CALIXTO, J.B. Twenty-five of research on medicinal plants in Latin America. *Journal Ethnopharmacology*. Vol.100, n.1-2, p.131-134, 2015.
7. CARMO, L.R.; LEAL, L.S.; RIBEIRO, L.R. *Allium cepa* e teste do Micronúcleo como bioindicadores de citogenotoxicidade em extratos aquosos de plantas medicinais. *Brazilian Journal Development*. Vol.6, n.10, p.82419-82430, 2020. DOI:10.34117/bjdv6n10-610
8. COSTA et al. A toxicidade em ambientes aquáticos: discussão e métodos de avaliação. *Química Nova*. Vol.31, n.7, p.1820-1830, 2008.
9. 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*. Vol.17, n.1, p.49-54, 2007.
10. FIRMO, W.C.A. et al. Contexto histórico, uso popular e concepção científica sobre plantas medicinais. *Caderno de Pesquisa*. Vol. 18(especial). 2011.
11. GUERRA, M.; SOUZA, M.J. Como observar cromossomos: um guia de técnica em citogenética vegetal, animal e humana. São Paulo: Funpec, 2002.
12. IGANCI, J.R.V. et al. Efeito do extrato aquoso de diferentes espécies de boldo sobre a germinação e índice mitótico de *Allium cepa* L. *Arquivos do Instituto Biológico*. Vol.73, n.1, p.79-82, 2006.



13. LEME, D.M.; MARIN-MORALES, M.A. *Allium cepa* test in environmental monitoring: A review on its application. *Mutation Research*. Vol.682, n.1, p.71-81, 2009.
14. LUCIO NETO, M.P. Avaliação tóxica, citotóxica, genotóxica e mutagênciã do composto 3-(2-cloro-6-fluorobenzil)-imidazolidina-2, 4-diona em células eucariotas. 2011. 120 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Piauí, 2011.
15. PINTO, A.C.; VEIGA JÚNIOR, V.F.; MACIEL, M.A.M. Plantas medicinais: cura segura? *Química Nova*. Vol. 28, n.3, p.519-528, 2005.
16. PIRES, N.M. et al. Efeito do extrato aquoso de leucena sobre o desenvolvimento, índice mitótico e atividade e peroxidase em plântulas de milho. *Revista Brasileira de Fisiologia Vegetal*. Vol.13, n.1, p.55-65, 2001.
17. RONCO, A. et al. Ensayos toxicológicos y métodos de evaluación de calidad de aguas - estandarización, intercalibración, resultados y aplicaciones, Centro Internacional de Investigaciones para el Desarrollo: Ottawa, cap.1, 2004.
18. SALVADORI, D.M.F. et al. Effect of beta-carotene on clastogenic effects of mitomycin C, methyl methanesulfonate and bleomycin in CHO cells. *Mutagenesis Oxford Journal*. Vol.9, n.1, p.53-57, 2008.
19. SANTOS, M.R.A.; LIMA, M.R.; FERREIRA, M.G. Uso de plantas medicinais pela população de Ariquemes, RO. *Horticultura Brasileira*. Vol. 26, n.2, p.244–250. 2018.
20. SANTOS, P.N.; PAZ, F.A.N.; SANTOS, E.N. et al. Análise do potencial citotóxico, genotóxico e mutagênico do extrato hidroalcolico das folhas da *Morus nigra* L. Através do bioensaio *Allium cepa*. *Research, Society and Development*. Vol.9, n.4, p.e132942968, 2009. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i4.2968>
21. SILVA, J.; ERDTMANN, B.; HENRIQUES, J.A.P. *Genética toxicológica*. Porto Alegre: Editora Alcance,2003.
22. SILVA, T.R.P.M. Avaliação de atividades biológicas da *Turnera subulata*. 2012. 51 f. Dissertação (Mestrado em Bioquímica e Fisiologia) – Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Biológicas, Pernambuco. 2012.
23. SHARMA, A.K.; SHARMA, A. *Plant chromosomes: analysis, manipulation and engineering*. Amsterdam: Harwood Academic Publishers, 1999.
24. STURBELLE, R.T. et al. Avaliação da atividade mutagênica e antimutagênica de *Aloe vera* em teste de *Allium cepa* e teste de micronúcleo em linfócito humanos binucleados. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. Vol.20, n.3, p.409-415, 2010.
25. TEIXEIRA, R.O.; CAMPAROTO, M.L.; MANTOVANI, M.S.; VICENTINI, V.E.P. Assessment of two medicinal plants, *Psidium guajava* L. and *Achillea*



- millefolium L. in vivo assays. *Genetics and Molecular Biology*. Vol.26, p.551-555, 2003.
26. TUROLLA, M.S.; NASCIMENTO, E.S. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. Vol. 42, p.289-306, 2006.
 27. TURKOGLU, S. Evaluation of genotoxic effects of sodium propionate, calcium propionate and potassium propionate on the root meristem cells of *Allium cepa*. *Food and Chemical Toxicology*. Vol.10, n.2, p.123-9, 2008.