

# RESSALVA

Atendendo solicitação da  
autora, o texto completo desta tese  
será disponibilizado somente a partir  
de 17/08/2020.

---

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
(BIOLOGIA CELULAR E MOLECULAR)**

---

**TOXICOGENÉTICA, AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE,  
ANTIMICROBIANA E CONTROLE DE QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICO  
E MICROBIOLÓGICO DO NUTRACÊUTICO CACTI-NEA <sup>TM</sup>**

**FERNANDA FLORES NAVARRO**

Tese apresentada ao Instituto de  
Biotecnologia do Campus de Rio  
Claro, Universidade Estadual  
Paulista, como parte dos requisitos  
para obtenção do título de Doutor  
em Ciências Biológicas.

**Rio Claro - SP  
Agosto - 2018**



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**  
**“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**  
**INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS – RIO CLARO**



**TOXICOGENÉTICA, AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE,  
ANTIMICROBIANA E CONTROLE DE QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICO  
E MICROBIOLÓGICO DO NUTRACÊUTICO CACTI-NEA™**

Tese apresentada ao Instituto de Biociências do Campus de Rio Claro, Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências Biológicas.

**FERNANDA FLORES NAVARRO**

**Orientadora: Profa. Dra. MARIA APARECIDA MARIN MORALES**

**Agosto - 2018**

N322t

Navarro, Fernanda Flores

Toxicogenética, avaliação da atividade antioxidante, antimicrobiana e controle de qualidade físico-químico e microbiológico do nutracêutico Cacti-Nea <sup>TM</sup> / Fernanda Flores Navarro. -- Rio Claro, 2018

129 p.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Biociências, Rio Claro

Orientadora: Maria Aparecida Marin Morales

1. Nutracêutico. 2. Citotoxicidade. 3. Genotoxicidade. 4. Mutagenicidade. 5. Opuntia ficus-indica. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca do Instituto de Biociências, Rio Claro. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: Toxigenômica, avaliação da atividade antioxidante, antimicrobiana e controle de qualidade físico-químico e microbiológico do nutraceutico Cacti-Nea™

AUTORA: FERNANDA FLORES NAVARRO

ORIENTADORA: MARIA APARECIDA MARIN MORALES

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em CIÊNCIAS BIOLÓGICAS (BIOLOGIA CELULAR E MOLECULAR), pela Comissão Examinadora:

Profa. Dra. MARIA APARECIDA MARIN MORALES  
Departamento de Biologia / Instituto de Biociências de Rio Claro / SP

Prof. Dr. MATHEUS MANTUANELLI ROBERTO  
UNIARARAS / Fundação Hermínio Ometto - Araras / SP

Prof. Dr. ARMINDO ANTONIO ALVES  
Centro Universitário Herminio Ometto de Araras / Nucisa Nucleo de Ciências da Saúde - Araras/SP

Profa. Dra. DANIELE MICHELIN PAGANOTTI  
Instituto de Ciências da Saúde / UNIP - Universidade Paulista - Limeira/SP

Profa. Dra. THAÍS CRISTINA CASIMIRO FERNANDES  
FAM / Faculdade de Americana - SP

Rio Claro, 17 de agosto de 2018

Título alterado para: "Toxicogenética, avaliação da atividade antioxidante, antimicrobiana e controle de qualidade físico-químico e microbiológico do nutraceutico Cacti-nea™"

*A você minha pequena Isabela,  
minha luz, meu porto seguro.*

*Amo você*

## **Agradecimentos**

À Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), campus de Rio Claro/SP, junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas (Biologia Celular e Molecular), por cederem a estrutura necessária para a realização de todo o trabalho.

À Fundação Hermínio Ometto “UNIARARAS” pelo apoio e disponibilização da infraestrutura para realização de parte deste trabalho.

À minha orientadora, Profa. Dra. Maria Aparecida Marin Morales, por todas as oportunidades, aprendizado, ensinamentos e conselhos valiosos. Muito obrigada por ser minha orientadora e exemplo de profissional e ser humano.

Aos colegas do laboratório de Mutagênese Ambiental pela convivência, disponibilidade em ajudar e pelos momentos de descontração e risadas. Deixo aqui meus agradecimentos especiais à Adriana, Franco, Raphael, Letícia Gonçalves, Matheus, Cleiton, Cintya e Ana Matraca pelos preciosos ensinamentos e pela companhia nos congressos.

Aos meus pais Roberto e Sandra que sempre me incentivaram e auxiliaram na minha rotina insana para que eu conseguisse realizar este trabalho. À você Jú *in memoriam* que me ensinou a lutar sempre e nunca desistir.

Aos meus sogros, Izildinha e Wagner pelo apoio e auxílio.

À minha pequena grande Isabela, que ao longo destes quatro anos, cresceu, deixou de ser um bebê e tornou-se um linda criança que sorri com o olhar.

À você Wagner, companheiro desta caminhada, obrigada pelo apoio e paciência, muitas foram as dificuldades, mas você permaneceu ao meu lado, muito obrigada.

Aos meus amigos Paula e Thiago, pelo apoio e ajuda nos momentos de maior aflição.

As minhas amigas “manas” Maíra e Flávia, sem o apoio de vocês seria impossível conseguir.

À safra de doutorandos da FHO, Flávia, Fernando, Hércules, nós nos apoiamos mutuamente e nos dividimos entre trabalho e pesquisa.

Aos colegas e professores e coordenadores da FHO – UNIARARAS, por acreditarem em meus passos, permitirem minhas pesquisas e estudos, este trabalho não seria viável

sem seu apoio. Em especial ao coordenador do curso de farmácia, Prof Dr. Ismar Rodrigues, obrigada pela confiança e por sempre me incentivar a crescer.

Aos todos vocês, dizer obrigado é muito pouco frente a tudo que vivemos ao longo deste trabalho, a vida é muito mais leve quando compartilhada com vocês.



*“A alegria não chega apenas no encontro do achado, mas faz parte do processo da busca. E ensinar e aprender não pode dar-se fora da procura, fora da boniteza e da alegria.*

Paulo Freire

## RESUMO

A Cacti-Nea™, um desidratado de extrato aquoso dos frutos da Cactaceae *Opuntia ficus indica*, é um nutracêutico com propriedades diuréticas e antioxidantes, especialmente indicado para o controle de peso corpóreo e proteção celular contra danos oxidativos ocasionados por radicais livres. Diante do alto consumo e das poucas informações de toxicidade do produto, este estudo teve como objetivo avaliar, as atividades antimicrobiana, antioxidante e toxicogenética, assim como realizar testes de controle de qualidade do nutracêutico. A atividade antimicrobiana foi realizada pela técnica de difusão em discos, a atividade antioxidante pelas taxas de viabilidade de leveduras e as técnicas de controle de qualidade pelas metodologias preconizadas pela Farmacopeia Brasileira. A avaliação dos efeitos citotóxicos, genotóxicos e mutagênicos foi feita pelo ensaio de aberrações cromossômicas e do micronúcleo em células meristemáticas de *A. cepa*. A partir do cultivo celular HepG2, foram realizados os ensaios de MTT, ensaio cometa, ensaio do micronúcleo com bloqueio de citocinese, índice de Proliferação com Bloqueio de Citocinese (IPBC) e estresse oxidativo (SOD, GST, GSH e TBARS). Os resultados indicam que a concentração de 0,008 g/mL de Cacti-Nea™ apresentou ação antimicrobiana eficiente para *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* e *Staphylococcus aureus* e nula para *Aspergillus brasiliensis* e *Propionibacterium* sp, sendo que a concentração de 0,008 g/mL foi a mais efetiva para esta ação. O controle de qualidade físico-químico e microbiológico apresentaram resultados dentro do preconizado pelo fabricante e pela Farmacopéia Brasileira. Os achados fitoquímicos indicam presença de flavonoides, saponinas e taninos, 614,4 mg de polifenóis totais e atividade antioxidante para todas as concentrações avaliadas. Diversas concentrações apresentaram inibição na germinação das sementes de *A. cepa*. As concentrações 0,008; 0,006; 0,004 e 0,002 g/mL apresentaram diminuição na divisão celular. Somente a concentração de 0,002 g/mL apresentou potencial mutagênico, dado corroborado pela avaliação de danos nas células F1 deste organismo - teste. Os resultados com a linhagem celular HepG2 indicam que as concentrações avaliadas não apresentaram potencial genotóxico e mutagênico, porém as concentrações avaliadas mostraram um padrão dose-dependente para as concentrações de betalaínas e diminuição da proliferação celular. As concentrações estudadas não apresentaram dano derivado do estresse oxidativo, contudo observou-se um aumento da concentração do sistema enzimático GST, indicando a provável via metabólica do nutracêutico. Infere-se que os dados obtidos indicam um potencial efeito anticarcinogênico para este nutracêutico. Os estudos realizados com a Cacti-Nea™ evidenciaram potenciais terapêuticos para este nutracêutico, indicando que ele pode ser utilizado tanto na reversão de processo de alta proliferação celular (como tumores benígnos e malignos), quanto como agentes antimicrobianos e antioxidantes. Contudo, para a comprovação destas ações, há necessidade de realização de mais estudos com esse nutracêutico, tanto em testes *in vivo* como *in vitro*, pois há evidências também que esse produto altera os níveis de uma importante enzima envolvida na metabolização de xenobiontes (GST).

**Palavras-chave:** *Opuntia ficus indica*, genotoxicidade, mutagenicidade, alimento funcional, qualidade.

## ABSTRACT

Cacti-Nea™, a dehydrated aqueous extract of fruits of *Cactaceae Opuntia ficus indica*, is a nutraceutical with diuretic and antioxidant properties, especially indicated for the control of corporal weight and cellular protection against oxidative damages caused by free radicals. In view of the high consumption and the low toxicity information of the product, this study aimed to evaluate, antimicrobial, antioxidant and toxicogenic activities, besides perform nutraceutical quality control tests. The antimicrobial activity was performed by disc diffusion technique, antioxidant activity by yeast viability rates and quality control techniques by the methods recommended by the Brazilian Pharmacopoeia. The evaluation of the cytotoxic, genotoxic and mutagenic effects was carried out by the chromosomal and micronucleus aberrations assay in meristematic cells of *A. cepa*. From the HepG2 cell culture, MTT assay, comet assay, micronucleus assay with cytokinesis block, Cytokinesis Block Proliferation Index and oxidative stress (SOD, GST, GSH and TBARS) were performed. The results indicate that the concentration of 0.008 g/mL of Cacti-Nea™ presented an efficient antimicrobial action for *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus* and zero for *Aspergillus brasiliensis* and *Propionibacterium sp.* The physical-chemical and microbiological quality control presented results within the recommended by the Brazilian manufacturer and Pharmacopoeia. The phytochemical findings indicate the presence of flavonoids, saponins and tannins, 614.4 mg of total polyphenols and antioxidant activity for all the concentrations evaluated. Several concentrations showed inhibition in the germination of *A. cepa* seeds. The concentrations 0.008; 0.006; 0.004 and 0.002 g/mL showed decrease in cell division. Only the concentration of 0.002 g / mL showed mutagenic potential, as corroborated by the evaluation of F1 cell damage in this test organism. The results with the HepG2 cell line indicated that the concentrations evaluated did not present genotoxic and mutagenic potential, but the concentrations evaluated showed a dose-dependent pattern for betalain concentrations and decreased cell proliferation. The concentrations studied did not present damage derived from oxidative stress, however an increase in the concentration of the GST enzymatic system was observed, indicating the probable metabolic pathway of the nutraceutical. It is inferred that the data obtained indicate a potential anticarcinogenic effect for this nutraceutical. The studies carried out with Cacti-Nea™ showed therapeutic potentials for this nutraceuticals, indicating that it can be used both in the reversion of the process of high cell proliferation (such as benign tumors and malignant), as well as antimicrobial agents and antioxidants. However, to prove these actions, there is a need for further studies with this nutraceutical, both in *in vivo* and *in vitro tests*, as there is evidence that this product alters the levels of an important enzyme involved in the metabolism of xenobiotics (GST).

**Key words:** *Opuntia ficus indica*, genotoxicity, mutagenicity, functional food, quality.

## LISTA DE TABELAS

|   |    |
|---|----|
| Tabela 1: Atividade antimicrobiana das diferentes concentrações de Cacti-Nea™ frente as cepas avaliadas.....  | 46 |
| Tabela 2: Atividade antioxidante das soluções de Cacti-Nea™ em células de levedura.....   | 47 |
| Tabela 3: Análises de controle de qualidade do nutracêutico Cacti-Nea™.....   | 48 |
| Tabela 4: Controle de qualidade microbiológica da Cacti-Nea™.....   | 49 |
| Tabela 5: Resultados obtidos pelos testes destinados à caracterização fitoquímica do extrato de <i>Opuntia ficus-indica</i> , na forma comercial Cacti-Nea™.....                                  | 65 |
| Tabela 6: Taxa de germinação de sementes de <i>Allium cepa</i> expostas às diferentes concentrações de Cacti-Nea™.....  | 67 |
| Tabela 7: Frequência e desvios padrão das alterações cromossômicas e nucleares observadas em meristemas radiculares de <i>Allium cepa</i> expostos em diferentes concentrações de Cacti-Nea™..... | 69 |
| Tabela 8: Concentração Total de batalaínas, betaxantinas e betacianinas.....  | 88 |
| Tabela 9: Viabilidade celular (MTT), de células HepG2 expostas a diferentes concentrações de Cacti-Nea™.....  | 88 |
| Tabela 10: Resultados do ensaio do cometa, realizado com células HepG2, após exposição a diferentes concentrações de Cacti-Nea™.....  | 89 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|           |   |
|-----------|---|
| AC        | Aberrações Cromossômicas                                      |
| ANVISA    | Agência Nacional de Vigilância Sanitária                      |
| ATCC      | American Type Culture Collection                              |
| BPF       | Boas Práticas de Fabricação                                   |
| CDNB      | 1 -Cloro - 2,4 - dinitrobenzeno                               |
| CN        | Controle negativo   |
| CP        | Controle positivo   |
| DCNT      | Doenças Crônicas não transmissíveis                           |
| DMSO      | Dimetilsulfóxido ou sulfóxido de dimetilo                     |
| DNA       | Ácido Desoxirribonucleico                                     |
| DPPH      | 2,2-difenil-1-picril-hidrazila                                |
| DTNB      | 5-5'-dithiobis - 2- ácido nitrobenzóico                       |
| ELISA     | Enzyme-Linked Immunosorbent Assay                             |
| EO        | Estresse oxidativo  |
| ERs       | Espécies reativas de oxigênio                                 |
| ERs       | Espécies reativas   |
| FRAME     | The Fund of the Replacement of Animals in Medical Experiments |
| GSH       | Glutathiona reduzida  |
| GST       | Glutathiona S-transfersase                                    |
| HepG2     | Cultivo celular de Hepatoma humano                            |
| ICit      | Índice de citotoxicidade                                      |
| IGen      | Índice de genotoxicidade                                      |
| IM        | Índice mitótico   |
| IMut – F1 | Índice de mutagenicidade na região F1                         |
| IMut      | Índice de mutagenicidade                                      |

|         |   |
|---------|---|
| IPBC    | Índice de proliferação com bloqueio de citocinese             |
| ITox    | Índice de toxicidade  |
| MEM     | Meio Essencial Mínimo   |
| MO      | Microrganismo   |
| MMS     | Metil metanosulfonato   |
| MN      | Micronúcleo   |
| MNBC    | Ensaio de Micronúcleo com bloqueio de citocinese              |
| MTT     | Brometo de [3-(4,5-dimetiltiazol-2yl)-2,5-difenil tetrazolina |
| OECD    | Organisation for Economic Cooperation and Development         |
| PBS     | Tampão fosfato-salino   |
| RDC     | Resolução da Diretoria Colegiada                              |
| SOD     | Enzima superóxido dismutase                                   |
| TBARS   | Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico                  |
| TRIS    | Tris-hidroximetilaminometano                                  |
| UFC     | Unidades Formadoras de Colônia                                |
| UNEP    | Programa Ambiental das Nações Unidas                          |
| USEPA   | United State Environmental Protection Agency                  |
| WHO/OMS | Organização Mundial da Saúde                                  |

## SUMÁRIO

|   |            |
|---|------------|
| <b>1 INTRODUÇÃO.....</b>  | <b>13</b>  |
| <b>2 OBJETIVOS.....</b>   | <b>17</b>  |
| <b>3 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>   | <b>18</b>  |
| 3.1 Alimento funcional.....   | 18         |
| 3.2 Nutracêutico.....   | 20         |
| 3.3 <i>Opuntia ficus indica</i> .....   | 21         |
| 3.4 Cacti-Nea™.....   | 23         |
| 3.5 Controle de Qualidade.....  | 24         |
| 3.6 Ensaio <i>Toxicológicos</i> .....   | 26         |
| 3.6.1 Testes Genotoxicidade.....  | 28         |
| 3.6.2 Organismo teste <i>A. cepa</i> .....  | 28         |
| 3.6.3 Cultivo celular.....  | 30         |
| 3.6.4 Teste do cometa.....  | 31         |
| 3.6.5 Teste do Micronúcleo.....   | 32         |
| 3.6.6 Estresse oxidativos.....  | 33         |
| <b>4 MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>   | <b>36</b>  |
| <b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>  | <b>39</b>  |
| 5.1 Artigo: Avaliação da atividade antimicrobiana, antioxidante em células da levedura <i>Saccharomyces cerevisiae</i> e controle de qualidade da Cacti-Nea™..... | 39         |
| 5.2 Artigo: Avaliação do potencial toxicogenético do nutracêutico Cacti-Nea™, por meio de bioensaios com <i>Allium cepa</i> .....                                 | 57         |
| 5.3 Artigo: Avaliação <i>in vitro</i> dos efeitos toxicogenéticos do nutracêutico Cacti-Nea™ em cultivo celular.....  | 76         |
| <b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>  | <b>102</b> |
| <b>7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>  | <b>104</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

Alimentos funcionais e nutracêuticos têm despertado a atenção tanto dos profissionais da área de saúde como da população em geral, pelo potencial terapêutico que apresentam. Neste contexto, frutos de algumas espécies de cactos mostram-se candidatos promissores para este fim, devido à composição, principalmente, de minerais, fibras e compostos antioxidantes que possuem (PATEL, 2013).

Os nutracêuticos podem ser definidos como produtos elaborados à partir de um alimento, porém vendidos em formulações farmacêuticas, que apresentam benefícios contra diversas patologias (MAZZA, 2000, HUNGENHOLTZ; SMID, 2002). Tais produtos podem variar de nutrientes isolados, suplementos dietéticos, alimentos geneticamente modificados, alimentos funcionais e até espécies vegetais (ANUNCIATO, 2011).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), órgão regulador e fiscalizador de medicamentos, cosméticos e alimentos, inclui os nutracêuticos na categoria de alimentos com propriedades funcionais. De acordo com as Resoluções nº 18 e 19 de 1999, a “propriedade funcional” de um alimento está relacionada ao seu efeito sobre o metabolismo e fisiologia, sendo ele nutriente ou não, por interferir no crescimento, desenvolvimento, manutenção e/ou em outras funções normais do organismo humano. Já o termo “propriedade de saúde” de um agente está relacionado com uma propriedade que afirma, sugere ou implica a existência de uma relação entre o alimento, ou ingrediente, com uma doença ou com uma condição específica relacionada à saúde (BRASIL, 1999).

Devido a esta legislação muito ampla, existem dificuldades na regulamentação destes termos, pois não existe uma caracterização que defina os produtos que são consumidos como alimentos (funcionais), daqueles consumidos como componente isolados, que são vendidos na forma de barra, cápsula ou pó (nutracêuticos). De acordo com Pimentel et al.(2005) e Colla e Moraes (2006), a diferenciação entre essas duas categorias seria de extrema importância para o estabelecimento de limites de consumo de tais compostos.

Diversas espécies vegetais têm sido estudadas para se avaliar e comprovar as suas propriedades como nutracêutico. A espécie *Opuntia ficus indica*, uma planta da



família *Cactaceae* de origem mexicana, popularmente conhecida como figueira da Índia, é utilizada como alimento e também na medicina popular (STINTZING; CARLE, 2005; MILLER, 2007; LEO et al., 2010). Por ser uma planta de região tropical ou subtropical, é encontrada em regiões áridas e semiáridas da América Central e Sul, Austrália, África do Sul e países Mediterrâneos (LEO et al., 2010), sendo altamente adaptada a esses ambientes xeromórficos (BARBERA, INGLESE e PIMIENTA, 1999; GALATI et al., 2001; ENNOURI et al., 2006).

O uso de seus frutos é indicado, na medicina popular, para a redução dos níveis de colesterol e pressão arterial; dores reumáticas e musculares; tratamentos de úlceras, fadiga, debilidade hepática, afecções orais, psoríase, edema, conjuntivites; atividade cicatrizante e anti-inflamatória, além de também serem usados em formulações cosméticas e na fabricação de ração animal (GALATI et al., 2001; VALENTE, et al., 2010).

Ao utilizar alimentos funcionais e nutracêuticos para prevenção e/ou tratamento, são necessários estudos que certifiquem os efeitos terapêuticos dos mesmos. Nesse aspecto, são necessários requisitos que garantam a autenticidade da espécie vegetal utilizada, como a identificação correta da espécie, além da pureza do material, do tipo de plantio e colheita, a avaliação de seus princípios ativos, o preparo do produto a ser consumido e como ele será comercializado. Também devem ser considerados diversos fatores que garantam a qualidade desse material vegetal, como os seus aspectos físicos, químicos, físico-químicos e microbiológicos. Para garantir a qualidade, é importante obedecer as especificações estabelecidas nas Farmacopeias, Códigos Oficiais e Literaturas científicas (ZARONI et al., 2004; MIGLIATO et al., 2007; MICHELIN et al., 2010).

A empresa francesa Bio Serae Laboratories desenvolveu, a partir dos frutos de *Opuntia ficus indica*, um nutracêutico denominado Cacti-Nea™ que apresenta propriedades diuréticas e antioxidantes, especialmente indicado para o controle de peso corpóreo e proteção celular contra danos oxidativos ocasionados por espécies reativas, que pode ser consumido em cápsulas ou em sachês (GALENA, 2006). Este nutracêutico é caracterizado como um desidratado de extrato aquoso de frutos de *Opuntia ficus indica*,

cujo processo de obtenção do pó preserva as características nutricionais e as propriedades funcionais do fruto (BISSON et al., 2010).

Como já citado, inúmeras espécies vegetais são utilizadas na prevenção e no combate à doenças, embora sejam escassos os estudos que comprovem a segurança de utilização das mesmas, principalmente em usos sub-crônicos e crônicos. Diversos autores já evidenciaram ações citotóxicas e genotóxicas de compostos vegetais, que podem estar associadas ao desenvolvimento de tumores (AMES, 1983; ELGORASHI et al., 2003; SIMÕES et al., 2007).

O sistema-teste *Allium cepa* é recomendado para avaliações toxicológicas e tem sido validado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), pelo Programa Ambiental das Nações Unidas (UNEP) e pela Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (USEPA) (MAURO et al., 2014). O referido bioindicador é utilizado e aceito para o estudo da toxicidade de plantas medicinais, sendo as alterações no ciclo celular e as alterações cromossômicas das células de meristemas radiculares, as mais indicadas pra avaliar os efeitos adversos e alertar a população sobre a segurança de consumo de certos produtos (VICENTINI et al., 2001).

As mutações no DNA têm provocado diversas doenças, dentre as quais pode-se citar as degenerativas e o câncer. Tais alterações podem ser induzidas por diversos fatores, entre eles os compostos presentes nos alimentos ou em suplementos alimentares (DE ALMEIDA et al., 2005).

Diversos xenobióticos são metabolizados pelo fígado, originando metabólitos potencialmente reativos com a molécula do DNA. O uso de ensaios desenvolvidos com linhagens celulares portadoras de enzimas metabolizadoras endógenas se caracterizam em eficientes indicadores de efeitos danosos que esses compostos possam desencadear nos organismos. A linhagem celular de hepatoma humano (HepG2) se caracteriza como um material biológico promissor para este propósito, pois essas células possuem enzimas de fase I e II, imprescindíveis para ativação e detoxificação de compostos tóxicos (UHL; HELMA; KNASMULLER, 2000).

Para avaliar o potencial de ação de agentes clastogênicos (indutores de quebras cromossômicas) e aneugênicos (que induzem aneuploidia ou segregação cromossômica

anormal), é indicado o uso do ensaio de micronúcleo (MN). O ensaio do MN em células mantidas em cultura é internacionalmente aceito como parte dos testes recomendados para a avaliação do potencial mutagênico de um composto e para o registro de novos produtos químicos, que entram anualmente no mercado mundial (SBMCTA, 2004). Contudo, esse ensaio deve ser aplicado não só para os produtos derivados da indústria química, mas também para alguns vegetais que possuem compostos com potencial mutagênico. Por isso, os vegetais usados para fins terapêuticos também devem passar por testes credenciados e eficazes para detectar os seus possíveis efeitos mutagênicos, como o teste do MN e do cometa (DE ALMEIDA et al., 2005).

Uma outra análise que vem sendo indicada para avaliar efeitos de compostos químicos de diversas origens é a de estresse oxidativo (EO). O estresse oxidativo é definido como processo onde a formação de espécies reativas (ERs) excede, significativamente, a capacidade de defesa antioxidante e de reparo do organismo (SIES, 1985), tendo como consequência o aumento de danos nas suas biomoléculas (DNA, lipídios, proteínas). Tais danos, quando não corrigidos, comprometem o funcionamento da célula, contribuindo para os processos de envelhecimento, morte celular por apoptose ou necrose e desenvolvimento de doenças (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2006; MARQUES; MARREIRO, 2006).

## 5. CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo indicam que as concentrações de 0,002; 0,004 e 0,006 g/mL do nutracêutico Cacti-Nea™ não induziram efeitos genotóxicos e mutagênicos para as células humanas HepG2.

É possível afirmar que a Cacti-Nea™ apresenta um efeito tóxico concentração dependente, fato esse associado com o seu teor de betalaínas presente nos frutos de *O. ficus indica*. Essa classe de pigmento promove, em altas concentrações, a diminuição da viabilidade celular e, em baixas concentrações, um maior efeito antiproliferativo. É possível inferir que esses resultados possam estar associados a um potencial efeito antiproliferativo para este nutracêutico. Contudo, para a comprovação desta ação, há necessidade de realização de mais estudos com esse nutracêutico, que devem ser realizados tanto em testes *in vivo* como *in vitro*.

A Cacti-Nea™ não alterou as atividades da enzima SOD e dos níveis séricos de GSH e TBARS das células HepG2, mas aumentou, significativamente, os níveis da enzima GST, para todas as concentrações testadas neste estudo (0,002; 0,004 e 0,006 g/mL), mostrando que o nutracêutico deve ser melhor investigado, quanto aos seus efeitos sobre mecanismo de defesa antioxidante das células.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARBERA, G., INGLESE, P., PIMIENTA, E. Agroecología, cultivo y uso del nopal. **Estudo FAO Producción y protección vegetal**. p. 132, 225, 1999.

BENZIANE, A., BOUTEKRABT, A., TOUATI, M., BAKRIA, T., TOUATI, A., BEZINI, E. Phenotypic diversity of *Opuntia ficus indica* (L.) MILL. in the Algerian steppe. **South African Journal of Botany**. 109. 66-74. 2017. DOI 10.1016/j.sajb.2016.12.024.

BISSON, JF; DAUBIÉ, S; HIDALGO, S.; GUILLEMET, D; LINARÉS, E. Diuretic and antioxidant effects of Cacti-Nea®, a dehydrated water extract from prickly pear fruit, in rats. **Phytother. Res.** 24: 587–594, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução n. 16**, de 30 de abril de 1999. Aprova o Regulamento Técnico de Procedimentos para Registro de Alimentos e ou Novos Ingredientes. Brasília, 1999a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução n. 231**, de 03 de dezembro de 1999. Aprova o Regulamento Técnico que Estabelece as Diretrizes Básicas para Análise e Comprovação de Propriedades Funcionais e ou de Saúde Alegadas em Rotulagem de Alimentos. Brasília, 1999b.

BUEGE, J.A.; AUST, S.D. Microsomal lipid peroxidation. *Methods and Enzymology*, v. 52, p. 302-310, 1978.

CAI, Y; SUN, M.; SCHLIEMANN, W; CORKE, H. Chemical Stability and Colorant Properties of Betaxanthin Pigments from *Celosia argentea*. **Journal of agricultural and food chemistry**. 2001. 49: 4429-35. 10.1021/jf0104735.

CHAVEZ-SANTOSCOY R., GUTIERREZ-URIBE J., SERNA-SALDÍVAR S. Phenolic composition, antioxidant capacity and in vitro cancer cell cytotoxicity of nine prickly pear (*Opuntia* spp.) juices. **Plant Foods Hum. Nutr.** (Formerly *Qualitas Plantarum*), 64 (2), 2009, pp. 146-152.

CHIACCHIO, F.P.B. et al. Palma forrageira: uma oportunidade econômica ainda desperdiçada para o semi-árido baiano. **Bahia Agrícola**, v.7, n.3, p.39-49, 2006.

COLLINS, A. R.; OSCOZ, A. A.; BRUNBORG, G.; GAIVÃO, I.; GIOVANELLI, L.; KRUSZEWSKI, M.; SMITH, C. C.; STETINA, R. The comet assay: topical issues. **Mutagenesis**, v. 23, p. 143–151, 2008.

CURTI, V; DI LORENZO, A; DACREMA, M; XIAO, J; NABANI, SM; DAGLIA, M. *In vitro* polyphenol effects on apoptosis: an update of literature data. **J Sem Cancer** [on line]. 2017. DOI:<http://dx.doi.org/10.1016/j.semancer.2017.08.005>.

DE FLORA S.; IZZOTTI, A.; RANDEPATH, K.; RANDEPATH, E.; BARTSCH, H.; NAIR, J.; BALANSKY, R.; VAN SCHOOTEN, F.; DEGAN, P.; FRONZA, G.; WALSH, D.; LEWTAS, J. DNA adducts in chronic degenerative diseases. Pathogenic relevance and implications in preventive medicine. *Mutat. Res.*, v.366, n.3, p.197-238, 1996.

- ELLMAN, G. L. Tissue sulfhydryl groups. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 82, n. 1, p. 70–77, 1959.
- EL-MOSTAFA, K.; EL-KHARRASSI, Y.; BADREDDINE, A.; ANDREOLETTI, P.; VAMECQ, J.; EL-KEBBAJ, M.S.; LATRUFFE, G.; NASSER, B.; CHERKAOUI-MALKI, M. Nopal Cactus (*Opuntia ficus-indica*) as a Source of Bioactive Compounds for Nutrition, Health and Disease, **Molecules**, Basel, v. 19, n. 9, p. 14879-14901, 2014.  
doi:10.3390/molecules190914879.
- ENNOURI, M., FETOUI, H., BOURRET, E., ZEGHAL, N., ATTIA, H. Evaluation of some biological parameters of *Opuntia ficus indica*. **Bioresource Technology**, 97 (12), 2006, p. 1382-1386.
- ERNEST, E. **Heavy metals in traditional Indian remedies**. *Eur. J. Clin. Pharmacol*, v. 57, p. 891-896, 2002.
- FENECH, M. The in vitro micronucleus technique. **Mutat. Res.**, v. 455, p. 81–95, 2000.
- GÜEZ, C. M.; WACZUK, E. P.; PEREIRA, K. B.; QUEROL, M. V. M.; ROCHA, J. B. T.; OLIVEIRA, L. F. S. In vivo and in vitro genotoxicity studies of aqueous extract of *Xanthium spinosum*. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 48 (3): , 2012
- HABIG, W. H.; PABST, M. J.; JAKOBY, W. B. Glutathione S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. **The Journal of biological chemistry**, v. 249, n. 22, p. 7130–7139, 1974.
- HALLIWELL, B., GUTTERIDGE, JMC. **Free Radicals in Biology and Medicine**. 5 ed. 2006.
- HARRABI B, ATHMOUNI K, HAMDAOUI L, BEN MAHMOUD L, HAKIM A, EL FEKI A, ZEGHAL K, GHOZZI H. Polysaccharides extraction from *Opuntia stricta* and their protective effect against HepG2 cell death and hypolipidaemic effects on hyperlipidaemia rats induced by high-fat diet. **Arch Physiol Biochem**. 2017 Oct;123(4):225-237. doi: 10.1080/13813455.2017.1307413.

HWANG SH, KANG I-J, LIM SS. Antidiabetic Effect of Fresh Nopal (*Opuntia ficus-indica*) in Low-Dose Streptozotocin-Induced Diabetic Rats Fed a High-Fat Diet. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine : eCAM**. 2017;2017:4380721. doi:10.1155/2017/4380721.

KHAN K, et al. Single-molecule DNA analysis reveals that yeast Hop1 protein promotes DNA folding and synapsis: implications for condensation of meiotic chromosomes. **ACS Nano**, 2012, 6(12):10658-66

LEO, M, BRUZUAL DE ABREU, M. PAWLOWSKA, AM., CIONI, L., BRACA, M. Profiling the chemical content of *Opuntia ficus indica* flowers by HPLC-P-DA-ESI-MS and GC/EIMS analyses. **Phytochemistry Letters** 3 (1), p48-52. 2010.

LEUENBERGER, B. Interpretation and tipification of cactus *ficus-indica* L. and *Opuntia ficus indica* (L.) Miller (Cactaceae). **Taxon.**, 1991.

MARKLUND, S.; MARKLUND, G. Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. **European Journal of Biochemistry / FEBS**, v. 47, n. 3, p. 469–474, 1974.

MARQUES, R, MARREIRO, D.N. Metabolic and functional aspects of zinc in Down syndrome. **Rev. Nutr., Campinas**, 19(4):501-510, jul./ago., 2006.

MOSMANN, T. Rapid Colorimetric Assay for Cellular Growth and Survival: Application to Proliferation and Cytotoxicity Assays. **J. Immunol. Methods**. 65, 55-63, 1983.

NATARAJAN, A.T. Chromosome aberration: past, present and future. **Mutation Research**, v.504, n.6, p. 3-16, 2002.

OECD, ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT. Test No. 487: **In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Test**. Disponível em: < [http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-487-in-vitromammalian-cellmicronucleus-test\\_9789264224438-en](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-487-in-vitromammalian-cellmicronucleus-test_9789264224438-en)>. Acesso em 28/11/2017.

OLIVE, P. L.; WLODEK, D.; DURAND, R. E.; BANFITH, J. P. Factors influencing DNA migration from individual cells subjected to gel electrophoresis. **Exptl. Cell Res.**, v. 198, p. 259-260, 1992.

PATEL, C., GARREC, J., DUPONT, C., AND DUMONT, E. What singles out the G[8-5]C intrastrand DNA cross-link? Mechanistic structural insights from quantum mechanics/molecular mechanics simulations. **Biochemistry** 52, 425–431. 2013. doi: 10.1021/bi301198h.

SILVA, A.L.L.; ARAUJO, M.G.S.; BASTOS, M.L.A.; BERNARDO, T.H.L.; OLIVEIRA, J.F.S.; SILVA-JUNIOR, E.F.; SANTOS-JUNIOR, P.F.S.; ARAUJO, M.V.; ALEXANDRE-MOREIRA, M.S.; ARAÚJO-JÚNIOR, J.X.; VERISSIMO, R.C.S.S. Avaliação da atividade antibacteriana, citotóxica e antioxidante da espécie vegetal *Opuntia cochenillifera* (L.) Mill. **Rev. Bras. Pl. Med.**, Campinas, v.18, n.1, supl. I, p.307-315, 2016. DOI 10.1590/1983-084X/15\_145.

SINGH N. P., MCCOY M. T., TICE R. R., SCHNEIDER E. L. A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells. **Exp. Cell. Res.** 1988 175 184–191 10.1016/0014-4827(88)90265-0.

SOUZA, P. H. M.; SOUZA NETO, M. H.; MAIA, G. A. Componentes funcionais nos alimentos. **Boletim da SBCTA**. v. 37, n. 2, p. 127-135, 2003.

STINTZING FC, CARLE R. Cactus stems (*Opuntia spp.*): a review on their chemistry, technology, and uses. **Mol Nutr Food Res.** 2005 Feb;49 (2):175-94.

TAKAHASHI, T. et al., Isolation and characterization of sake yeast mutants deficient in gamma-aminobutyric acid utilization in sake brewing. **J. Biosci. Bioeng** 97 (6): 412-8. 2004.

TESORIERE L, FAZZARI M, ALLEGRA M, et al. Biothiols, taurine, and lipid-soluble antioxidants in the edible pulp of sicilian cactus pear (*Opuntia ficus indica*) fruits and changes of bioactive juice components upon industrial processing. **J Agric Food Chem.** 2005; 53(20):7851-5.



TICE RR, AGURELL E, ANDERSON D, BURLINSON B, HARTMANN A, KOBAYASHI H, MIYAMAE Y, ROJAS E, RYU JC, SASAKI YF. Single cell gel/ Comet assay: Guidelines for in vitro and in vivo. **Environ. Mol. Mutagen.** 2000; v.35: p. 206- 221.

WOLFRAM, RM, KRITZ, H, ETHIMIOU, Y, STOMATOPOULOS, J, SINZINGER, H. Effect of pear (*Opuntia robusta*) on glucose and lipidic metabolism in nondiabetics with hyperlipidemia: a pilot study. **Wien Klin Wochenschr**, 114, 840-846.

WORLD HUMAN ORGANIZATION. **Guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues.** Geneva; 2007.

YOO, H. et al. Anti-inflammatory effects of rutin on HMGB1-induced inflammatory responses in vitro and in vivo. **Inflammation Research**, v. 63, p. 197-206, 2014.

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A constante busca da população por alimentos funcionais demandam intensas pesquisas de desenvolvimento de nutracêuticos.

A amostra de CactiNea™ avaliada neste estudo apresentou-se dentro dos parâmetros pré-estabelecidos de qualidade, preconizados pela Farmacopeia Brasileira (2010). Os ensaios de atividade antimicrobiana demonstraram o potencial antimicrobiótico deste nutracêutico e os testes de atividades antioxidantes (DPPH e viabilidade celular realizados com a levedura *Saccharomyces cerevisiae*) confirmaram essa ação do composto estudado

O *screening* fitoquímico comprovou a presença de flavonoides, taninos e saponinas e permitiu a quantificar os níveis de polifenóis e betalaínas. A presença destes pigmentos vem sendo correlacionada com atividades terapêuticas, o que permitiu, que o presente estudo correlacionasse a presença de betalaínas com o efeito antiproliferativo da Cacti-Nea™, o qual deve ser mais estudado com o intuito de verificar as vias celulares envolvidas e se há ou não especificidade celular para este efeito.

Os ensaios com o organismo teste *A. cepa* indicaram a diminuição do índice mitótico, e potencial genotóxico para todas as concentrações avaliadas, ao avaliar o dano fixado nas células F1, somente a concentração 0,002 g/mL, demonstrou potencial mutagênico. Infere-se que este sistema teste é um ótimo bioindicador para ser usado como um primeiro *screening* de citotoxicidade, genotoxicidade e mutagenicidade de nutracêuticos devido ao seu baixo custo, confiabilidade e concordância com outros testes. Este teste também pode ser correlacionado com estudos de prevenção de danos na saúde humana e servir de alerta quanto a riscos potenciais decorrentes de consumo irracional de produtos naturais e inferir sobre a segurança de utilização desses produtos.

Os ensaios conduzidos com a linhagem celular HepG2 mostraram que a Cacti-Nea™ não apresenta efeitos genotóxicos, mutagênicos, além de não alterar o sistema antioxidante celular. A diferença entre os resultados dos ensaios genotóxicos e mutagênicos entre os organismos testes avaliados (*A. cepa* e HepG2), podem sugerir que as enzimas metabolizadoras constantes na HepG2 diminuem o potencial genotóxico e mutagênico do composto.

Os estudos realizados com a Cacti-Nea™ evidenciaram potenciais terapêuticos para este nutracêutico, indicando que ele pode ser utilizado tanto na reversão de processo de alta proliferação celular (como tumores benígnos e malignos), quanto como agente antimicrobiano e antioxidante. Contudo, para a comprovação destas ações, há necessidade de realização de mais estudos com esse nutracêutico, tanto em testes *in vivo* como *in vitro*, pois há evidências também que esse produto altera os níveis de uma importante enzima envolvida na metabolização de xenobiontes (GST).

## 9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBANO C, NEGRO C, TOMMASI N, *et al.* Betalains, phenols and antioxidant capacity in cactus pear [*Opuntia ficus-indica* (L.) Mill.] fruits from *Apulia* (South Italy) genotypes. **Antioxidants** (Basel).;4(2):269-80, 2015.
- ALÍA, M; MATEOS, R; RAMOS, S; LECUMBERRI, E; BRAVO, L; GOYA, L. Influence of Quercetin and Rutin on Growth and Antioxidant Defense System of a Human Hepatoma Cell Line (Hepg2). **Eur J Nutr** 2006. 45:19-28, 2006.
- ALLAMEH, A.; VANSOUN, E. Y.; ZARGHI, A. Role of glutathione conjugation in protection of weanling rat liver against acetaminophen-induced hepatotoxicity. **Mechanisms of ageing and development**, v. 95, n. 1-2, p. 71–79, 1997.
- ALMEIDA, P. M.; Potencial **Genotóxico do Extrato Foliar e do Látex de Pinhão Roxo (*Jatropha gossypifolia* L.)**. Universidade Federal de Pernambuco. 2014.
- ALVARENGA, EC; CAIRES, A; LADEIRA, LO; GAMERO, EJP; ANDRADE, LM; PAZ, MTL; LEITE, MF. Potenciais alvos terapêuticos contra o câncer. **Ciência e Cultura**, 66(1), 43-48. 2014.
- ALVES, M. S. M.; MENDES, P. C.; VIEIRA, J. G. de POZELA, E. F.; BARBOSA, W. L. R.; SILVA JÚNIOR, J. O. C. Análise farmacognóstica das folhas de *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) B. Verlt., *Bignoniaceae*. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, v. 20, n. 2, p. 215 - 221, 2010.
- AMERICAN DIETETIC ASSOCIATION**. Position of the American Dietetic Association: dietary guidance for healthy children ages 2 to 11 years. *J Am Diet Assoc*. 2004; 104(4):660-77.
- AMES, BN. Dietary carcinogens and anticarcinogens: oxygen radicals and degenerative diseases. **Science**, v.221,.2,p. 1256-1264, 1983.
- ANDLAUER, W.; FÜRST, P. Nutraceuticals: a piece of history, present status and outlook. **Food Research International**. v. 35, p. 171-176, 2002.

ANJO, D F C. Alimentos funcionais em angiologia e cirurgia vascular. **J Vasc Br** 2004; Vol. 3, Nº2: 145-154.

ANUNCIATO, T. P. **Nutricosméticos**. Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto. Dissertação de Mestrado, 2011.

ARAI, S. Studies on functional foods in Japan – State of the art. **Biosci. Biotechnol. Biochem**, v.60, n.1, p.9-15, 1996.

ARAYA, H.; LUTZ, M.R. Alimentos funcionales y saludables. **Rev. Chil. Nutr.**, v.30, n.1, p.8-14, 2003.

ARRAES, A. I. O. M.; LONGHIN, S. R. Otimização de ensaio de toxicidade utilizando o bioindicador *Allium cepa* como organismo teste. **Enciclopédia Biosfera**, Centro Científico Conhecer – Goiânia. v.8, n.14, p. 1958-1972, 2012.

AUGUSTO, O. **Radicais Livres: Bons, maus e naturais**, Oficina de Textos: São Paulo, 2006.

BAGATINI MD, SILVA ACF, TEDESCO SB. Uso do sistema teste de *Allium cepa* como bioindicador de genotoxicidade de infusões de plantas medicinais. *Rev Bras Farmacogn* 17: 444-447. 2007.

BANDEIRA, M.F.C. & et al. **Jornal Brasileiro de Clínica Estética e Odontologia**, 3(17): 47, 1998.

BARBERA, G., INGLESE, P., PIMIENTA, E. **Agroecología, cultivo y uso del nopal**. Estudio FAO Producción y protección vegetal. p. 132, 225, 1999.

BARRY, V.C.; O'ROURKE, L. & TWOMEY, D. Antitubercular activity of diphenil ether and related compounds. **Nature** 160: 800. 1947.

BASSANI, V. L.; GONZÁLES, O. G.; PETROVICK, P. R.. Desenvolvimento Tecnológico de Produtos Fitoterápicos. **Revista Fitos Eletrônica**, [S.l.], v. 1, n. 01, p. 14-17, out. 2013.

BAUER, A.W.; KIRBY, W.M.M.; SHERRIS, J.C. & TRUCK, M. Antibiotic Susceptibility Testing by a Standardized Single Disk Method. **The American Journal of Clinical Pathology** 45(4): 493-496. 1966.

BENZIANE, A., BOUTEKRABT, A., TOUATI, M., BAKRIA, T., TOUATI, A, BEZINI, E. Phenotypic diversity of *Opuntia ficus indica* (L.) MILL. in the Algerian steppe. **South African Journal of Botany**. 109. 66-74. 2017. DOI 10.1016/j.sajb.2016.12.024.

BERRA, CM, MENCK, CFM. Estresse oxidativo, lesões no genoma e processos de sinalização no controle do ciclo celular. **Quim. Nova** 29 (6), 2006, 1340-1344.

BISSON, JF; DAUBIÉ, S; HIDALGO, S.; GUILLEMET, D; LINARÉS, E. Diuretic and antioxidant effects of Cacti-Nea®, a dehydrated water extract from prickly pear fruit, in rats. **Phytother. Res.** 24: 587–594, 2010.

BONASSI, S; EL-ZEIN, R; BOLOGNESI, C; FENECH, M. Micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes and cancer risk: evidence from human studies. **Mutagenesis**, v. 26, n. 1, p. 93-100, 2011.

BONFILIO, R.; et al. Farmácia magistral: sua importância e seu perfil de qualidade. **Rev. Bai. Sau. Púb.**, v.34, n.3, p. 653-654, 2010.

BRASIL. **Portaria nº 15**, de 30 de abril de 1999. Institui junto à Câmara Técnica de Alimentos a Comissão de Assessoramento Tecnocientífico em Alimentos Funcionais e Novos Alimentos, com a incumbência de prestar consultoria e assessoramento em matéria relacionada a alimentos funcionais e novos alimentos, segurança de consumo e alegação de função em rótulos, submetidos por lei ao regime de vigilância sanitária. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, 03 maio.1999. Disponível em: Acesso em: 24 mar. 2018. 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução n. 16**, de 30 de abril de 1999. Aprova o Regulamento Técnico de Procedimentos para Registro de Alimentos e ou Novos Ingredientes. Brasília, 1999a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução n. 231**, de 03 de dezembro de 1999. Aprova o Regulamento Técnico que Estabelece as

Diretrizes Básicas para Análise e Comprovação de Propriedades Funcionais e ou de Saúde Alegadas em Rotulagem de Alimentos. Brasília, 1999b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução-RDC ANVISA nº 2**, DE 7 de janeiro de 2002. Aprova o Regulamento Técnico de Substâncias Bioativas e Probióticos Isolados com Alegação de Propriedades Funcional e ou de Saúde, e dá outras providências. Brasília, 2002.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, **Resolução nº 14**, de 31 de março de 2010. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília; 2010.

BÜCKER A, CARVALHO W AND ALVES-GOMES JÁ. Avaliação of mutagenicity and genotoxicity in *Eigenmannia virescens* (Teleostei, Gymnotiformes) exposed to benzene. **Acta Amaz.** 2006, 36:357-364.

BUEGE, J.A.; AUST, S.D. Microsomal lipid peroxidation. **Methods and Enzymology**, v. 52, p. 302-310, 1978.

BUENO, A. C.; PIOVEZAN, M.; Bioensaio toxicológico utilizando *Artemia salina*: fatores envolvidos em sua eficácia. Instituto Federal de Santa Catarina. 2015. Disponível em: <<http://docente.ifsc.edu.br/michael.nunes/MaterialDidatico/Analises%20Quimicas/TCC%20II/TCC%202015%202/Ariele.pdf>> Acesso em: 15 dez. 2016.

BUNCHORNTAVAKUL, C, REDDY, R, Acetaminophen-related hepatotoxicity. **Clinical Liver Diseases**, 17 (4), 2013, 587-607.

BUTERA, D.; TESORIERE, L.; DI GAUDIO, F.; BONGIORNO, A.; ALLEGRA, M.; PINTAUDI, A.M.; KOHEN, R.; LIVREA, M.A. Antioxidant Activities of Sicilian Prickly Pear (*Opuntia ficus indica*) Fruit Extracts and Reducing Properties of Its Betalains: Betanin and Indicaxanthin. **J. Agric. Food Chem.** 2002, 50, 6895–6901.

CAI, Y; SUN, M.; SCHLIEMANN, W; CORKE, H. Chemical Stability and Colorant Properties of Betaxanthin Pigments from *Celosia argentea*. **Journal of agricultural and food chemistry**. 2001. 49: 4429-35. 10.1021/jf0104735.

- CAZARIN, K C C; CORRÊA, C L; ZAMBRONEL, F A D. **Redução, refinamento e substituição do uso de animais em estudos toxicológicos: uma abordagem atual**, 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v40n3/04.pdf>. Acesso em: 1 de julho de 2016.
- CHAUHAN LKS, SAXENA PN, GUPTA SK. Cytogenetic effects of cypermethrin and fenvalerate on the root meristem cells of *Allium cepa*. **Environ Exp Bot** 42: 181-189. 1999.
- CHAVEZ-SANTOSCOY R., GUTIERREZ-URIBE J., SERNA-SALDÍVAR S. Phenolic composition, antioxidant capacity and in vitro cancer cell cytotoxicity of nine prickly pear (*Opuntia* spp.) juices. **Plant Foods Hum. Nutr.** (Formerly Qualitas Plantarum), 64 (2), 2009, pp. 146-152
- CHIACCHIO, F.P.B. et al. Palma forrageira: uma oportunidade econômica ainda desperdiçada para o semi-árido baiano. **Bahia Agrícola**, v.7, n.3, p.39-49, 2006.
- COLLA, L.M., MORAES, F.P. Alimentos funcionais e nutracêuticos: definições, legislação e benefícios à saúde. **Rev eletron farm.** vol 3 (2), 99-112, 2006.
- COLLINS, A. R.; OSCOZ, A. A.; BRUNBORG, G.; GAIVÃO, I.; GIOVANELLI, L.; KRUSZEWSKI, M.; SMITH, C. C.; STETINA, R. The comet assay: topical issues. **Mutagenesis**, v. 23, p. 143–151, 2008
- CORREIA, D. S.; SIQUEIRA, E. A.; ARAÚJO, S. S.; SILVA, C. M. A.; SILVA, M. V.; BRASILEIRO-VIDAL, A. C.; **Avaliação do potencial tóxico, citotóxico e genotóxico do extrato foliar de *Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan por meio o sistema teste *Allium cepa* L.** UFPE, Recife, PE. 2014. Disponível em: <file:///C:/Documents%20and%20Settings/Geral/Meus%20documentos/Downloads/25 49-7333-1-PB.pdf > Acesso em: 20 mar. 2016
- COSTA, N. M. B.; ROSA, C. O. B. Compostos bioativos e efeitos fisiológicos/orgânicos. Editora Rubio Ltda, Rio de Janeiro, 2ª. edição, 2016. 480p.



COUTO RO, VALGAS AB, BARA, MTF, PAULA JR. Caracterização físico-química do pó das folhas de *Eugenia dysenterica* DC. (Myrtaceae). **Rev Eletronica Farm.** 2009;6(3):59-69

CRUZAT, VF, ROGERO, MM, BORGES, MC, TIRAPEGUI, J. Aspectos atuais sobre estresse oxidativo, exercícios físicos e suplementação. **Rev Bras Med Esporte** 13, 2007, set/out.

CUNHA, AP; SILVA, AP; ROQUE, OR. **Plantas e Produtos Vegetais em Fitoterapia.** Lisboa: Calouste Gulbenkian. 2003.

CURTI, V; DI LORENZO, A; DACREMA, M; XIAO, J; NABANI, SM; DAGLIA, M. In vitro polyphenol effects on apoptosis: an update of literature data. **J Sem Cancer** [on line]. 2017. DOI:<http://dx.doi.org/10.1016/j.semancer.2017.08.005>.

DALVI SM, PATIL VW, RAMRAJE NN, PHADTARE JM, GUJARATHI SU. Nitric oxide, carbonyl protein, lipid peroxidation and correlation between antioxidant vitamins in different categories of pulmonary and extra pulmonary tuberculosis. **Malays. J. Med. Sci.**, 20 (2013) 21–30.

DAVID, JM, DAVID, JP, BARREIRO ALBS. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. **Quim. Nova** 9 (1), 2006. 113-123.

DELARMELINA, JM, BATITUCCI, CMCP, GONÇALVES, JLO. Efeitos citotóxico, genotóxico e mutagênico da tintura de *Matricaria chamomilla* L. in vivo. **Rev Cub de plan med**, 17 (2): 149-159. 2012.

DENG, J; CHENG, W; YANG, G. A novel antioxidant activity index (AAU) for natural products using the DPPH assay., **Food Chemistry** v. 125, n. 4, p. 1430-1435, 2011. ISSN 0308-8146.

DE ALMEIDA, J X, DE MELO E MEDEIROS, F P, MARQUES DE MELO, A J, CAVALCANTI DA SILVA, J, PIRES DANTAS, J, Avaliação do efeito mutagênico da palma forrageira (*Opuntia ficus-indica* Mill) através do Teste de Micronúcleos em medula óssea de ratos (*Rattus norvegicus*, linhagem Wistar) in vivo. **Rev de Biol e Ciên da Terra** [en linea] 2005, 5.

- DE-SOUZA MM, GARBELOTO M, DENEZ K, EGER-MANGRICH I. Avaliação dos efeitos centrais dos florais de Bach em camundongos através de modelos farmacológicos específicos. **Rev. Bras. Farmacogn** 16: 365-371. 2006.
- DHAWAN A, BAJPAYEE M, PARMAR D. Comet assay: a reliable tool for the assessment of DNA damage in different models. **Cell Biol Toxicol**. 2009;25:5–32.
- DIPASQUALE, L. C.; HAYES, A. W. **Acute toxicity and eye irritancy**. In: HAYES, A. W. Principles and methods of toxicology. 4.ed. London: Taylor & Francis, 2001. cap. 18, p. 853-916.
- DUSINSKA M., COLLINS A. R. The comet assay in human biomonitoring: gene-environment interactions. **Mutagenesis**. 2008 23 191–205 10.1093/mutage/gen007
- EL KOSSORI RL, VILLAUME C, EL BOUSTANI E, ET AL. Composition of pulp, skin and seeds of prickly pears fruit (*Opuntia ficus indica* sp.). **Plant Foods Hum Nutr**. 1998; 52(3):263-70.
- ELGORASHI EE, TAYLOR JLS, MAES A, VAN STADEN J, DE KIMPE N, VERSCHAEVE L. Screening of medicinal plants used in South African traditional medicine for genotoxic effects. **Toxicol Lett** 2003;143:195-207.
- ELLMAN, G. L. **Tissue sulfhydryl groups**. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 82, n. 1, p. 70–77, 1959.
- EL-MOSTAFA, K.; EL-KHARRASSI, Y.; BADREDDINE, A.; ANDREOLETTI, P.; VAMECQ, J.; EL-KEBBAJ, M.S.; LATRUFFE, G.; NASSER, B.; CHERKAOUI-MALKI, M. Nopal Cactus (*Opuntia ficus-indica*) as a Source of Bioactive Compounds for Nutrition, Health and Disease, **Molecules**, Basel, v. 19, n. 9, p. 14879-14901, 2014. doi:10.3390/molecules190914879.
- EL-RAZEK, ABD; EL-METWALLY, FH; SHEHAB, M; HASSAN, GMG; AHMAD, AA; ZEENAT, W; AHMAD, F; ANSARI, M. Medicinal plants as potent diuretic: A review. **Int J Adv Pharm Med Bioallied Sci**. 2017; 2017:122.

ENNOURI, M., FETOUI, H., BOURRET, E., ZEGHAL, N., ATTIA, H. Evaluation of some biological parameters of *Opuntia ficus indica*. **Bioresource Technology**, 97 (12), 2006, p. 1382-1386.

ERNEST, E. **Heavy metals in traditional Indian remedies**. Eur. J. Clin. Pharmacol, v. 57, p. 891-896, 2002.

FAIRBAIRN, D., W.; OLIVE, P., L.; O'NEILL, K., L. The comet assay: A comprehensive review. **Mutation Research**, 1995. 339(1): 37-59.

FALKENBERG; M.B.; SANTOS, R.I.; SIMÕES, C.M.O. Introdução à análise fitoquímica. In: SIMÕES et al (org). **Farmacognosia da Planta ao Medicamento**, 6ed., Editora da UFSC, UFRGS Editora, 1104 p. 2007.

FALLER, A; FIALHO, E. Polyphenol content and antioxidant capacity in organic and conventional plant foods. **Journal of Food Composition and Analysis**. 2010. 23:561–568.

**FARMACOPEIA BRASILEIRA**. 4ª ed. Parte 1-2. São Paulo: Atheneu Editora; 1988-2000.

FENECH, M. The in vitro micronucleus technique. **Mutat. Res.**, v. 455, p. 81–95, 2000.

FENECH, M., KIRSCH-VOLDERS, M., NATARAJAN, A. T., SURRALLES, J., CROTT, J. W., PARRY, J. Molecular mechanisms of micronucleus, nucleoplasmic bridge and nuclear bud formation in mammalian and human cells. **Mutagenesis**. 2011, 26, 125–132. doi: 10.1093/mutage/geq052

FENECH, M; CROTT, J; TURNER, J; BROWN, S. Apoptosis, cytostasis and DNA damage in human lymphocytes measured simultaneously within the cytokinesis-block micronucleus assay: description of the method and results for hydrogen peroxide. **Mutagenesis**, v. 14, p. 605-612, 1999.

FERNANDES, T. C. C., MAZZEO, D. E. C., MARIN-MORALES, M. A. Mechanism of micronuclei formation in polyploidized cells of *Allium cepa* exposed to trifluralin herbicide. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, 88: 252–259, 2008.

FERNANDES, T. C. C.; MAZZEO, D. E. C.; MARIN-MORALES, M. A. Origin of nuclear and chromosomal alterations derived from the action of an aneugenic agent—Trifluralin herbicide. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 72:1680–1686, 2009.

FERREIRA, A. G.; ÁQUILA, M. E. A. Alelopatia: uma área emergente da ecofisiologia. **Rev. Bras. Fisiol. Veg.**, v. 12, p. 175-204, 2000. (Edição Especial).

FERREIRA, ALA, MATSUBARA, LS. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **Rev. Assoc. Med. Bras** 43 (1), 1997, 61-8.

FERREIRA, V F. PINTO, A C. A fitoterapia no mundo atual. **Quím. Nova**. 2010, vol.33, n.9, pp. 1829-1829.

FIRMO, W. da C. A. MENEZES, V DE.J.M.; PASSOS, C.E de .C.; DIAS,C.N.; ALVES,L.P.L.; DIAS, I.C.L.; NETO, M.S.; OLEA, R.S.G.; Contexto Histórico, Uso Popular e Concepção Científica sobre Plantas Medicinais. **Cadernos de Pesquisas (UFMA)**. São Luís, v. 18, n. especial, dez. 2011.

FISKESJÖ, G. The *Allium* test as a standard in environmental monitoring. **Hereditas**, vol. 102, no. 1, p. 99-112. PMID:3988545. 1985.

FLORES, M; YAMAGUCHI, M.U. Teste do micronúcleo: uma triagem para avaliação genotóxica. **Revista Saúde e Pesquisa**, v. 1, n. 3, p. 337-340, 2008.

**FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS**. Cactus (*Opuntia spp.*) as forage. Rome: FAO. 2001. (Plant Production and Protection Paper/FAO; 169).

FRAME - FUND FOR THE REPLACEMENT OF ANIMALS IN MEDICAL EXPERIMENTS. **Indian Journal of Pharmacology**, 34: 64-65, , 2002.

<http://medind.nic.in/ibi/t02/i1/ibit02i1p64.pdf>. Acesso em 12/07/2018.

FREY BN, ANDREAZZA AC, KUNZ M, GOMES FA, QUEVEDO J, SALVADOR M, GONCALVES CA, KAPCZINSKI F, Increased oxidative stress and DNA damage in bipolar disorder: a twin-case report. **Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry**, 31 (2007) 283-285.

- FRIDOVICK I, Oxygen toxicity: a radical explanation. **J Exp Biol** 201, 1998, 1203-1209.
- GADANO, A.; GURNI, A.; LÓPEZ, P.; FERRARO, G.; CARBALLO, M. In vitro genotoxic evaluation of the medicinal plant *Chenopodium am brosioides* L. **Journal of Ethnopharmacology**. v.81, n.1, p.11-16, 2002.
- GALATI EM, MONDELLO MR, GIUFFRIDA D, DUGO G, MICELI N, PERGOLIZZI S, TAVIANO, MF. Chemical characterization and biological effects of Sicilian *Opuntia ficus indica* (L.) Mill. fruit juice: antioxidant and antiulcerogenic activity. **J Agric Food Chem** 51:4903–4908. 2003.
- GALATI, E. M.; MONFORTE, M. T.; TRIPODO, M. M.; D'ÁQUINO, A.; MONDELLO, M. R. Antiulcer activity of *Opuntia ficus indica* (L.) Mill. (Cactaceae): ultrastructural study. **Journal of Ethnopharmacology**, 83 (3), p. 229-233. 2001.
- GALATI, E.M., MONFORTE, M.T., TRIPODO, M.M., MONDELLO, M.R. Antiulcer activity on *Opuntia ficus indica* (l) Mill. (Cactaceae): ultrastructural study. **Journal of Ethnopharmacology**, 83 (3), p 229-233. 2005.
- GALEMBECK, E.; SANTORO, C. E.; ; KIMURA, E. K.; TAMASHIRO, J. Y.; GUERREIRO S. M. **Laminário virtual: Células vegetais**. Projeto Embrião - Universidade Estadual de Campinas. 2010. Disponível em: < <http://mecdb3.c3sl.ufpr.br:8080/xmlui/handle/123456789/17493> > Acesso em: 20 mar. 2016.
- GALENA. **Cacti-Nea™**: Nutracêutico do fruto de *Opuntia ficus-indica* com ação diurética e antioxidante. Boletim Técnico. 2006.
- GAUTHIER, C. The institutional animal care committee: keystone of international harmonization. **AATEX**, v. 14, p. 157-161, 2007. Special Issue.
- GAUTHIER, C.; GRIFFIN, G. Using animals in research, testing and teaching. **Rev. sci. tech.Off. int. Epiz**, v. 24, n. 2, p. 735-745, 2005.

GENTILE, C.; TESORIERE, L.; ALLEGRA, M.; LIVREA, M. A.; D'ALESSIO, P. Antioxidant betalains from cactus pear (*Opuntia ficus-indica*) inhibit endothelial ICAM-1 expression. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.1028, p.481-486, 2004.

GLASL, H. Zur Photometric in der Drogenstandardisierung- 3. Gehaltsbestimmung von Gerbstoffdrogen. **Deutsche Apotheker Zeitung**, v. 123, p. 1979-1987, 1983.

GONTIJO, A. M. M. C.; TICE, R. **Teste do cometa para a detecção de dano no DNA e reparo em células individualizadas**. In: RIBEIRO, L. R.; SALVADORI, D. M. F.;

GONZALEZ, FJ, JARABO, SMM. La chumbera como cultivo de zonas áridas. Madrid. Hojas Divulgadoras. n.90, p. 24, 1990.

GONZÁLEZ-PONCE, HAG, RINCÓN-SÁNCHEZ, AR, JARAMILLO-JUÁREZ, F, MOSHAGE, H. Natural Dietary Pigments: Potential Mediators against Hepatic Damage Induced by Over-The-Counter Non-Steroidal Anti-Inflammatory and Analgesic Drugs. **Nutrients** 2018, 10, 117; doi:10.3390/nu10020117.

GUNASEKARANA, V; RAJ, G.V; CHAND, P. A comprehensive review on clinical applications of comet assay. **J Clin Diagn Res**, v. 9, n. 3, p. GE01-5, 2015.

GUSTAVINO B., BUSCHINI A., MONFRINOTTI M., RIZZONI M., TANCIONI L., POLI P., ROSSI C. Modulating effects of humic acids on genotoxicity induced by water disinfectants in *Cyprinus carpio*. **Mutat Res.** 2005;587:103-113.

HABIG, W. H.; PABST, M. J.; JAKOBY, W. B. Glutathione S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. **The Journal of biological chemistry**, v. 249, n. 22, p. 7130–7139, 1974.

HALLIWELL B, GUTTERIDGE JMC. **Free radicals in biology and medicine**. 4th ed. Oxford: University Press, 2007.

HALLIWELL, B., GUTTERIDGE, JMC. **Free Radicals in Biology and Medicine**. 5 ed. 2006.

HARBORNE, J.B.; WILLIAMS, C.A. Advances in flavonoid research since 1992.

**Phytochemistry**. v. 52, p. 481-504, 2000.

HARBORNE, JB. **Phytochemical methods: a guide to modern techniques of plant analysis**. 2nd ed. London: Chapman and Hill, 288 p. 1998.

HARRABI B, ATHMOUNI K, HAMDAOUI L, BEN MAHMOUD L, HAKIM A, EL FEKI A, ZEGHAL K, GHOZZI H. Polysaccharides extraction from *Opuntia stricta* and their protective effect against HepG2 cell death and hypolipidaemic effects on hyperlipidaemia rats induced by high-fat diet. **Arch Physiol Biochem**. 2017 Oct;123(4):225-237. doi: 10.1080/13813455.2017.1307413.

HASLER, C.M. Functional Foods: their role in disease prevention and health promotion. **Food Technol.**, v.52, n.11, p.63-70, 2002.

HASLER, C. M.; BLOCH, A.S. ; THOMSON, C.A.; ENRIONE, E.; MANNING, C. Position of the American Dietetic Association: Functional Foods. **Journal of the American Dietetic Association**, 104(5): 814-826, 2004.

HEDDLE, J. A. A rapid in vitro test for chromosomal damage. **Mutat. Res.**, 1973, 18: 187-190.

HENRIQUES, J. A. P.; DAFREÉ, A. L.; PICADA, J. N.; MARIS, A. F.; SALVADOR, M. **Espécies Reativas de Oxigênio e Avaliação de Antioxidantes em Sistemas Biológicos**. In: Biotecnologia na Agricultura e na Agropecuária; Luciana Serafini, Neiva Barros e João Lúcio Azevedo (Ed.) Agropecuária, Instituto de Biotecnologia de Caxias do Sul. 2001.

HISTER, C. A. L.; Genotoxicidade, citotoxicidade, compostos fenólicos e viabilidade polínica de *Psidium cattleianum* Sabine (MYRTACEAE). Universidade Federal de Santa Maria. 2015. Disponível em: Acesso em: 20 abr. 2016.

HUNGENHOLTZ, J.; SMID, E. J. Nutraceutical production with food-grade microorganisms. **Current Opinion in Biotechnology**. v. 13, p. 497-507, 2002.

- HWANG SH, KANG I-J, LIM SS. Antidiabetic Effect of Fresh Nopal (*Opuntia ficus-indica*) in Low-Dose Streptozotocin-Induced Diabetic Rats Fed a High-Fat Diet. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine : eCAM**. 2017;2017:4380721. doi:10.1155/2017/4380721.
- ISHURD O, ZGHEEL F, ELGHAZOUN M, ELMABRUK M, KERMAGI A, KENNEDY JF, KNILL CJ. A novel (1 - 4)- $\alpha$ -D-glucan isolated from the fruits of *Opuntia ficus indica* (L.) Miller. **Carbohydr Polym** 82:848–853. 2010.
- IVANOVA D. G., YANKOVA T. M. The free radical theory of aging in search of a strategy for increasing life span. **Folia Med (Plovdiv)**, 55(1): 33-41, 2013.
- JAESCHKE, H, BAJT, ML, Mechanisms of acetaminophen hepatotoxicity. **Comprehensive Toxicology**, 9, 2010, 457-473.
- KAMMANN, U.; BUNKE, M.; STEINHART, H. (2001). A permanent fish cell line (EPC) for genotoxicity testing of marine sediments with the comet assay. **Mutation Research**, Amsterdam. v. 498, p. 61-77, 2001.
- KANG, S. H.; et al.Recent Advances in In Vivo Genotoxicity Testing: Prediction of Carcinogenic Potential Using Comet and Micronucleus Assay in Animal Models. **Journal of Cancer Prevention**. v.18, n. 4, p. 277-288, 2013.
- KELLY, D. P. Cell biology: ageing theories unified. *Nature*, 470: 342–3, 2011.
- KHAN K, et al.Single-molecule DNA analysis reveals that yeast Hop1 protein promotes DNA folding and synapsis: implications for condensation of meiotic chromosomes. **ACS Nano**, 2012, 6(12):10658-66
- KIM, S. J.; RIM, K.T.; KANG, M. G.; KIM, J. K.; CHUNG, Y.; H. A Study of micronucleus induction with methyl formate and 2-methylbutane in bone marrow cells of male icr mice. **Safety and Health at Work**, v. 1, n. 1, 2015.
- KNASMÜLLER, S & MERSCH-SUNDERMANN, V & KEVEKORDES, S & DARROUDI, F & HUBER, WOLFGANG & HOELZL, C & BICHLER, J & MAJER, B.J.Use of human-



- derived liver cell lines for the detection of environmental and dietary genotoxicants; Current state of knowledge. **Toxicology**. 2004, 198. 315-28. 10.1016/j.tox.2004.02.008.
- KONEMAN EW, ALLEN SD, JANDA WN, SCHRECKENBERGER PC, WINN JR WC. **Antimicrobial susceptibility testing**. In: **Color atlas and text book of diagnostic microbiology**. 5.ed. Philadelphia- New York: Lippincott. 1997.
- KUNST, L.R.; GARCIA, M. V.; MACHADO, A. D.; BARBISAN, F.; SILVEIRA, A. F. Otacoustic emissions and biomarkers of oxidative stress in students of a tabacco-producing region. **CoDAS**. 26 (3): 322-329, 2014.
- KWAK, N.; JUKES, D. J. Functional foods. Part 1: the development of a regulatory concept. **Food Control**. v. 12, p. 99-107, 2001.
- LAGOUGE, M.; LARSSON, N.G. The role of mitochondrial DNA mutations and free radicals in disease and ageing. *J. Intern. Med.*, 273(6): 529–543, 2013 .
- LEE, R, STEINERT, S. Use of the Single Cell Gel Electrophoresis/Comet Assay for Detecting DNA Damage in Aquatic (Marine and Freshwater) Animals. **Mutation research**. 544. 43-64. 2003. DOI:10.1016/S1383-5742(03)00017-6.
- LEITE JPV. **Fitoterapia: bases científicas e tecnológicas**. São Paulo: Atheneu; 2009.
- LEME, D. M.; MARIN-MORALES, M. A. Allium cepa test in environmental monitoring: a review. *Mutation Res*, v. 682, p. 71-81, 2009.
- LENAZ, G, D'AURELIO, M, MERLO PICH, M, GENOVA, ML, VENTURA, B, BOVINA, C, FORMIGGINI, G, PARENTI CASTELLI G. Mitochondrial bioenergetics in aging *Biochim. Biophys. Acta*, 1459, 2000, 397-404.
- LEO, M, BRUZUAL DE ABREU, M. PAWLOWSKA, AM., CIONI, L., BRACA, M. Profiling the chemical content of *Opuntia ficus indica* flowers by HPLC-P-DA-ESI-MS and GC/EIMS analyses. **Phytochemistry Letters** 3 (1), p48-52. 2010.
- LEUENBERGER, B. Interpretation and tipification of cactus *ficus-indica* L. and *Opuntia ficus indica* (L.) Miller (Cactaceae). **Taxon.**, 1991.

LEWINSKA, A; WNUK,M; SLOTA, E; BARTOSZ, G. Total anti-oxidant capacity of cell culture media. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**.2007, 34, 781–786 doi: 10.1111/j.1440-1681.2007.04637.

LIS-BACHIN M, DEANS SG. Bioactivity of selected plant essential oils against *Listeria monocytogenes*. **J Appl Bacteriol** 82: 759-762. 1997.

MA, T-H.; XU, Z.; XU, C.; MCCONNELL, H.; RABAGO, E.V.; ARREOLA, G.A.; ZHANG, H. The improved *Allium/Vicia* root tip micronucleus assay for clastogenicity of environmental pollutants, **Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects**, Amsterdam, v. 334, n. 2, p. 185-195, 1995.

MAES M, KUBERA M, LEUNIS JC, BERK M, GEFFARD M, BOSMANS E. In depression, bacterial translocation may drive inflammatory responses, oxidative and nitrosative stress (O&NS), and autoimmune responses directed against O&NS-damaged neoepitopes. **Acta Psychiatr Scand**. May;127 (5), 2013, 344-54.

MAES M, KUBERA M, MIHAYLOVA I, GEFFARD M, GALECKI P, LEUNIS JC, BERK M. Increased autoimmune responses against auto-epitopes modified by oxidative and nitrosative damage in depression: implications for the pathways to chronic depression and neuroprogression **J. Affect. Disord.**, 149, 2013, 23-29.

MANGGE H, ALMER G, TRUSCHNIG-WILDERS M, SCHMIDT A, GASSER R, FUCHS D, Inflammation, adiponectin, obesity and cardiovascular risk. **Curr. Med. Chem.**, 17, 2010, 4511-4520.

MANGGE H, HUBMANN H, PILZ S, SCHAUENSTEIN K, RENNER W, MARZ W. Beyond cholesterol-inflammatory cytokines, the key mediators in atherosclerosis **Clin. Chem. Lab. Med.**, 42, 2004, 467-474

MARIANO-COSTA,DE, RACACCINI,AMC, SANTANA, AP. Antimicrobial activity of yerba mate (*Ilex paraguariensis*) extract against microorganisms isolated from chicken meat. **Cienc. anim. bras.**, Goiânia, v.18, 1-7, e-42254, 2017, DOI: 10.1590/1089-6891v18e-42254.

MARKLUND, S.; MARKLUND, G. Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. **European Journal of Biochemistry / FEBS**, v. 47, n. 3, p. 469–474, 1974.

MARQUES, A. C. P. R., & RIBEIRO, M. Nicotina. In R. Laranjeira (Org.), **Usuários de substâncias psicoativas: abordagem, diagnóstico e tratamento** (pp. 49-58). São Paulo: CREMESP/AMP. 2003.

MARQUES, E. K. (Org.). **Mutagênese Ambiental**. Canoas: Ulbra. p. 173-200, 2003.

MARQUES, R, MARREIRO, D.N. Metabolic and functional aspects of zinc in Down syndrome. **Rev. Nutr., Campinas**, 19(4):501-510, jul./ago., 2006.

MARTINS AB, SACRAMENTO LVS. **Análise microscópica e física para controle de qualidade primária de matéria prima vegetal pulverizada**. In: 16º Congresso de Iniciação Científica UNESP, Ilha Solteira, Brasil; 2004.

MATOS, F. J. A. **Introdução à Fitoquímica Experimental**. 2ed. Fortaleza: Edições UFC, 1997

MATSUMOTO ST, MANTOVANI MS, MALAGUTTI MIA, DIAS AL, FONSECA IC AND MARIN-MORALES MA. Genotoxicity and mutagenicity of water contaminated with tannery, as evaluated by the micronucleus test and comet assay using the fish *Oreochromis niloticus* and chromosome aberration in onion root-tips. **Genet Mol Biol**, 2006. 29:148-158.

MAURO, M.O.; PESARINI, J.R.; MARIN-MORALES, M.A.; MONREAL, M.T.F.D.; MONREAL, A.C.D.; MANTOVANI, M.S.; OLIVEIRA, R.J. Evaluation of the antimutagenic activity and mode of action of the fructooligosaccharide inulin in the meristematic cells of *Allium cepa* culture, **Genetics and Molecular Research**, Ribeirão Preto, v. 13, p. 4808-4819, 2014.

MAZZA, G. **Alimentos funcionales: aspectos bioquímicos y de procesado**, Zaragoza: Acribia, 457p, 2000.

- MELGAR,B; DIAS, MI; CIRIC, A; SOKOVIC, M; GARCIA-CASTELLO, EM; RODRIGUEZ-LOPEZ, AD; BARROS, L; FERREIRA, I. By-product recovery of *Opuntia* spp. peels: Betalainic and phenolic profiles and bioactive properties. **Industrial Crops & Products** 107: 353–359. 2017.
- MELLO JCP, PETROVICK PR. Quality control of *Baccharis trimera* (Less) DC (*Asteraceae*) hydroalcoholic extracts. **Acta Farm Bonaer.** 2000;19(3):211-5.
- MELLO, M.L.S.; VIDAL, B.C. A reação de Feulgen. **Ciência e Cultura** v.30, p.665-676, 1978.
- MENDES, A.S. Controle de qualidade em processo aplicado à manipulação magistral. **Revista Racine**, São Paulo, n. 57, p. 1-7, Jul/Ago. 2000.
- MICHELIN DC, FINATI SCG, SACRAMENTO LVS, VILEGAS W, SALGADO HRN. Controle de Qualidade da raiz de *Operculina macrocarpa* (Linn) Urb., *Convolvulaceae*. **Rev Bras Farmacogn.** 2010;20(1):18-22.
- MIGLIATO KF, MOREIRA RD, MELLO JCP, SACRAMENTO LVS, SALGADO HRN. Controle da qualidade do fruto de *Syzygium cumini* (L.) Skeels. **Rev Bras Farmacogn.** 2007;17(1):94- 101.
- MILLER W, ROSENBLOOM K, HARDISON RC, HOU M, TAYLOR J, RANEY B, BURHANS R, KING DC, BAERTSCH R, BLANKENBERG D, 28-way vertebrate alignment and conservation track in the UCSC Genome Browser. **Genome Res** 17: 1797–1808. 2007.
- MILNER, J.A. Molecular target for bioactive food components. **Journal of Nutrition**, 134 (9), 2492S-2498S. 2004.
- MOON, JK; SHIBAMOTO, T. Antioxidant Assays for Plant and Food Components. **J Agric Food Chem**, v. 57, n. 5, p. 1655-1666, 2009.
- MORAES, F. P.; COLLA, L. M. Alimentos funcionais e nutracêuticos: definições, legislação e benefícios à saúde. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 3, n. 2, p. 109-122, 2006.

- MORALES, M. M. Métodos alternativos à utilização de animais em pesquisa científica: mito ou realidade? **Ciência e Cultura**, v. 60, n. 2, p. 33-36, 2008.
- MOSMANN, T. Rapid Colorimetric Assay for Cellular Growth and Survival: Application to Proliferation and Cytotoxicity Assays. **J. Immunol. Methods**. 65, 55-63, 1983.
- MOYER, R.A. et al. Anthocyanins, phenolics, and Antioxidants capacity in diverse small fruits: *Vaccinium*, *Rubus*, and *Ribes*. **J Agric Food Chem**, v.50, p.519-525, 2002.
- NATARAJAN, A.T. Chromosome aberration: past, present and future. **Mutation Research**, v.504, n.6, p. 3-16, 2002.
- NATURDATA. **Biodiversidade on line**. 2016. Disponível em: <http://naturdata.com/taxa>. Acesso em: 05/01/2018.
- NEVES, C. S.; *Pfaffia glomerata* Spreng. Pedersen (Ginseng brasileiro): Citogenotoxicidade no ensaio de *Allium cepa* L. Universidade Federal de Juiz de Fora/ JF. 2013. Disponível em: < <https://repositorio.ufjf.br/jspui/handle/ufjf/988> > Acesso em: 15 dez. 2017.
- OBIRO, WC; ZHANG, T; JIANG, B. The nutraceutical role of the Phaseolus vulgaris alpha – amylase inhibitor. **J. Nutr.**, v. 100, n. 1, p. 1-12, 2008.
- OECD, ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT. Test No. 487: **In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Test**. Disponível em: < [http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-487-in-vitromammalian-cellmicronucleus-test\\_9789264224438-en](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-487-in-vitromammalian-cellmicronucleus-test_9789264224438-en)>. Acesso em 28/11/2017.
- OLIVE, P. L.; WLODEK, D.; DURAND, R. E.; BANFITH, J. P. Factors influencing DNA migration from individual cells subjected to gel electrophoresis. **Exptl. Cell Res.**, v. 198, p. 259-260, 1992.
- OLIVEIRA FP, LIMA EO, SIQUEIRA JÚNIOR JP, SOUZA EL, SANTOS BHC, BARRETO HM. Effectiveness of *Lippia sidoides* Cham. (*Verbenaceae*) essential oil in inhibiting the growth of *Staphylococcus aureus* strains isolated from clinical material. **Rev. Bras. Farmacogn** 16: 510-516. 2006b.

- OLIVEIRA RAG, LIMA EO, VIEIRA WL, FREIRE KRL, TRAJANO VN, LIMA, IO, SOUZA EL, TOLEDO MS, SILVA-FILHO RN. Estudo da interferência de óleos essenciais sobre a atividade de alguns antibióticos usados na clínica. **Rev. Bras. Farmacogn** 16: 77-82. 2006a.
- OLIVEIRA, FM, BARBOSA JUNIOR, F, JORDÃO JÚNIOR, AA, FOSS, NT, NAVARRO, AM, FRADE, MAC. Estresse oxidativo e micronutrientes na hanseníase. **Rev. Nutr** 28 (4), 2015, 349-357.
- OSTLING, O; JOHANSON, K.J. Microelectrophoretic Study of Radiation-Induced DNA Damages in Individual Mammalian Cells. **Biochemical and biophysical research communications**.1984, 123. 291-8. 10.1016/0006-291X(84)90411-X.
- PASTORE A, FEDERICI G, BERTINI E, PIEMONTE F. Analysis of glutathione: implication in redox and detoxification. **Clin Chim Acta**. 2003 Jul 1;333(1):19-39.
- PATEL, C., GARREC, J., DUPONT, C., AND DUMONT, E. What singles out the G[8-5]C intrastrand DNA cross-link? Mechanistic structural insights from quantum mechanics/molecular mechanics simulations. **Biochemistry** 52, 425–431. 2013. doi: 10.1021/bi301198h.
- PATEL, S. Reviewing the prospect of *Opuntia* pears as low cost functional foods. Reviews in **Environmental Science and Bio/Technology**. 2012. DOI:12. 10.1007/s11157-012-9295-6.
- PEREIRA, CD; MARTÍN-DIAZ, ML; CATHARINO, MG; CESAR, A; CHOUERI, RB; TANIGUCHI, S; ABESSA, DM; BÍCEGO, MC; VASCONCELLOS, MB; BAINY, AC; SOUSA, EC; DELVALLS, TS. Chronic contamination assessment integrating biomarkers responses in transplanted mussels-a seasonal monitoring. **Environment Toxicology**. Springer, São Paulo, v.27, n. 5, 257-67, 2012.
- PIMENTEL, B. M. V.; FRANCKI, M.; GOLLÜCKE, B. P. **Alimentos funcionais**: introdução as principais substâncias bioativas em alimentos. São Paulo: Editora Varela, 2005.
- PINHO, D. S.; STURBELLE, R. T.; ROTH, M. G. M.; GARCIAS, G. L.; Avaliação da atividade mutagênica da infusão de *Baccharis trimera* (Less.) DC. em teste de *Allium cepa*

e teste de aberrações cromossômicas em linfócitos humanos. **Rev Bras de Farmacog.** 2010.

PIRES, N. M. et al. Efeito do extrato aquoso de leucena sobre o desenvolvimento, índice mitótico e atividade da peroxidase em plântulas de milho. **Revista Brasileira de Fisiologia Vegetal**, Lavras (MG), v. 13, n. 1, p. 55- 65, s./m, 2001.

POLETTO, P. O.; DINIZ, A. P.; BERNARDON, B.; ZAN, R. A.; RAMOS, L. J.; MENEGUETTI, D. U. O.; **Análise da mutagenicidade do extrato hidrossolúvel de *Derris rariflora* (MART. EX BENTH. J. F. MACBR: FABACEAE), Timbó amazônico, através do teste de micronúcleo em *Allium cepa***. Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA/Ariquemes/RO. 2011. Disponível em: < <http://www.periodicos.unir.br/index.php/propesq/article/viewFile/402/433> > Acesso em: 15 dez. 2016.

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 *Chochospermum regium*. **Revista Eletrônica da Faculdade de CERES**. 2016.

RABELLO-GAY MN, RODRÍGUEZ MALR E MONTELEONE-NETO R (eds) **Mutagênese, Carcinogênese e Teratogênese: Métodos e Critérios de Avaliação**. Sociedade Brasileira de Genética, Ribeirão Preto, pp 83-90. 1991.

RAMADAN MF, MÖRSEL JT. Recovered lipids from prickly pear [*Opuntia ficus-indica* (L.) Mill] peel: A good source of polyunsaturated fatty acids, natural antioxidant vitamins and sterols. **Food Chem.** 2003; 83(3):447-56. [https://doi.org/10.1016/S0308-8146\(03\)00128-6](https://doi.org/10.1016/S0308-8146(03)00128-6)

RANK J, NIELSEN MH. *Allium cepa* anaphase-telophase root tip chromosome aberration assay on N-methyl-N-nitrosourea, maleic hydrazide, sodium azide and ethyl methane sulfonate. **Mutat Res.** 1997;390(1-2):121–127.

RANK, J, NIELSEN, M. A. Screening of toxicity and genotoxicity in wastewater by the use of the *Allium test*. **Hereditas**, 1994: 121, no. 3, p. 249-254.

- REIGOSA, M. J.; SÁNCHEZ-MOREIRAS, A.; GONZÁLEZ, L. Ecophysiological approach in allelopathy. **Critical Reviews in Plant Sciences**, v. 18, n. 5, p. 577-608, 1999.
- REININGHAUS EZ, ZELZER S, REININGHAUS B, LACKNER N, BIRNER A, BENGESSER SA, FELLENDORF FT, KAPFFHAMMER HP, MANGGE H. Oxidative stress in bipolar affective disorder. **Nervenarzt** Sep;85(9) (2014) 1099-107.
- RODRIGUES, F. C. M. P; LOPES, B. M. Potencial alelopático de *Mimosa caesalpiniiifolia* Benth sobre sementes de *Tabebuia alba* (Cham.) Sandw. **Floresta e Ambiente**, v. 8, n. 1, p. 130-136, 2001.
- ROGERO, S O, et al. Teste in vitro de citotoxicidade: estudo comparativo entre duas metodologias. **Mat. Res.** vol.6 no.3 São Carlos Apr./June 2003.
- ROSA JCF, FIEGENBAUM M, SOLEDAR AL, CLAUS MS, NUNES ADS, CARDOSO VV. Cytogenetic evaluation and the association with polymorphisms the CPY1A1 and NR1I3 genes in individuals exposed to BTEX. **Environ Monit Assess.** 2012; 185(7):5883-90.
- ROVER JÚNIOR, L, VELLASCO, AP, HÖEHR. Sistema antioxidante envolvendo o ciclo metabólico da glutatona associado a métodos eletroanalíticos na avaliação do estresse oxidativo. **Quim. Nova** 24 (1), 2001. 112-119.
- SABHARWAL, R; VERMA, P; SYED, M.A; SHARMA, T; SUBUDHI, S.K; MOHANTY, S. Emergence of micronuclei as a genomic biomarker. **Indian J Med Paediatr Oncol**, v. 36, n. 4, p. 212-218, 2015.
- SALIM N. ABDELWAHEB C, RABAH C, ET AL. Chemical composition of *Opuntia ficus-indica* (L.) fruit. **African. J. Biotechnol.** 2009; 8(8):1623-24.
- SALOMON, L. S. **Contaminação microbiológica de produtos farmacêuticos**. Tese (Especialização em Microbiologia) - Instituto de Ciências Biológicas Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais. 2009.48p.
- SANTOS, R X et al. Avaliação da qualidade de amostras comerciais de chás na cidade de Vitória da Conquista-Bahia. **Revista Fitos Eletrônica**, [S.l.], v. 12, n. 1, p. 8-17, abr. 2018. ISSN 2446-4775. Disponível em: <<http://www.revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista->



fitos/article/view/542>. Acesso em: 07 jun. 2018. doi:<http://dx.doi.org/10.5935/2446-4775.20180002>.

SBMCTA, Sociedade Brasileira de Mutagênese, Carcinogênese e Teratogênese Ambiental (2004) **Orientações Básicas de Execução de Testes de Mutagenicidade para Proteção da Saúde Humana e do Meio Ambiente**.

<http://www.sbmcta.org.br/index.php?arq = doc01>.

SCHERER, R.; GODOY, H.T. Antioxidant activity index (AAI) by 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl method. **Food Chemistry**, v.112, n.3, p.654-8, 2009.

SILVA, A. A.; BOHM, F. M. L. Z.; Estudos dos efeitos do chá do *Agaricus blazei* (Cogumelo do sol) no índice mitótico das células meristemáticas do *Allium cepa* (Cebola). **Revista Diálogos & Saberes**, Mandaguari, v. 8, n. 1, p. 25-39, 2013.

SILVA, A.L.L.; ARAUJO, M.G.S.; BASTOS, M.L.A.; BERNARDO, T.H.L.; OLIVEIRA, J.F.S.; SILVA-JUNIOR, E.F.; SANTOS-JUNIOR, P.F.S.; ARAUJO, M.V.; ALEXANDRE-MOREIRA, M.S.; ARAÚJO-JÚNIOR, J.X.; VERISSIMO, R.C.S.S. Avaliação da atividade antibacteriana, citotóxica e antioxidante da espécie vegetal *Opuntia cochenillifera* (L.) Mill. **Rev. Bras. Pl. Med.**, Campinas, v.18, n.1, supl. I, p.307-315, 2016. DOI 10.1590/1983-084X/ 15\_145.

SIMÕES, CAM, SCHENKEL, EP, GOSMANN, G., MELLO, JCP, MENTZ, LA, PETROVICK, PR. **Farmacognosia da planta ao medicamento**. 6 ed. Porto Alegre: UFRGS, Florianópolis: UFSC, 1102 p., 2007.

SINGH N. P., MCCOY M. T., TICE R. R., SCHNEIDER E. L. A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells. **Exp. Cell. Res.** 1988 175 184–191 10.1016/0014-4827(88)90265-0.

SOARES, DG.; ANDREAZZA, AC.; SALVADOR, M. *Saccharomyces cerevisiae* as a biological model to evaluate the antioxidant capacity of compounds. **Rev. Bras. Farm.**, 85(2): 45-47, 2004.

SOHAL, RS. Role of oxidative stress and protein oxidation in the aging process. **Free Radical Biology and Medicine** 33 (1), 2002, 37-44.

SOUZA, CMM, SILVA, HR, VIEIRA-JUNIOR, GM, AYRES, MCC, COSTA, CLS, ARAÚJO, DS, CAVALCANTE, LCD, BARROS, EDS, ARAÚJO, PBM, BRANDÃO, MS, CHAVES, MH. Fenóis totais e atividade antioxidante de cinco plantas medicinais. **Quím. Nova** 30 (2), 2007, 351- 355.

SOUZA, SM, SILVA, PS, CAMPOS, JMS, VICCINI, LF. Cytotoxic and genotoxic effects of two medicinal species of *Verbenaceae*. **Caryologia**, 62. 2009.

SOUZA, M A F. **Dos laboratórios aos pontos de venda: uma análise da trajetória dos alimentos funcionais e nutracêuticos e sua repercussão sobre a questão agroalimentar**. Rio de Janeiro: Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, 2008. Tese de Doutorado. 289p.

SOUZA, P. H. M.; SOUZA NETO, M. H.; MAIA, G. A. Componentes funcionais nos alimentos. **Boletim da SBCTA**. v. 37, n. 2, p. 127-135, 2003.

SOUZA, S.A.M., STEIN, V.C., CATTELAN, L.V., BOBROWSKI, V.L., ROCHA, B.H.G. Utilização de sementes de alface e de rúcula como ensaios biológicos para avaliação de efeitos citotóxico e alelopático de extratos aquosos de plantas medicinais. **Revista de Biologia e Ciências da Terra**, Belo Horizonte, v.5, n.1, 2005.

SOUZA, SAM. **Biotestes na avaliação da fitotoxicidade de extratos aquosos de plantas medicinais nativas do Rio Grande do Sul**. Pelotas, Monografia, Instituto de Biologia, Universidade Federal de Pelotas, 89 p, 2005.

SOUZA, V.C. & LORENZI, H. **Botânica sistemática**: guia ilustrado para identificação das famílias de fanerógamas nativas e exóticas no Brasil, baseado em APG II. 2ª ed., Instituto Plantarum, Nova Odessa. 2008.

SOUZA-MOREIRA, T. M.; SALGADO, H. R. N. and PIETRO, R. C. L. R. O Brasil no contexto de controle de qualidade de plantas medicinais. **Rev. bras. farmacogn.** vol.20, n.3, 2010, pp.435-440. ISSN 0102-695X. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-695X2010000300023>.

STANG A, WITTE I. Performance of the comet assay in a high-throughput version. **Mutat Res.** 2009; 675:5–10.

- STEVENSON D.E, HURST R.D. Polyphenolic phytochemicals-just antioxidants or much more? **Cell Mol Life Sci.** 2007. 64: 2900-2916.
- STINTZING FC, CARLE R. Cactus stems (*Opuntia* spp.): a review on their chemistry, technology, and uses. **Mol Nutr Food Res.** 2005 Feb;49 (2):175-94.
- TAKAHASHI, T. et al., Isolation and characterization of sake yeast mutants deficient in gamma-aminobutyric acid utilization in sake brewing. **J. Biosci. Bioeng** 97 (6): 412-8. 2004.
- TESORIERE L, FAZZARI M, ALLEGRA M, et al. Biothiols, taurine, and lipid-soluble antioxidants in the edible pulp of sicilian cactus pear (*Opuntia ficus indica*) fruits and changes of bioactive juice components upon industrial processing. **J Agric Food Chem.** 2005; 53(20):7851-5.
- THOMAS, P; WU, J; DHILLON, V; FENECH, M. Effect of dietary intervention on human micronucleus frequency in lymphocytes and buccal cells. **Mutagenesis**, v. 26, n. 1, p. 69-76, 2011.
- TICE RR, AGURELL E, ANDERSON D, BURLINSON B, HARTMANN A, KOBAYASHI H, MIYAMAE Y, ROJAS E, RYU JC, SASAKI YF. Single cell gel/ Comet assay: Guidelines for in vitro and in vivo. **Environ. Mol. Mutagen.** 2000; v.35: p. 206- 221.
- TYAKHT, AV; ILINA, EM; ALEXEEV, DM; ISCHENKO, DS; GORBACHEV, AY; SEMASHKO, TA; LARIN, AK; SELEZNEVA, OV; KOSTRYUKOVA, ES; KARALKIN, PA; VAKHRUSHEV, IV; KURBATOV, LK; ARCHAKOV, AI; GOVORUN, VM. RNA-Seq gene expression profiling of HepG2 cells: the influence of experimental factors and comparison with liver tissue. **BMC Genomics.** 2014, 15:1108. doi.org/10.1186/1471-2164-15-1108
- UHL M, HELMA C AND KNASMULLER S. Evaluation of the single cell gel electrophoresis assay with human hepatoma (HepG2) cells. **Mutat Res** 468:213-225. 2000.
- UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE. **Field Guide for Managing Prickly Pear in the Southwest.** Revised June 2017. Disponível em: [https://www.fs.usda.gov/Internet/FSE\\_DOCUMENTS/fseprd563039.pdf](https://www.fs.usda.gov/Internet/FSE_DOCUMENTS/fseprd563039.pdf). Acesso 05/01/2018.

- VALENTE, LMM; PAIXÃO, D; NASCIMENTO, AC; SANTOS, PFP; SCHEINVAR, LA; MOURA, MRL; TINOCO, LW; GOMES, LNF; SILVA, JFM. Antiradical activity, nutritional potential and flavonoids of the cladodes of *Opuntia monacantha* (Cactaceae). **Food Chemistry**, 123(4), 1127-1131. 2010. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.05.074>.
- VALKO M, LEIBFRITZ D, MONCOL J, CRONIN MT, MAZUR M, TELSER J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. **Int J Biochem Cell Biol**. 39 (1), 2006, 44-84.
- VASCONCELOS, SML, MOURA, JBF, BENFATO, MS, MANFREDINI, V, KUBOTA, LT, GOULART, MOF. Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação. **Quím. Nova** 30 (5), 2007, 1323-1338.
- VICENTINI, V.E.P.; CAMPAROTO, M.L.; TEIXEIRA, R.O.; MANTOVANI, M.S. Averrhoa carambola L., *Syzygium cumini* (L.) Skeels and *Cissus sicyoides* L.: medicinal herbal tea effects on vegetal and animal test systems. **Acta Scientiarum**, Maringá, v. 23, p. 593-598, 2001.
- WALZEM, R. L. Functional Foods. **Trends in Food Science and Technology**. v. 15, p. 518, 2004.
- WHITE, PA; RASMUSSEN, JB. The genotoxic hazards of domestic wastes in surface Waters. **Mutation Research**, 1998, 410 1998 223–236.
- WOLFRAM, RM, KRITZ, H, ETHIMIOU, Y, STOMATOPOULOS, J, SINZINGER, H. Effect of pear (*Opuntia robusta*) on glucose and lipidic metabolism in nondiabetics with hyperlipidemia: a pilot study. **Wien Klin Wochenschr**, 114, 840-846.
- WORLD HUMAN ORGANIZATION. **Quality Control methods for medicinal plants materials**. Geneva; 1998.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Diet, nutrition and prevention of chronic diseases**. Geneva: WHO; 2003. (Technical Report Series, 916).

WORLD HUMAN ORGANIZATION. **Guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues.** Geneva; 2007.

YOO, H. et al. Anti-inflammatory effects of rutin on HMGB1-induced inflammatory responses in vitro and in vivo. **Inflammation Research**, v. 63, p. 197-206, 2014.

ZARONI M, PONTAROLO R, ABRAHÃO WSM, FÁVERO MLD, CORREA JUNIOR C, STREMEL DP. Qualidade microbiológica das plantas medicinais produzidas no Estado do Paraná. **Rev Bras Farmacogn** 14: 29-39. 2004.