

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora, o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 26/09/2020.

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

**AVALIAÇÃO DE ATIVIDADES TÓXICAS, QUIMIOPROTETORA E
QUIMIOPREVENTIVA DO EXTRATO NEBULIZADO DE CASCAS DE *Ximenia
americana* L. SOBRE O ORGANISMO TESTE *Mus musculus***

JAQUELINE APARECIDA DE OLIVEIRA DALAVILLA

Tese apresentada ao Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista, Campus de Rio Claro, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Ciências Biológicas, área de Biologia Celular e Molecular.

**Rio Claro - SP
2018**

AVALIAÇÃO DE ATIVIDADES TÓXICAS, QUIMIOPROTETORA E QUIMIOPREVENTIVA DO EXTRATO NEBULIZADO DE CASCAS DE *Ximenia americana* L. SOBRE O ORGANISMO TESTE *Mus musculus*

JAQUELINE APARECIDA DE OLIVEIRA DALAVILLA

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Aparecida Marin-Morales
Co-Orientadora: Prof. Dr. Ana Claudia Dantas de Medeiros

Tese apresentada ao Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista, Campus de Rio Claro, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutora em Ciências Biológicas, área de Biologia Celular e Molecular.

Rio Claro- SP

Setembro/2018

D136a

Dalavilla, Jaqueline Aparecida de Oliveira

Avaliação de atividades tóxicas, quimioprotetora e quimiopreventiva do extrato nebulizado de cascas de *Ximenia americana* L. sobre o organismo teste *Mus musculus* / Jaqueline Aparecida de Oliveira Dalavilla. -- Rio Claro, 2018
120 p. : tabs.

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

Orientadora: Maria Aparecida Marin-Morales

Coorientadora: Ana Claudia Dantas de Medeiros

1. Biologia Celular. 2. Planta medicinal. 3. Toxicidade oral. 4. Mutagenicidade. 5. Quimioprevenção. 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.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Rio Claro



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: AVALIAÇÃO DE ATIVIDADES TÓXICAS, QUIMIOPROTETORA E QUIMIOPREVENTIVA DO EXTRATO NEBULIZADO DE *Ximenia americana* L. SOBRE O ORGANISMO TESTE *Mus musculus*

AUTORA: JAQUELINE APARECIDA DE OLIVEIRA DALAVILLA
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 / IB Rio Claro

Prof. Dr. EDSON LUIS MAISTRO
Departamento de Fonoaudiologia / FFC Marília

Profa. Dra. FERNANDA OLIVEIRA DE GASPARI DE GASPI
x / Fundação Hermínio Ometto

Profa. Dra. PATRICIA ROSA DE OLIVEIRA
Pós-Doutoranda do Departamento de Biologia / IB Rio Claro

Prof. Dr. FELIPE HUGO ALENCAR FERNANDES
x / UNIFACISA

Rio Claro, 26 de setembro de 2018

Título alterado para: "Avaliação de atividades tóxicas, quimioprotetora e quimiopreventiva do extrato nebulizado de cascas de *Ximenia americana* L. sobre o organismo teste *Mus musculus*"

“Dedico este trabalho ao meu esposo Diego, por ter sonhado e caminhado ao meu lado e ao meu filho Pedro, por me mostrar alegria nas pequenas coisas e pelo amor incondicional”.

"A alegria está na luta, na tentativa, no sofrimento envolvido e não na vitória propriamente dita."

Mahatma Gandhi

AGRADECIMENTOS

A Deus por permitir que pessoas maravilhosas façam parte da minha vida, fazendo de mim uma pessoa melhor.

À meu esposo Diego pelo amor, apoio, respeito e principalmente por mais uma vez ter caminhado ao meu lado para a realização deste sonho.

À meu filho Pedro por me mostrar a beleza do amor incondicional, obrigada por fazer dos meus dias mais felizes, você e o papai são o bem mais precioso que tenho na vida.

À Universidade Estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho” e ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular, por todo suporte técnico e financeiro.

À Prof^a. Dr^a. Maria Ap. Marin-Morales, por ter me aceito mais uma vez em seu grupo de pesquisa, pela orientação neste trabalho, pelos conselhos, apoio, dedicação, exemplo de ética, profissionalismo e de pessoa.

À Prof^a. Dr^a. Ana Claudia Dantas de Medeiros, pela Co-orientação, por todo suporte concedido e a todos os seus alunos envolvidos no desenvolvimento do extrato utilizado neste trabalho.

A todo departamento de biologia, professores, funcionários, pessoas amigas, que fazem dos nossos dias mais felizes.

A Seção técnica de Pós-graduação, em especial ao Felipe e Ivana.

A toda equipe do Centro de Convivência Infantil (CCI-Unespinha), em especial a “tia Flavinha” que sempre cuidou muito bem do meu Pedro para que pudesse retomar minhas atividades acadêmicas, obrigada pelo carinho e dedicação.

Ao Prof^o. Dr^o. Rodrigo Juliano Oliveira da UFMG, que nos forneceu gentilmente, mais uma vez a DMH.

À Adriana Correia, técnica do laboratório de Mutagênese, sempre muito prestativa, obrigada pela ajuda nas atividades do laboratório, por me socorrer sempre que preciso e pela agradável companhia diária.

Ao Gerson Souza, técnico do laboratório de histologia, pela ajuda com preparo de soluções.

Aos colegas mutagênicos: Cleiton, Dânia, Fernanda, Franco, Laís, Leticia`s (Bulascoschi, Gigeck, Gonçalves e Rocha), Maria Tereza, Márcia, Matheus, Michele, Mileni, Nádia, Patrícia, Raquel, Samantha, Tamara, Willian, obrigada pela companhia, pelas risadas e principalmente pelo apoio e ajuda sempre que necessário.

À Michele pela ajuda com as análises estatísticas.

Ao Franco, Roberta e Tatiane pela gentil ajuda nos dias de eutanásia, muito obrigada, sem vocês eu não teria dado conta.

Aos colegas do laboratório da citogenética, pela companhia, fazendo com que nossos dias no laboratório fossem harmoniosos.

À banca examinadora, por todas as contribuições feitas neste trabalho.

A todos aqueles que porventura não tenham sido citados, mas que com certeza contribuíram de forma importante para a realização deste trabalho.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001

RESUMO

Ximenia americana L., conhecida popularmente no Brasil como ameixa-do-mato, ameixa-brava ou ameixa-do-sertão. É pertencente a família Olacaceae. Considerando seu uso bem propagado na medicina popular, seus efeitos descritos na literatura e os componentes presentes neste extrato, o presente trabalho avaliou os efeitos do extrato nebulizado das cascas do caule de *X. americana* L. na toxicidade aguda, subaguda e crônica, bem como seus efeitos ainda não reportados na literatura como potencial citotóxico, mutagênico em células da medula óssea através do ensaio de micronúcleo, sua resposta imunológica em leucócitos circulantes através do ensaio de contagem diferencial de leucócitos e o efeito carcinogênico e/ou anticarcinogênico em câncer colorretal induzido pela 1,2-dimetilhidrazina (DMH) em organismos teste camundongos *Mus musculus*. Na avaliação da toxicidade aguda de acordo com as orientações do guia OECD 423/2001, nenhuma toxicidade grave ou mortalidade foram observadas nas concentrações de 50, 150, 250, 500 e 2000 mg/kg, classificando o extrato com baixa toxicidade, foi observado uma diminuição significativa na massa relativa dos órgãos como: coração, fígado, pulmão, rins, testículos e tireóide. Estes resultados podem estar relacionados aos constituintes fitoquímicos tais como com potencial pró-oxidantes presentes no extrato como flavonoides, saponinas, antraquinonas, alcaloides, e terpenoides que em altas concentrações podem levar a danos oxidativos. À partir desse estudo foram selecionadas três concentrações para o teste de toxicidade subaguda (150, 250 e 350 mg/kg/dia), de acordo com orientações OECD 407/2008 não foram observados sinais de toxicidade aos animais, tampouco efeito citotóxico ou mutagênico pelo ensaio de micronúcleo em medula óssea de camundongos *Mus musculus* seguindo o guia OECD 474/2016. A toxicidade crônica do extrato nebulizado de *X. americana* L. foi avaliada com base no protocolo do guia OECD 452/2009, nas concentrações de 50, 150, 250 e 350 mg/kg, não foi observado sinais de toxicidade ou possível potencial citotóxico e mutagênico de acordo com o guia OECD 474/2016. Na avaliação do efeito quimioprotetor e quimiopreventivo do extrato nebulizado de *X. americana* L. em células da linhagem branca tais como os leucócitos não demonstraram alterações no processo inflamatório, foi possível observar uma diminuição na formação de FCA (lesões pré-neoplásicas) consideradas como marcadores do câncer de cólon, o extrato testado neste estudo teve uma ação quimioprotetora e quimiopreventiva no câncer colorretal induzido pelo DMH. Acredita-se que esse efeito seja devido aos constituintes fitoquímicos presentes neste extrato, tais como taninos condensados, flavonoides, ácido gálico, epicatequina, catequina, quercetina, lignanas, monoterpênicos, sesquiterpênicos, diterpênicos, naftoquinonas, triterpênicos e esteroides, já que muitos desses fitoquímicos são reportados na literatura científica como de ação anticancerígena.

Palavras-chave: Dose Letal 50%; citotoxicidade; mutagenicidade; carcinogenicidade; anticarcinogenicidade; focos de criptas aberrantes.

ABSTRACT

Ximenia americana L., known in the popularly in Brazil as ameixa-do-mato, ameixa-brava or ameixa-do-sertão. It belongs to the family Olacaceae. Considering its well-publicized use in folk medicine, its effects described in the literature and the components present in this extract, the present work evaluated the effects of the nebulized extract of *X. americana* L. stem bark on acute, subacute and chronic toxicity, as well as its effects not yet reported in the literature as a cytotoxic potential, mutagenic in bone marrow cells through the micronucleus assay, its immune response in circulating leukocytes through the differential leukocyte counting assay, and the carcinogenic and / or anticarcinogenic effect in colorectal cancer induced by 1,2-dimethylhydrazine (DMH) in test organisms *Mus musculus* mice. In the acute toxicity assessment according to the Guideline OECD 423/2001, no serious toxicity or mortality was observed at the concentrations of 50, 150, 250, 500 and 2000 mg / kg, classifying the extract with low toxicity, a significant decrease in the relative mass of organs such as: heart, liver, lung, kidneys, testes and thyroid. These results may be related to the phytochemical constituents such as pro-oxidants present in the extract such as flavonoids, saponins, anthraquinones, alkaloids, and terpenoids that at high concentrations can lead to oxidative damage. Based on this study, three concentrations were selected for the subacute toxicity test (150, 250 and 350 mg / kg / day), according to Guideline OECD 407/2008 no signs of toxicity were observed in the animals, neither cytotoxic nor mutagenic Micronucleus assay in bone marrow of *Mus musculus* mice following the Guideline OECD 474/2016. Chronic toxicity of the nebulized *X. americana* L. extract was evaluated based on the protocol of Guideline OECD 452/2009 at concentrations of 50, 150, 250 and 350 mg / kg, no signs of toxicity or potential cytotoxic potential were observed, and mutagenic according to Guideline OECD 474/2016. In the evaluation of the chemoprotective and chemopreventive effect of *X. americana* L. nebulized extract in white blood cells such as leukocytes did not show changes in the inflammatory process, it was possible to observe a decrease in the formation of FCA (pre-neoplastic lesions) considered as markers of the colon cancer, the extract tested in this study had a chemoprotective and chemopreventive action in colorectal cancer induced by DMH. It is believed that this effect is due to phytochemical constituents present in this extract, such as condensed tannins, flavonoids, gallic acid, epicatechin, catechin, quercetin, lignans, monoterpenes, sesquiterpenes, diterpenes, naphthoquinones, triterpenes and steroids, since many of these phytochemicals are reported in the scientific literature as anticancer action.

Keywords: Lethal Dose 50%; cytotoxicity; mutagenicity; carcinogenicity; anticarcinogenicity; foci of aberrant crypts.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

% RD- Porcentagem de Redução de Danos

AOM- Metabólito o azoximetano

CA- Criptas Aberrantes

CCR- Carcinogênese Colorretal

CD- Contagem Diferencial de Leucócitos

COX-2- Cicloxigenase- 2

CYP2E1- Citocromo P450 2E1

DL50%- Dose Letal 50%

DMH- 1,2-dimetilhidrazina

DNA- Ácido Desoxirribonucleico

EDTA- Ácido etilenodiamino tetra-acético

EROs- Espécies Reativas de Oxigênio

ERNs- Espécies Reativas de Nitrogênio

FCA- Focos de Criptas Aberrantes

INCA- Instituto Nacional do Câncer

MN- Micronúcleo

NCE- Eritrócitos Normocromáticos

OMS- Organização Mundial de Saúde

PCE- Eritrócitos Policromáticos

SBF- Soro Bovino Fetal

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO GERAL	13
2. REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1 Plantas medicinais	15
2.2 Compostos derivados do metabolismo das plantas	16
2.3 Constituintes fitoquímicos e suas ações antioxidantes e quimiopreventivas	17
2.4 Toxicidade e Mutagênese de plantas medicinais e de seus derivados	19
2.5 <i>Ximenia americana</i> L.	20
2.5.1 <i>Constituintes fitoquímicos de X. americana</i> L.	21
2.5.2 <i>Uso na medicina popular e comprovações científicas da ação de X. americana</i> L.	22
2.6 Câncer	22
2.6.1 <i>Câncer de cólon</i>	25
2.6.2 <i>Indução da carcinogênese colorretal (CCR)</i>	27
3. OBJETIVOS	30
3.1 Objetivo geral	30
3.2 Objetivos específicos	30
4. MATERIAL E MÉTODOS	31
4.1 Material	31
4.1.1 <i>Material Botânico</i>	31
4.1.1.1 <i>Obtenção do Material Botânico</i>	31
4.1.1.2 <i>Obtenção do Extrato nebulizado de casca de Ximenia americana</i> L.....	31
4.1.2 <i>Agentes Químicos</i>	31
4.1.3 <i>Animais Experimentais</i>	31
4.2 Métodos	32
4.2.1 <i>Administração do extrato nebulizado de cascas de X. americana</i> L.	32
4.2.2 <i>Administração da DMH (1,2-dimetilhidrazina)</i>	32
4.2.3 <i>Administração do EDTA (ácido etilenodiamino tetra-acético)</i>	32
4.2.4 <i>Coleta de sangue para contagem diferencial de leucócitos (CD)</i>	32
4.2.5 <i>Eutanásia dos animais e coleta do material biológico</i>	33
4.2.6 <i>Bioensaios</i>	33
4.2.6.1 <i>Ensaio de micronúcleo em medula óssea (MN)</i>	33
4.2.6.1.1 <i>Ensaio de citotoxicidade</i>	33
4.2.6.1.2 <i>Ensaio de mutagenicidade</i>	34
4.2.6.2 <i>Ensaio de Focos de Criptas Aberrantes (FCA)</i>	34
4.2.6.3 <i>Redução de danos de FCA</i>	34
4.2.6.4 <i>Ensaio de contagem diferencial de leucócitos (CD)</i>	35
4.2.7 <i>Delineamentos experimentais</i>	35
4.2.7.1 <i>Avaliação de toxicidade oral aguda, citotoxicidade e mutagenicidade do extrato nebulizado de cascas de X. americana</i> L. em camundongos <i>Mus musculus</i>	35
4.2.7.2 <i>Avaliação toxicidade oral subaguda, citotoxicidade e mutagenicidade do extrato nebulizado de cascas de X. americana</i> L. em camundongos <i>Mus musculus</i>	36
4.2.7.3 <i>Avaliação da toxicidade oral crônica, citotoxicidade e mutagenicidade do extrato nebulizado de cascas de X. americana</i> L. em medula óssea e da carcinogenicidade em cólon de camundongos <i>Mus musculus</i>	36
4.2.7.4 <i>Avaliação da atividade anticarcinogênica de cólon do extrato nebulizado de cascas de X. americana</i> L.em camundongos <i>Mus musculus</i>	38
4.2.7.4.1 <i>Grupos Controles</i>	38
4.2.7.4.1.1 <i>Tratamento Controle Negativo (CN)</i>	38

4.2.7.4.1.2. Tratamento Controle Positivo (CP)	38
4.2.7.4.2 Grupos de tratamento com o extrato nebulizado de cascas de <i>X. americana</i> L.	39
4.2.7.4.2.1 Pré- Tratamento	39
4.2.7.4.2.2 Tratamento Simultâneo	39
4.2.7.4.2.3 Pós-tratamento	39
4.2.7.4.2.4 Tratamento Contínuo	39
4.2.8 Análises estatísticas	40
5. RESULTADOS.....	41
ARTIGO 1: Avaliação da toxicidade aguda e subaguda, citotoxicidade e mutagenicidade do extrato nebulizado de cascas de <i>Ximenia americana</i> L. para camundongos <i>Mus musculus</i> ...	42
ARTIGO 2: Avaliação da toxicidade crônica, citotoxicidade, mutagenicidade e carcinogenicidade do extrato nebulizado de cascas de <i>Ximenia americana</i> L. em camundongos <i>Mus musculus</i>	64
ARTIGO 3: Efeito quimiopreventivo do extrato nebulizado de cascas de <i>X. americana</i> L., para carcinogênese colorretal, induzida pela 1,2-dimetilhidrazina, em camundongos <i>Mus musculus</i>	81
6. CONCLUSÕES GERAIS.....	103
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	105

1. INTRODUÇÃO GERAL

O Brasil tem uma das floras mais ricas do mundo, comportando cerca de 19 % da flora mundial (GIULIETTI et al., 2005), sendo um potencial provedor de espécies medicinais. O cerrado é um importante ecossistema brasileiro que abriga 30 % da diversidade vegetal do país (PAGOTTO et al., 2006) e ocupa cerca de 23 % do território brasileiro. Na Caatinga do Nordeste brasileiro, especialmente na região semiárida, as plantas são amplamente utilizadas na medicina popular, tendo papel significativo para tratamento de doenças em áreas rurais e urbanas (SANTOS, 2009). Porém, o uso baseado apenas em conhecimento empírico, não é suficiente para validar uma planta medicinal como medicamento seguro e eficaz.

Os extratos vegetais podem provocar efeitos colaterais graves nos seres humanos e, por esta razão, possuem contraindicações, quanto ao seu uso. Assim, antes que um extrato vegetal seja administrado como medicamento, ele necessita passar por certificações que comprovem a sua qualidade e segurança e também por padronização de seu uso (MAGALHÃES, 2015). O desconhecimento sobre os possíveis efeitos adversos dos extratos vegetais, pode proporcionar sérias consequências à saúde humana em curto e em longo prazo (NAVARRO-MOL, 2000).

A espécie *Ximenia americana* L., conhecida popularmente no Brasil como ameixa-do-mato, ameixa-brava ou ameixa-do-sertão (SILVA et al., 2008), pertence a família Olacaceae (BRASILEIRO et al., 2008). As cascas do caule desta planta vêm sendo usadas na medicina popular, contra esquistossomose, febres, diarreias e dores de dente (BURKILL, 1997); micoses (BURKILL, 1997; MORAIS et al., 2005); ulcerações lepróticas (OGUNLEYE e IBITOYE, 2003); ferimentos e falta de ar (FRANCO e BARROS 2006); gastrite, infecção de garganta, corrimento vaginal (ALVES et al., 2007); inflamação e prisão de ventre (ROQUE et al., 2010); inflamação do útero e ovários, cicatrizante, limpeza do útero, limpeza do sangue, aborto, anemia, úlcera estomacal, câncer, infecção urinária, coceira, feridas, queimaduras (OLIVEIRA et al., 2010). Diferentes formulações e diferentes partes da *X. americana*, como casca do caule, as raízes, folhas e fruto, têm também sido reportada na literatura como de ação antimalárica (BENOIT et al., 1996; TRAORÉ et al., 2015; SULEMAN et al., 2018); antiviral para o vírus HIV (ASRES et al., 2001); anticonvulsivante (QUINTANS et al., 2002); antimicrobiana (OGUNLEYE e IBITOYE, 2003; OMER e ELNIMA, 2003; MORAIS-COSTA et al., 2015); antibacteriana (KONÉ et al., 2004); anticancerígena (VOSS et al., 2006; PERVAIZ et al., 2015; KABRAN et al., 2017); antioxidante (LAMIEN-MEDA et al., 2008; MAIKAI et al., 2010; ALMEIDA et al., 2016);

analgésica (SIDDAIAH et al., 2009; HEMAMALINI et al., 2011); antipirética (SORO et al., 2009); HEMAMALINI et al., 2011; KONATE et al., 2018; SILVA et al., 2018); antiparasitária (MAIKAI, 2011); anti-inflamatória (OLABISSI et al., 2011; SHETTAR et al., 2015; SILVA-LEITE et al., 2018); antidiabética (SHETTAR et al 2017); gastroprotetora (ARAGÃO et al., 2018; PANTOJA et al., 2018) e antiedematogênica (OGUNLEYE e IBITOYE, 2003; FERNANDES et al., 2017).

Análise fitoquímica do extrato da casca do caule de *X. americana* mostrou que este material apresenta polifenóis, taninos e flavonoides, tais como, ácido gálico, catequina e quercetina (SANTANA et al., 2018), altos teores de glicosídeos cardiotônicos, taninos, alcaloides, antraquinonas, flavonoides, saponinas e terpenoides (MAIKAI et al., 2010; JAMES et al. 2007) e carboidratos (JAMES et al. 2007). Estes compostos são reportados na literatura como de ação quimiopreventiva contra o câncer e doenças cardíacas (BASKARAN et al., 2016), para diabetes e Alzheimer (KRISHNAIAH et al., 2011; KOLNIAK-OSTEK e OSZMIANSKI, 2015).

Considerando os efeitos descritos na literatura e os componentes químicos da *X. americana* L., o presente trabalho teve como objetivo avaliar os efeitos do seu extrato nebulizado em camundongos *Mus musculus*, linhagem Swiss. Neste estudo, foram realizados ensaios de: toxicidade aguda, subaguda e crônica; potencial citotóxico e mutagênico, sobre células da medula óssea, por meio do ensaio do micronúcleo; resposta imunológica em leucócitos circulantes, pelo ensaio de contagem diferencial de leucócitos; efeitos carcinogênicos e anticarcinogênicos em tecido colorretal, após indução por 1,2-dimetilhidrazina (DMH).

6. CONCLUSÕES GERAIS

De acordo com os resultados obtidos no presente estudo, sobre os efeitos tóxicos, quimioprotetores e quimiopreventivos de diferentes concentrações do extrato nebulizado da casca do caule de *Ximenia americana* L., sobre camundongos (*Mus musculus*), linhagem Swiss, podemos concluir:

- A toxicidade aguda, avaliada nas concentrações de 50, 250, 500 e 2000 mg/kg, o extrato de nebulizado da casca do caule *X. americana*, não induziu letalidade dos indivíduos, para a maior concentração estudada (2000 mg/kg), o que indica que extrato testado tem baixa toxicidade, se enquadrando então na Classe 5 das substâncias com DL50 superior a 2000 mg/kg, conforme sugere o guia OECD 423/2001. Na avaliação do peso relativo dos órgãos dos animais tratados com o extrato nebulizado de *X. americana*, ocorreu uma diminuição de todos os órgãos dos animais (coração, fígado, pâncreas, pulmões, rins, testículos e tireoide), indicando um possível dano. Os efeitos observados podem ter sido desencadeados pela presença de fitoquímicos no extrato, tais como polifenóis, taninos e flavonoides, que são compostos, que podem induzir efeitos pró-oxidantes na célula.
- Na avaliação da toxicidade subaguda, realizada de acordo com as orientações do guia OECD 407/2008 - doses repetidas, o extrato nebulizado da casca do caule de *X. americana*, nas concentrações de 150, 250 e 350 mg/kg/dia, no período de 28 dias de tratamento, não apresentou sinais de toxicidade para camundongos, porém, ocorreu a morte de um indivíduo na maior concentração testada (350 mg/kg/dia). Neste período de experimentação e concentrações avaliadas, o extrato de nebulizado *X. americana* não apresentou potencial citotóxico e mutagênico.
- Na avaliação da toxicidade crônica, (OECD 452/2009) e da carcinogenicidade de cólon, o extrato nebulizado da casca do caule de *X. americana*, não apresentou sinais de toxicidade, citotoxicidade ou de mutagenicidade em medula óssea e carcinogenicidade de cólon, quando camundongos da linhagem Swiss foram expostos às concentrações de 50, 150, 250 e 350 mg/kg/dia, por um período de 12 semanas (84 dias) de tratamento.

- Na avaliação da anticarcinogenicidade de cólon, o extrato nebulizado da casca do caule de *X. americana* nas concentrações de 50, 150, 250 e 350 mg/kg/dia, período de 12 semanas (84 dias) de tratamento apresentou um efeito quimioprotetor e quimiopreventivo de cólon em camundongos *Mus musculus*. Este efeito foi avaliado pela redução de danos colorretal, que foi induzido pela 1,2-dimetilhidrazina (DMH), por meio da contagem de focos de criptas aberrantes (FCA).
- Pelos resultados obtidos neste estudo, podemos inferir que o extrato nebulizado da casca do caule *X. americana* possui baixa toxicidade e um efeito não citotóxico e mutagênico, além de não induzir carcinogênese colorretal, em uso crônico, nas concentrações avaliadas 50, 150, 250 e 350 mg/kg/dia,. Foi observado também que, nestas mesmas concentrações, o extrato apresentou um efeito quimioprotetor e quimiopreventivo para câncer de cólon.
- Todo o estudo foi realizado com camundongos *Mus musculus* machos, e os efeitos quimioprotetor e quimiopreventivo foram investigados em intestino porção colorretal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBERTS, D. S., MARTÍNEZ, M. E., ROE, D.J., GUILLÉN-RODRÍGUEZ, J. M., MARSHALL, J. R., VAN LEEUWEN, J. B., REID, M. E., RITENBAUGH, C., VARGAS, P. A., BHATTACHARYYA, A. B., Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. Phoenix Colon Cancer Prevention Physicians Network. N Engl J Med. 342, p.1156-1162, 2000.

ALMEIDA, M. L. B., FREITAS, W. E. S., MORAIS, P. L. D., SARMENTO, J. D. A., ALVES, R.E., Bioactive compounds and antioxidant potential fruit of *Ximenia americana* L. Food Chem. 192, p.1078-1082, 2016.

ALMEIDA NETO, X. J., MEDEIRO, F. P. M., MELO, A. J. M., SILVA, J. C., DANTAS, J. P., Avaliação do efeito mutagênico da palma forrageira (*Opuntia fícus-indica* Mill) através do teste do micronúcleo em medula óssea de ratos (*Rattus norvegicus*, Linhagem Wistar) in vivo. Revista de Biologia e Ciência da Terra, v. 5, n. 2, p. 1-11, 2005.

ALRAWI, S. J., CARROLL, E. R., HILL, H. C., GIBBS, J. F., TAN, D., BRENNER, B. M., NOWAK, N. J., SWEDE, H., STOLER, L., ANDERSON, G. R., Genomic instability of human aberrant crypt foci measured by inter-(simple sequence repeat) PCR and array-CGH. Mutat Res, v. 601, n. 1-2, p. 30-8, 2006.

ALVES, R. R. N., Utilização e comércio de plantas medicinais em Campina Grande, PB, Brasil., Eletronic Journal of Pharmacy, v.4, n.2, 2007.

AMES, B. N, SHIGENAGA, M., HAGEN, T., Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. Proc Natl Acad Sci ; v. 90, n.17, p. 7915-7922, 1993.

AMES, B. N., GOLD, L. S., Paracelsus to parascience: the environmental cancer distraction. Mutat. Res. Amsterdam, v.447, p. 3-13, 2000.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária RDC n. 10, de 9 de Março de 2010. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária e dá outras providências. Diário Oficial da União. Brasília, 10 de Março de 2010.

ARAGÃO, T. P., PRAZERES, L. D. K. T., BRITO, S. A., NETO, P. J. R., ROLIM, L. A., ALMEIDA, J. R. G. S., CALDAS, G. F. R., WANDERLEY, A. G., Contribution of Secondary Metabolites to the Gastroprotective Effect of Aqueous Extract of *Ximenia americana* L. (Olacaceae) Stem Bark in Rats, Molecules, 23, 112, 2018.

ASRES, K., BUCAR, F., DE CLERCQ, E., KARTNIG, T., PANNECOUQUE, C., Antiviral activity against human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and type 2 (HIV-2) of ethnobotanically selected ethiopian medicinal plants. Phytother15, p. 62-69, 2001.

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, v.17, n. 3, p. 444-447, 2007.

BANERJEE, N., Pomegranate polyphenolics suppressed azoxymethane-induced colorectal aberrant crypt foci and inflammation: possible role of miR-126/VCAM-1 and miR126/PI3K/AKT/mTOR. *Carcinogenesis*, v. 34, n. 12, p. 2814-2822, 2013.

BARTH, S. W., Cloudy apple juice decreases DNA damage, hyperproliferation and aberrant crypt foci development in the distal colon of DMH-initiated rats. *Carcinogenesis*, v. 26, n. 8, p. 1414-1421, 2005.

BENOIT, F., VALENTIN, A., PELISSIER, Y., DIAFOUKA, F., MARION, C., In vitro antimalarial activity of vegetal extracts used in West African traditional medicine. *Am. J. Trop Med Hyg* 54, p. 67-71, 1996.

BERG, J. M. T., LUBERT, J., *Bioquímica*. 6.Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 545p. 2008.

BIRD, R. P., Observation and quantification of aberrant crypts in the murine colon treated with a colon carcinogen: preliminary findings. *Cancer Lett.* v.37, n.2, p. 147-51, 1987.

BIRD, R. P., Role of aberrant crypt foci in understanding the pathogenesis of colon cancer. *Cancer Lett.* v. 93, n.1, p.55-71, 1995.

BLAUT, M., SCHOEFER, L., BRAUNE, A., Transformation of flavonoids by intestinal microorganisms. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, v.73, p.79-87, 2003.

BONONI, A. P., CAETANO, C. S., ROCHA, N. S., OLIVEIRA, S. V., SALVADORI, D.M. F., CAMARGO, J. L. V., Lesões da bexiga e do cólon de ratos Wistar submetidos à carcinogênese química de duas etapas, *Rev. Bras. Cancerol.* v.45, n.4, p.13-24, 1999.

BURKILL H., *Royal Botanic gardens. Surrey*4, p. 264-266, 1997.

BURNET, F. M., The concept of immunological surveillance. *Prog Exp Tumor Res*, v. 13, p.1-27, 1970.

BRASILEIRO, M. T., EGITO, A. A., LIMA, J. R., RANDAU, K. P., PEREIRA, G. C., NETO, P. J., *Ximenia americana* L. botânica, química e farmacologia no interesse da tecnologia farmacêutica. *Rev. Bras. Farmacogn.* 2, p.164-167, 2008.

CAIRNS, J., Mutation selection and the natural history of cancer. *Nature*, v.255, n.5505, p.197-200, 1975.

CALIXTO, J. B., SCHEIDT, C., OTUKI, M., SANTOS, A. R., Biological activity of plant extracts: novel analgesic drugs. *Expert Opin Emerg Dr*, 2, p.261-279, 2001.

CAMPOS, N. A., Ação quimiopreventiva do tucum-do-cerrado (*Bactris setosa* Mart.) no desenvolvimento de criptas aberrantes no cólon de ratos tratados com azoximetano (2017) Tese de doutorado apresentada à Universidade de Brasília, Programa de Pós-graduação em nutrição humana, 101p.

CHAMPEET, P. C., HARVEY, R. A., FERRIER, D. R., Bioquímica Ilustrada. 4. Ed. Porto Alegre: Artmed, 533p. 2008.

COLUSSI, D., BRANDI, G., BAZZOLI, F., RICCIARDIELLO, L., Molecular Pathways Involved in Colorectal Cancer: Implications for Disease Behavior and Prevention. *Int. J. Mol. Sci.* 14, p.16365-16385, 2013.

COOPER, G. M., *The Cell: A Molecular Approach*. 2. Sunderland: Sinauer Associates, 2000.

CORPET DE, PIERRE F., How good are rodent models of carcinogenesis in predicting efficacy in humans? A systematic review and meta-analysis of colon chemoprevention in rats, mice and men. *Eur J Cancer*. v.41,n.13, p.1911-1922, 2005.

CORRÊA, C. C., ALVES, A. F., Plantas medicinais como alternativa de negócios: caracterização e importância. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE ECONOMIA, ADMINISTRAÇÃO E SOCIOLOGIA RURAL, XLVI., Rio Branco. Anais XLVI Congresso da SOBER. Rio Branco: SOBER, p.189-207, 2008.

CHITARRA, M. I. F., CHITARRA, A. B., Pós-colheita de frutas e hortaliças: fisiologia e manuseio 2 ed. Lavras: UFLA, Cap.8, 2005.

CLIFFORD, M. N., KNIGHT, S., The cinnamoyl–amino acid conjugates of green robusta coffee beans, *Food Chem.* 87, p.457-463, 2004.

CRAFT, B. D., KERRIHARD, A. L., AMAROWICZ, R., PEGG, R. B., Phenol-based Antioxidants and the *In Vitro* Methods Used for Their Assessment., v.11, n.2, p.148-173, 2012.

DE FLORA, S., IZZOTTI, A., RANDEPATH, K., RANDEPATH, E., BARTSCH, H., NAIR J., DNA adducts in chronic degenerative diseases. Pathogenic relevance and implications in preventive medicine. *Mutat. Res.* v.366, p.197-238, 1996.

DE FLORA, S., Mechanisms of inhibitors of mutagenesis and carcinogenesis. *Mutat. Res.* v.402, p.151-158, 1998.

DE GROOT, D. J. A., VRIES, E. G. E., GROEN, H. J. M., JONG, S., Non-steroidal anti-inflammatory drugs to potentiate chemotherapy effects: from lab to clinic. *Crit Rev Oncol Hematol*, v.61, n.1, p.52-69, 2007.

DE VISSER, K. E., EICHTEN, A., COUSSENS, L. M., Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nat Rev Cancer*, v.6, n.1, p.24-37, 2006.

DI GREGORIO, C., LOSI, L., FANTE, R., MODICA, S., GHIDONI, M., PEDRONI, M., TAMASSIA, M. G., GAFA, L., PONZ DE LEON, M., RONCUCCI, L., Histology of aberrant crypt foci in the human colon, *Histopathology*, v.30, p.328-334, 1997.

EDELMANN, L., EDELMANN, W., Loss of DNA mismatch repair function and cancer predisposition in the mouse: animal models for human hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Am. J. Med Genet C Semin Med Genet.* v.129, p.91-99, 2004.

EGEBLAD, M., NAKASONE, E. S., WERB, Z., Tumors as organs: complex tissues that interface with the entire organism. *Dev Cell*, v.18, n.6, p.884-901, 2010.

EHRlich, P., Ueber den jetzigen Stand der Karzinomforschung. *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, v.5, p.273-290, 1909.

EROMOSELE, C. O., EROMOSELE, I. C., Fatty acid compositions of seed oils of *Haematostaphis barteri* and *Ximenia americana*. *Bioresource Technology*. v.82, n.3, p. 303-304, 2002.

DEGÁSPARI, C. H., WASZCZYNSKYJ, N., Antioxidants properties of phenolic compounds., *Visão Acadêmica, Curitiba*, v.5, n.1, p.33-40, 2004.

FARIAS, E. M. F. G., Avaliação da toxicidade aguda do extrato metanólico de folhas de *Lippia sidoides* Cham. (Verbenaceae) In: CONGRESSO BRASILEIRO DE QUÍMICA. Sociedade Brasileira de Química, Natal, 2007.

FEARON, E. R., VOLGELSTEIN, B., A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. v.61, p.759-767, 1990.

FEMIA, A. P., TARQUINI, E., SALVADORI, M., FERRI, S., GIANNINI, A., DOLARA, P., CADERNI, G., K-ras mutations and mucin profile in preneoplastic lesions and colon tumors induced in rats by 1,2-dimethylhydrazine. *Int. J. Cancer*, v.122, n.1, p.117-23, 2008.

FERGUSON, L. R., PHILPOTT, M., KARUNASINGHE, N., Dietary cancer and prevention using antimutagens. *Toxicol*, v.198, p. 147-159, 2004.

FIGUEIREDO, F. R. G., Ensaio mutagênicos em decocto de *Cochlospermum regium* (Mart. et. Schr.) Pilger (Bixaceae) em *Poecilia reticulata* e linfócitos humanos (2012). Dissertação de Mestrado em Ciências Ambientais e Saúde, Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, 115p.

FISHER, D. T., APPENHEIMER, M. M., EVANS, S. S., The two faces of IL-6 in the tumor microenvironment. *Semin Immunol*, v.26, n.1, p.38-47, 2014.

FRANCO, E. A. P., BARROS, R. F. M., Uso e diversidade de plantas medicinais no Quilombo Olho D água dos Pires, Esperantina, Piauí. *Rev Bras Plant Med*, v.8, p.78-88, 2006.

FREIBERGER, C., VANDERJAGT, D., PASTUSZYN, A., GLEW, R., MILLSON, M. AND GLEW, R., Nutrient content of the edible leaves of seven wild plants from Niger. *Plant culture*, 1998.

FRESE, K. K., TUVESON, D. A., Maximizing mouse cancer models. *Nat Rev Cancer*. v.7, n.9, p.645-658, 2007.

GADELHA, C. S., PINTO JUNIOR, V. M., BEZERRA, K. K. S., PEREIRA, B. B. M., MARACAJÁ, P. B., Estudo bibliográfico sobre o uso das plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil. *Revista Verde (Mossoró-RN)*, v. 8, n. 5, p. 208-212 (Edição Especial). 2013.

GHASEMZADEH, A., GHASEMZADEH, N., Flavonoids and fenolic acids: role and biochemical activity in plants and human. *Journal of medicinal Plants research*, v.5, n.31, p.6697-6703, 2011.

GIOVANNUCCI, E., Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* v.31, n.4, p. 925-943, 2002.

GIULIETTI, A. M., RAYMOND, M. H., QUEIROZ, L. P., WANDERLEY, M. G. L., VAN DEN BERG, C., JAMES, D. B., ABU, E. A., WUROCHEKKE, A. U., ORGI, G. N., Phytochemical and antimicrobial investigation of the aqueous and methanolic extracts of *Ximenia Americana*. *Journal of medical science* , v.7, n.2, p284-288, 2007.

GUERRA, A. M. N. M., PESSOA, M. F., SOUZA, C. S. M., MARACAJÁ, P. B., Utilização de plantas medicinais pela comunidade rural Moacir Lucena, Apodi-RN. *Biosci. J.*, Uberlândia, v. 26, n. 3, p. 442-450, 2010.

GREENHOUGH, A., SMARTT, H. J. M., MOORE, A. E., ROBERTS, H. R., WILLIAMS, A. C., PARASKEVA, C., KAIDI, A., The COX-2/PGE2 pathway: key roles in the hallmarks of cancer and adaptation to the tumour microenvironment. *Carcinogenesis*, v.30, n.3, p. 377-86, 2009.

GRIFFITHS, A. J. F., MILLER, J. H., SUZUKI, T. D., LEWONTIN, R. C., GELBART, W. M., Mecanismos de Mutação Gênica. In: *Introdução à Genética*. 9º ed. Guanabara e Koogan RJ. 726p. 2008.

GRIVENNIKOV, S. I.; GRETEN, F. R.; KARIN, M., Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*, v.140, n. 6, p. 883-99, 2010.

GRIVENNIKOV, S. I.; KARIN, M., Inflammation and oncogenesis: a vicious connection. *Curr Opin Genet Dev*, v.20, n.1, p.65-71, 2010.

GUINNEY, J., DIENSTMANN, R., WANG, X., DE REYNIÈS, A., SCHLICKER, A. SONESON, C., The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med.* v.21, n.11, p.1350-1356, 2015.

GUPTA, A. K., PRETLOW, T. P., SCHOEN, R. E., Aberrant crypt foci: what we know and what we need to know. *Clin Gastroenterol Hepatol*, v.5, n.5, p.526-533, 2007.

HALLIWELL, B., Dietary polyphenols: Good, bad, or indifferent for your health? *Cardiovascular Research*, v.73, p.341-347, 2007.

HANAHAH, D., WEINBERG, R. A., The hallmarks of cancer. *Cell*, v. 100, n. 1, p. 57-70, 2000.

HE, L., TIAN, D. A., LI, P. Y., HE, X. X., Mouse models of liver cancer: progress and recommendations. *Oncotarget.* v.6, n.27, p.23306-23322, 2015.

HEMAMALINI, K., SRIKANTH, A., SUNNY, G., PRANEETHKUMAR, H., Phytochemical screening and analgesic activity of methanolic extract of *Ximenia americana.*, *Current Pharma Research*, v.1, n.2, p.153-156, 2011.

IGNAT, I., VOLF, I., POPA., V, I., A critical review of methods for characterization of polyphenolic compounds in fruits of vegetables. *Food Chemistry* v.126, n.4, p.1821-1835, 2011.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA)., Estatísticas do Câncer: Vigilância do câncer e fatores de risco. 2014. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>. Acesso em Julho de 2018.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC)., 1,2-DIMETHYLHYDRAZINE(Group 2A),v.71, 1999, p.947.Disponível em: <http://www.inchem.org/documents/iarc/vol71/036-dimhydr.html>. Acesso em julho de 2018.

JACOB, S., PRAZ, F., DNA mismatch repair defects: role in colorectal carcinogenesis. *Biochimie*, v.84, n.1, p.27-47, 2002.

JAMES, D. B., ABU, E. A., WUROCHEKKE, A. U., ORGI, G. N. Phitochemical and Antimicrobial investigation of the aqueous and methanolic extracts of *Ximenia Americana*. *Journal of Medical Science, Zaria*, v.7, n. 2, pp. 284-288, 2007.

JENNER, A. M., RAFTER, J., HALLIWELL, B., Human fecal water content of phenolics: the extent of colonic exposure to aromatic compounds. *Free Radical Biology and Medicine*, v.38, p.763-772, 2005.

JONES, P. A., BAYLIN, S. B., The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet*, v.3, n.6, p.415-428, 2002.

JOVEN, J., MICOL, V., SEGURA-CARRETERO, A., VILLAVERDE. C. A., MENÉNDEZ, J. A., For the Bioactive Food Components Platform., Polyphenols and the Modulation of Gene Expression Pathways: Can We Eat Our Way Out of the Danger of Chronic Disease?., *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, v.54, n.8, p.985-1001, 2014.

KABRAN, G. M. R., MAMYRBEKOYA-BEKRO, J. A., PIRAT, J. L., LECOUEY, M., SAINTE-CATHÉRINE, O., SOMMERER, N., BEKRO, Y. A., UPLC-MS. Quantification and anticancer potencial of and *Ximenia americana* hidroacetonico, crude extract leaves. *Der Chemica Sinica*, v.8, n.1, 2017.

KAMILOGLU, S., TOYDEMIR, G., BOYACIOGLU, D., BEEKWILDER, J., HALL, R. D., CAPANOGLU, E., A Review on the Effect of Drying on Antioxidant Potential of Fruits and Vegetables., *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, v.56, p.110-129, 2016.

KAWAMORI, T., RAO, C. V., SEIBERT, K., REDDY B. S., Chemopreventive activity of celecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, against colon carcinogenesis. *Cancer Res*, v.58, n.3, p.409-412, 1998.

KHAN, Z., KHAN, N., TIWARI, P. R., NAND, K. S., GBKS, P., PRAKASH, S. B., Biology of Cox-2: an application in cancer therapeutics. *Curr Drug Targets*, v.12, n.7, p. 1082-1093, 2011.

KHAN, R., KHAN, A. Q., LATEEF, A., REHMAN, M. U., TAHIR, M., ALI, F., HAMIZA, O.O., SULTANA, S., Glycyrrhizic acid suppresses the development of precancerous lesions via regulating the hyperproliferation, inflammation, angiogenesis and apoptosis in the colon of Wistar rats. *PLoS One*, v.8, n.2, 2013.

KELLOFF, G. J., SIGMAN, C. C., GREENWALD, P., Cancer chemoprevention: progress and promise. *Eur J Cancer*, v.35, n.14, p.2031-2038, 1999.

KIRSCH-VOLDERS, M., VANHAUWAERT, A., EICHENLAUB-RITTER, U., DECORDER, I., Indirect mechanisms of genotoxicity. *Toxicol Lett*, v.140-141, p. 63- 74, 2003.

KOLNIAK-OSTEK, J., OSZMIANSKI, J., Characterization of phenolic compounds in different anatomical pear (*Pyrus communis* L.) parts by ultra-performance liquid chromatography photodiode detector-quadrupole/time of flight-mass spectrometry (UPLC-PDA-Q/TOF-MS), *International Journal of Mass Spectrometry*, v.392, p.154-163, 2015.

KONÉ, W. M., ATINDEHOU, K. K., TERREAUX, C., HOSTETTMANN, K., TRAORÈ, D., DOSSO, M., Tradicional medicine in North Cote-d'Ivoire: screening of 50 medicinal plants for antibacterial activity. *J. Ethnopharmacol.* v.93, p. 43-49, 2004.

KONATE, K., KONATE, O. N., ARSÈNE. M., SOUZA, A., OKSANA S., Anti-Nociceptive and Anti-Inflammatory Properties of Polyphenol-Rich Fractions of Roots from *Ximenia americana* L., (Olacaceae), in *Experimental Mice, Human Journals Research Article*, v.12, 2018.

KRISHNAIAH, D., SARBATLY, R., NITHYANANDAM, R., A review of the antioxidant potential of medicinal plant species, *Food Bioprod. Proc.* v.89, p.217-233 2011.

LAMIEN-MEDA, A., LAMIEN, C. E., COMPAORÉ, M. M. Y., MEDA, R. N. T., KIENDREBEOGO, M., ZEBE, B., MILLOGO, J.F., NACOULMA, O. G., Polyphenol Content and Antioxidant Activity of Fourteen Wild Edible Fruits from Burkina Faso. *Molecules*, v.13, n.3, p.581-594, 2008.

LANDETE, J. M., Updated Knowledge about Polyphenols: Functions, Bioavailability, Metabolism, and Health., *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, v.52, n.10, p. 936-948, 2012.

LAPA, A. J., SOUCCAR, C., LIMA-LANDMAN, M. T. R., GODINHO, R. O., NOGUEIRA, T. C. M. L. *Farmacologia e toxicologia de produtos naturais*. IN SIMÕES., C. M. O., SCHENKEL, E. P., GOSMANN, G., MELLO, J. C. P., MENTZ, L. A., PETROVICK, P. R (org). *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 5.ed. Porto Alegre: Ed. Universidade/UFRGS, 2004.

LASA, M., MAHTANI, K. R., FINCH, A., BREWER, G., SAKLATVALA, J., CLARK, A. R., Regulation of cyclooxygenase 2 mRNA stability by the mitogen-activated protein kinase p38 signaling cascade. *Mol Cell Biol*, v.20, n.12, p. 4265-4274, 2000.

LEVINE, J. S, AHNEN, D. J., Adenomatous polyps of the colon. *N Engl J Med.* n.355, v.24, p. 2551-2557, 2006.

LINKOUS, A., YAZLOVITSKAYA, E., Cytosolic phospholipase A2 as a mediator of disease pathogenesis. *Cell Microbiol*, v.12, n.10, p. 1369-1377, 2010.

LORENZI, H., MATOS, F. J. A., *Plantas Medicinais No Brasil: Nativas e Exóticas*, 2 ed.; Instituto Plantarum: Nova Odessa, São Paulo, Brasil, p.399-400, 2008.

MACÊDO, D. G., RIBEIRO, D. A., COUTINHO, H. D. M., MENEZES, I. R. A., SOUZA, M. M. A., Práticas terapêuticas tradicionais: uso e conhecimento de plantas do cerrado no estado de Pernambuco (Nordeste do Brasil), *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*. v.14, n.6, p.491-508, 2015.

MADDISON, K., CLARKE, A. R., New approaches for modelling cancer mechanisms in the mouse. *J Pathol*. v.205, n.2., p.181-193, 2005.

MAGALHÃES, L. S., GUERRA, C., AZEVEDO, L.R., CRESPO, J. M. R. S., Avaliação da atividade antibacteriana do extrato de *Caesalpinia ferrea* Martius e desenvolvimento de uma formulação fitocosmética. *Revista científica da faminas*, v.11, n.1, 2015.

MAIA, G. N., *Caatinga: árvores e arbustos e suas utilidades*. 1nd. ed. D & Z Computação Gráfica: São Paulo. 2004.

MAIKAI, V. A., KOBO, P. I., MAIKAI, B. V., Antioxidant properties of *Ximenia americana*. *Afr J Biotechnol*, v.9, p.7744-7746, 2010.

MANTOVANI, A. et al. Cancer-related inflammation. *Nature*, v.454, n.7203, p.436-444, 2008.

MARON, D. M., AMES, B. N., Revised methods for the Salmonella mutagenicity test. *Mutation Research*, v.113, p. 173-215, 1983.

MATOS, F. J. A., *Plantas medicinais: guia de seleção e emprego das plantas usadas em fitoterapia no Nordeste do Brasil*. Fortaleza. Imprensa Universitária, 2007.

MAZUE, F. et al. Differential protective effects of red wine polyphenol extracts (RWEs) on colon carcinogenesis. *Food Funct*, v. 5, n. 4, p. 663-670, 2014.

MATOS, F. J. A., *Plantas medicinais: guia de seleção e emprego das plantas usadas em fitoterapia no Nordeste do Brasil*. 3 ed. Fortaleza, imprensa Universitária, 2007.

MELO, J. G. et al. Medicinal plants used as antitumor agents in Brazil: an ethnobotanical approach. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v. 2011, p. 365-359, 2011.

MEVY, J. P., BESSIERE, J. M., GREFF, S., ZOMBRE, G., VIANO, J., Composition of the volatile oil from the leaves of *Ximenia americana* L. *Biochem Syst Ecol*, v.34, p.549-553, 2006.

MORAIS-COSTA, F.; SOARES, A.C.M.; BASTOS, G.A.; NUNES, Y.R.F.; GERASEEV, L.C.; BRAGA, F.C.; LIMA, W.D.; DUARTE, E.R. Plants of the Cerrado naturally selected

by grazing sheep may have potential for inhibiting development of *Haemonchus contortus* larva. *Trop. Anim. Health Prod.*, v.47, 1321-1328, 2015.

MORAIS, S. M., DANTAS, J. D. P., SILVA, A. R. A., MAGALHÃES, E., Plantas medicinais usadas pelos índios Tapebas do Ceará. *Revista Brasileira de Farmacognosia.*, João Pessoa, v. 15., n. 2, p.167-177, 2005.

MOSER, A. R., PITOT, H. C., DOVE, W. F., A dominant mutation that predisposes to multiple intestinal neoplasia in the mouse. *Science.* v.247, p.322-324, 1990.

MOURA, N. A., Efeitos da ingestão de simbiótico e indol-3-carbinol sobre o processo de carcinogênese química de cólon em ratos Wistar alimentados com dieta contendo heme (2015). Tese apresentada ao Instituto de Biociências, Campus de Botucatu, UNESP, Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada, 89p.

MURDOCH, C. et al. The role of myeloid cells in the promotion of tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer*, v.8, n.8, p. 618-631, 2008.

MYERS, N., MILTTERMEIER R. A., MILTTERMEIER C. G., FONSECA G. A. B., KENTS, J., Biodiversity hotspots for conservation priorities. *Nature*, v.403, p.853-858, 2000.

NAVARRO-MOLL, M. C., Uso racional de las plantas medicinales. *Pharmaceutical Care*, Barcelona, v.2, p.9-19, 2000.

NEWELL, L. E., HEDDLE, J. A., The potent colon carcinogen, 1,2- dimethylhydrazine induces mutations primarily in the colon. *Mut Res*, v.564, n.1, p.1-7, 2004.

OGUNLEYE, D. S., IBITOYE, S. F., Studies of antimicrobial activity and chemical constituents of *Ximenia americana*. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, v.2, n.2, p. 239-241, 2003.

OLABISSI, O. A., MOUSSA, O., MOUSTAPHA, O., EDGARD, Z. F., ELÉONORE, K., MARIUS, L., PIERRE, G.I., Acute toxicity and anti-inflammatory activity of aqueous ethanol extract of root bark of *Ximenia americana* L. (Olacaceae). *African J. Pharm. Pharmacol* v.5, p.806-811, 2011.

OLIVEIRA, F. C. S., BARROS, R. F. M., MOITA NETO, J. M., Plantas medicinais utilizadas em comunidades rurais de Oeiras, semiárido piauiense. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, v.12, n.3, p.282-301, 2010.

OMER, M. E. F. A., ELNIMA, E. I. Antimicrobial activity of *Ximenia americana*. *Fitoterapia*, v. 74, p. 122-126, 2003.

OSHIMA, M. et al. Suppression of intestinal polyposis in Apc delta716 knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2 (COX-2). *Cell*, v.87, n.5, p.803-809, 1996.

OSMAK, M., KOVACEK, I., LJUBENKOV, I., SPAVENTI, R., ECKERT-MAKSIĆ, M., Ascorbic acid and 6-deoxy-6-chloro-ascorbic acid: potential anticancer drugs. *Neoplasma*. v.44, n.2, p.101-107, 1997.

OSÓRIO, C. HURTADO, N. DAWID, N.HOFMANN, T. HEREDIA-MIRA, F. J., MORALES, A. L., Chemical characterisation of anthocyanins in tamarillo (*Solanum betaceum* Cav.) and Andes berry (*Rubus glaucus* Benth.) fruits, *Food chemistry*, v.132, n.4, p.1915-1921, 2012.

PAGOTTO, T. C. S. et al. Bioma cerrado e área estudada. In: PAGOTTO, T. C. S.; SOUZA, P. R. Biodiversidade do complexo Aporé-Sucuriú : subsídios à conservação e ao manejo do cerrado: área prioritária 316 – Jauru . Campo Grande: UFMS, p.18-30, 2006.

PANTOJA, P. S., ASSREUYB, A. M. S., SILVA, R. O., DAMASCENO, S. R. B., MENDONÇA, V. A., MENDES, T. S., MORAIS, J. A. V., ALMEIDA, S. L., TEIXEIRA, A. E. E. A., SOUZA, M. H. L. P., PEREIRA, M. G., SOARES, P. M. G., The polysaccharide-rich tea of *Ximenia americana* barks prevents indomethacin-induced gastrointestinal damage via neutrophil inhibition, *Journal of Ethnopharmacology*, p.195-201, 2018.

PANDURANGAN, A. K. et al. Luteolin, a bioflavonoid inhibits azoxymethane-induced colon carcinogenesis: Involvement of iNOS and COX-2. *Pharmacogn Mag*, v.10, n.2, p. 306- 310, 2014.

PEREIRA, M., Avaliação dos efeitos quimiopreventivos da vitamina c e do ácido acetilsalicílico em modelo animal de câncer colorretal (2016). Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense, 107p.

PEREIRA, R. J., CARDOSO, M. G., Vegetable secondary metabolites and antioxidants benefits *J. Biotec. Biodivers.* v. 3, n.4, p. 146-152. 2012.

PERSE, M., CERAR, A., Morphological and molecular alterations in 1,2 dimethylhydrazine and azoxymethane induced colon carcinogenesis in rats. *J. Biomed Biotechnol.*, 2011.

PERVAIZ, A., ADWAN, H., BERGER, M. R., Riproximin: A type II ribosome inactivating protein with antineoplastic potential induces IL24/MDA7 and GADD genes in colorectal cancer cell lines. *Int. J. Oncol.* v. 47, 981-990, 2015.

PIERRE, F., PEIRO, G., TACH, E. S., CROSS, A. J., BINGHAM, S. A., et al.: New marker of colon cancer risk associated with heme intake: 1,4-dihydroxynonane mercapturic acid. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;

POLLOCK, R. E. *Manual de Oncologia Clínica*. São Paulo: Fundação Oncocentro de São Paulo, 1316, 2006.

POLYAK, K., HAMILTON, S. R., VOGELSTEIN, B., KINSLER, K. E., Early alteration of cell-cycle-regulated gene expression in colo-rectal neoplasia. *Am. J. Pathol.*, v.149, p. 381-387, 1996.

PRIOLLI, D. G., CANELLOI, T. P., LOPES, C. O., VALDÍVIA, J. C., MARTINEZ, N. P., AÇARI, D. P., CARDINALI, I. A., RIBEIRO, M. L., Oxidative DNA damage and β -catenin expression in colorectal cancer evolution. *Int J Colorectal Dis.* v.28, n.5, p.713-722, 2013.

QIAN, B. Z., POLLARD, J. W., Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell*, v.141, n.1, p.39-51, 2010.

QUINTANS JUNIOR, L. J., ALMEIDA, R. N., FALCO, A. C. G. M., AGRA, M. F., SOUSA, M. F. V., BARBOSA FILHO, J. M., Avaliação da Atividade Anticonvulsivante de Plantas do Nordeste Brasileiro. *Acta Farm. Bonaerense.* v.21, p. 179-184, 2002.

RABELLO-GAY, M. N., RODRIGUES, M. A. L. R., MONTELEONE-NETO, R., Mutagênese, Teratogênese e Carcinogênese-Métodos e Critérios de Avaliação. Ed. Sociedade Brasileira de Genética, Revista Brasileira de Genética. Ribeirão Preto. 1991. 246p.

RAJU, J., Azoxymethane-induced rat aberrant crypt foci: relevance in studying chemoprevention of colon cancer. *World J Gastroenterol.*, v.43, p.6632-6635, 2008.

RATES, S. M. K., Promoção do uso racional de fitoterápicos: Uma abordagem no ensino de Farmacognosia., *Revista Brasileira de farmacognosia*, v.11 n.2, p.57-69, 2001.

REICHLING, T., GOSS, K. H., CARSON, D. J., HOLDCRAFT, R.W., LEY-EBERT, C., WITTE, D., ARONOW, B. J., GRODEN, J., Transcriptional profiles of intestinal tumors in *Apc* (*Min*) mice are unique from those of embryonic intestine and identify novel gene targets dysregulated in human colorectal tumors. *Cancer Res.* v.65, p.166-176, 2005.

REYES-GARCÍA, V., The relevance of traditional knowledge systems for ethnopharmacological research: theoretical and methodological contributions. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, v.6, p.32, 2010.

RESENDE, F. A., Estudo do potencial antimutagênico, mutagênico, estrogênico e antibacteriano de flavonoides (2011). Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências e Biotecnologia aplicadas à Farmácia, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP., 183p.

REZENKA, T., SINGLER, K., Identification of very long chain unsaturated fatty acids from *Ximenia* oil by atmospheric pressure chemical ionization liquid chromatography –mass spectroscopy. *Phytochemistry*, v.68, p. 925-934, 2007.

RIBEIRO, L. R., MARQUES, E. K., A importância da mutagênese ambiental na carcinogênese humana. In: Ribeiro, L. R, Salvadori, D. M. F., Marques, E. K., *Mutagênese Ambiental*. Editora ULBRA. 2003. p. 21-27.

RIBEIRO, M. L., PRIOLLI, D. G., MIRANDA, D. D., ARÇARI, D. P., PEDRAZZOLI, J. J. R., MARTINEZ, C. A., Analysis of oxidative DNA damage in patients with colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer.* v.7, n.4, p.267-272, 2008.

RISIO, M., The natural history of adenomas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* v.24, n.3, p. 271-280, 2010.

RODRIGUES, M. A. M., SILVA, L. A. G., SALVADORI, D. M. F., CAMARGO, J. L. V., MONTENEGRO, M. R., Aberrant crypt foci and colon cancer: comparison between a short- and medium term bioassay for colon medium-term bioassay for colon carcinogenesis using dimethylhydrazine in Wistar rats. *Braz J. Med. Biol. Res.*, v.35, p.351-355, 2002.

RODRIGUEZ-RAMIRO, I. et al. Cocoa polyphenols prevent inflammation in the colon of azoxymethane-treated rats and in TNF-alpha-stimulated Caco-2 cells. *Br J Nutr.*, v. 110, n. 2, p. 206-215, 2013

ROQUE, A. A., ROCHA, R. M., LOIOLA, M. I. B., Uso e diversidade de plantas medicinais da Caatinga na comunidade rural de Laginhas, município de Caicó, Rio Grande do Norte (nordeste do Brasil), *Rev. Bras. Pl. Med., Botucatu*, v.12, n.1, p.31-42, 2010.

RONCUCCI, L., MARIANI, F., Prevention of colorectal cancer: How many tools do we have in our basket? *Eur J Intern Med.* v.26, n.10, p.752-756, 2015.

RUSTGI, A. K. The genetics of hereditary colon cancer. *Genes Dev.*, v. 21, n. 20, p. 2525-2538, 2007.

SACANDE, M., VAUTIER, H., *Ximenia americana* L. Seed Leaflet. v.112, p.1-2, 2006.

SALES, K. J.; GRANT, V.; JABBOUR, H. N. Prostaglandin E2 and F2alpha activate the FP receptor and up-regulate cyclooxygenase-2 expression via the cyclic AMP response element. *Mol Cell Endocrinol*, v. 285, n.1-2, p. 51-61, 2008.

SAMPAIO, P, B., AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA DE COMPOSTOS FENÓLICOS IN VITRO E BIOLÓGICA DO EXTRATO PURIFICADO DE AÇAÍ (*Euterpe oleracea*) EM MODELO IN VIVO DE CARCINOGENESE DE CÓLON INDUZIDA (2014)., Tese apresentada à Faculdade de Engenharia de Alimentos da Universidade Estadual de Campinas., Programa de Pós-graduação em Ciência de Alimentos, 127p.

SANTANA, C. P., MEDEIROS, F. D., CORREIA, L. P. DINIZ, P.H. G. D., VEÂRAS, G., MEDEIROS, A. C. D., Dissolution and uniformity of content of tablets developed with extract of *Ximenia americana* L., *PLoS ONE*, v.13, n.5, 2018.

SANTOS, S. L. D. X., Animais e plantas utilizados como medicinais por uma comunidade rural do semi-árido da Paraíba, Nordeste do Brasil (2009). Dissertação de mestrado em Ciência e Tecnologia Ambiental, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, Brasil.

SARMENTO, J. D. A., MORAIS, P. L. D., SOUZA, F. I., MIRANDA, M. R. A., Physical-chemical characteristics and antioxidant potential of seed and pulp of *Ximenia americana* L. from the semiarid region of Brazil, *African Journal of Biotechnology.* v. 14, n.20, p.1743-1752, 2015.

SIDDAIAH, M., JAYAVEERA, K., MALLIKARJUNA, R., RAVINDRA, R., YASODHA, K., Phytochemical screening and analgesic activity of methanolic extract of *Ximenia Americana*. *J.Pharm.Chem.*, v.3, p.23-25, 2009.

SINICROPE, F. A.; GILL, S. Role of cyclooxygenase-2 in colorectal cancer. *Cancer Metastasis Rev.*, v. 23, n. 1-2, p. 63-75, Jan-Jun 2004.

SMYTH, M. J., DUNN, G. P., SCHREIBER, R. D., Cancer immunosurveillance and immunoediting: the roles of immunity in suppressing tumor development and shaping tumor immunogenicity. *Adv Immunol*, v.90, p.1-50, 2006.

SILVA, C. S. P., PROENÇA, C. E. B., Uso e disponibilidade de recursos medicinais no município de Ouro Verde de Goiás, GO, Brasil. *Acta Bot Bras*, v. 22, p. 481-492, 2008.

SORO, T. Y., TRAORE, F., SAKANDE, J., Activité analgésique de l'extrait aqueux de *Ximenia americana* (Linné) (Olacaceae). *C. R. Biol.* v.332, 371-377,2009.

SATOTO, G. F., Estudo do óleo de *Ximenia americana* L. de produção artesanal angolana: avaliação das propriedades químicas e biológicas (2017). Dissertação apresentada Universidade de Lisboa faculdade de ciências departamento de química e bioquímica.

SULEMAN, S., TUFAA, T. B., KEBEBEA, D., BELEWA, SILESHI., MEKONNENA, Y., GASHEB, F, MUSSAB, S., WYNENDAELEC, E., DUCHATEAUE, L., SPIEGELEER, B., Treatment of malaria and related symptoms using traditional herbal medicine in Ethiopia, *Journal of Ethnopharmacology*, v.213, p. 262-279, 2018.

SURH, Y. J., Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. *Nat Rev Cancer*, v. 3, n.10, p.768-780, 2003.

SCHENKEL, E. P., GOSMANN, G, PETROVICK, P. R. Produtos de origem vegetal e o desenvolvimento de medicamentos. In Simões CMO. (Org.) *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFRGS/Editora da UFSC, Brasil, 2003.

SCHMUTTE, C., YANG, A. S., NGUYEN, T. T., BEART, R. W., JONES, P. A., Mechanisms of the involvement of DNA methylation in colon carcinogenesis. *Cancer Res.* v.56, n.10, p.2375- 2381, 1996.

SHETTAR, A. K., KOTRESHA, K., KALI WAL, B. B., VEDAMURTHY, A. B., Evaluation of in vitro antioxidant and anti-inflammatory activities of *Ximenia americana* extracts. *Asian Pac. J. Trop. Dis.* v.5, p.918-923, 2015.

SHETAR, A. K., SATEESH, M.K., KALI WAL, B.B., VEDAMURTHY SHPITZ, A.B., BOMSTEIN, B., MEKORI, Y., COHEN, Y., KAUFMAN, R., GRANKIN, Z., BERNHEIM, M., In vitro antidiabetic activities and GC-MS phytochemical analysis of *Ximenia americana* extracts J. Proliferating cell nuclear antigen as a marker of cell kinetics in aberrant crypt foci hyperplastic polyps, adenomas, and adenocarcinomas of the human colon. *Am. J. Surg*, v.174, p.425-430, 2017.

SIDDAIAH, M., JAYAVEERA, K., MALLIKARJUNA, R., RAVINDRA, R., YASODHA K., Phytochemical screening and analgesic activity of methanolic extract of *Ximenia Americana*. *J.Pharm.Chem*, v.3, p.23-25, 2009.

SILVA, B. A. F., COSTA, R. H. S., FERNANDES, C. N. L., LEITE, H. I., RIBEIRO-FILHO, J., GARCIA, T. R., COUTINHO, H. D. M., WANDERLEY, A. G., MENEZES, I. R.

A., HPLC profile and antiedematogenic activity of *Ximenia americana* L.(Olacaceae) in mice models of skin inflammation, *Food and Chemical Toxicology*, v.119, p.199-205, 2018.

SILVA-LEITE, K. E. S., GIRÃO, D. K. F. B., PIRES, A. F., ASSREUY, A. M. S., MORAES, P. ALMIR F., CUNHA, A. P. RICARDO, N, M. P. S., CRIDDLE, D. N., SOUZA, M. H. L. P., PEREIRA, M. G. SOARES, P. M. G., *Ximenia americana* heteropolysaccharides ameliorate inflammation and visceral hypernociception in murine caerulein-induced acute pancreatitis: Involvement of CB2 receptors, *Biomedicine & Pharmacotherapy*. v.106, p.1317-1324, 2018.

SOUZA NETO JÚNIOR, J. C. S., Avaliação de feridas cutâneas em ratos tratadas com creme à base de extrato de Ameixa-do-Mato (*X. americana*) a 10%. (2016). Tese apresentada ao programa de Pós-graduação em biociência animal. Universidade Federal Rural do Pernambuco, 173p.

STRYKER, S. J., WOLFF, B. G., CULP, C. E., LIBBE, S. D, ILSTRUP, D. M., MACCARTY, R. L. Natural history of untreated colonic polyps. *Gastroenterology*. n.93, v.5, p. 1009-1013, 1987.

TERZIC, J. et al. Inflammation and colon cancer. *Gastroenterology*, v. 138, n. 6, p.2101-2114, 2010.

TETE, S. et al. Nutrition and cancer prevention. *Int J Immunopathol Pharmacol*, v. 25, n. 3, p. 573-581, 2012.

TONG, Y., YANG, W., KOEFFLER, H. P. Mouse Models of cancer colorectal. *Chin J Cancer*.; v.30, n.7, 450-462, 2011.

TORRE, L. A., BRAY, F., SIEGEL, R. L., FERLAY, J., LORTET-TIEULENT, J., JEMAL, A., Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer, J Clin*. v.65, n.2, p. 87-108, 2015.

TRAESEL, G. K., DE SOUZA, J. C., DE BARROS, A. L., SOUZA, M. A., SCHMITZ, W. O., MUZZI, R. M., OESTERREICH, S. A., ARENA, A. C., Acute and subacute (28 days) oral toxicity assessment of the oil extracted from *Acrocomia aculeata* pulp in rats. *Food Chem. Toxicol*. n.74, p.320-325, 2014.

TRAVERSO G, SHUBER A, OLSSON L, LEVIN B, JOHNSON C, HAMILTON SR, BOYNTON K, KINZLER KW, VOGELSTEIN B. Detection of proximal colorectal cancers through analysis of faecal DNA. *Lancet*. v.359, n.9304, p.403- 404, 2002.

TRAORÉ, M. S., BALDE, M. A., CAMARA, A., BALDE, E. S., DIANE, S. DIALLO, M. S. T., KEITA, A., COS, P., MAES, L., PIETERS, L., The malaria co-infection challenge: An investigation into the antimicrobial activity of selected Guinean medicinal plants. *J. Ethnopharmacol*. v.174, 576–581, 2015.

TUDEK, B., BIRD, R.P., BRUCE, E. W. R., Foci of aberrant crypts in the colons of mice and rats exposed to carcinogens associated with foods. *Cancer Res*., v.49, p.1236-1240, 1989.

VARMUS, H., The new era in cancer research. *Science*. v.312, n.5777, p.1162-1165, 2006.

- VENÂNCIO, A.M. Toxicidade aguda e atividade antinociceptiva do óleo essencial do *Ocimum basilicum* L. (manjeriçã), em *Mus musculus* (camundongos). (2006). Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão. 108p.
- VENDRAMINI-COSTA, D. B., CARVALHO, J. E., Molecular link mechanisms between inflammation and cancer. *Curr Pharm Des*, v. 18, n. 26, p. 3831-52, 2012.
- VERMA, A. K., BOUTWELL, R. K., Effects of dose and duration of treatment with the tumorpromoting agent, 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate on mouse skin carcinogenesis. *Carcinogenesis*, v. 1, n. 3, p. 271-276, 1980.
- 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 test systems. *Acta Scientiarum*, n. 23, p. 593-598, 2001.
- VIEIRA, M. G. F., Aspectos morfológicos e morfométricos de feridas cutâneas em ratos Tratadas com extrato hidroalcoólico de ameixa-do-mato (*Ximenia americana*) a 10% (2018) Dissertação apresentada ao programa de pós-graduação em biociência animal, Universidade Rural do Pernambuco, 59p.
- VOSS, C., EYOL, E., BERGER, M. R., Identification of potent anticancer activity in *Ximenia americana* aqueous extracts used by African traditional medicine. *Toxicology and Applied Pharmacology*, v. 211, p. 177-178, 2006.
- WANG., P., WANG, B., CHUNG,S., WU,Y., HENNING,S. M., VADGAMA J.V.,Increased chemopreventive effect by combining arctigenin, green tea polyphenol and curcumin in prostate and breast cancer cells., *RSC Advances*., v. 66., 2014.
- WARREN, C. A. et al. Quercetin may suppress rat aberrant crypt foci formation by suppressing inflammatory mediators that influence proliferation and apoptosis. *J Nutr*, v. 139, n.1, p.101-105, 2009.
- WEINBERG, R. A. *The Biology of Cancer*. Nova York e Londres: Garland Scienc, 2014.
- WEISS, D. J., WARDROP, K. J., (Eds). *Schalm's Veterinary Hematology*. 6th ed. Ames: Wiley Blackwell, 2010.
- WEITZMAN, S. A., GORDON, L. I. Inflammation and cancer: role of phagocyte-generated oxidants in carcinogenesis. *Blood*, v.76, n.4, p. 655-663, 1990.
- WHEELER, J. M., KIM, H. C., ILYAS, M., MORTENSEN, N. J., BODMER, W.F., Hypermethylation of the promotor region of the E-Cadherin gene (CDH1) in sporadic and ulcerative colitis associated colorectal cancer. v.48, n.3, p.367-371, 2003.
- WHEELER, J. M. D., Epigenetics, mismatch repair and colorectal cancer. *Ann R Coll Surg Engl*, v.87, n.1, 15-20, 2005.
- WU. X., HAWK, S. P. E., Chemoprevention – History and general principles., *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*.,v.25, n.4, p. 445-459, 2011.

XIAO, H., HAO, X., SIMI, B., JU, J., JIANG, H., REDDY, B.S., YANG, C. S. Green tea polyphenols inhibit colorectal aberrant crypt foci (ACF) formation and prevent oncogenic changes in dysplastic ACF in azoxymethane-treated F344 rats. *Carcinogenesis* v. 29, n. 1, p. 113-119, 2008.

YANG, K., FARD, S., FURRER, R., ARCHER, M. C., BRUCE, R., LIP, H. Y., MEHTA, R, O'BRIEN, P. J., GIACCA, A., WARD, W. E., FEMIA, P., CADERNI, G., MELINE, A., BANKS, K., Risk Factors for colorectal cancer in man induce aberrant crypt foci in rats: Preliminary Findings. *Nutrition and Cancer*. v.68,n.1, p.94-104, 2016.

YUSPA, S. H., POIRIER, M. C., Chemical carcinogenesis: from animal models to molecular models in one decade. *Adv Cancer Res*, v.50, p.25-70, 1988.