

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora, o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 23/02/2020.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO
DE MESQUITA FILHO”

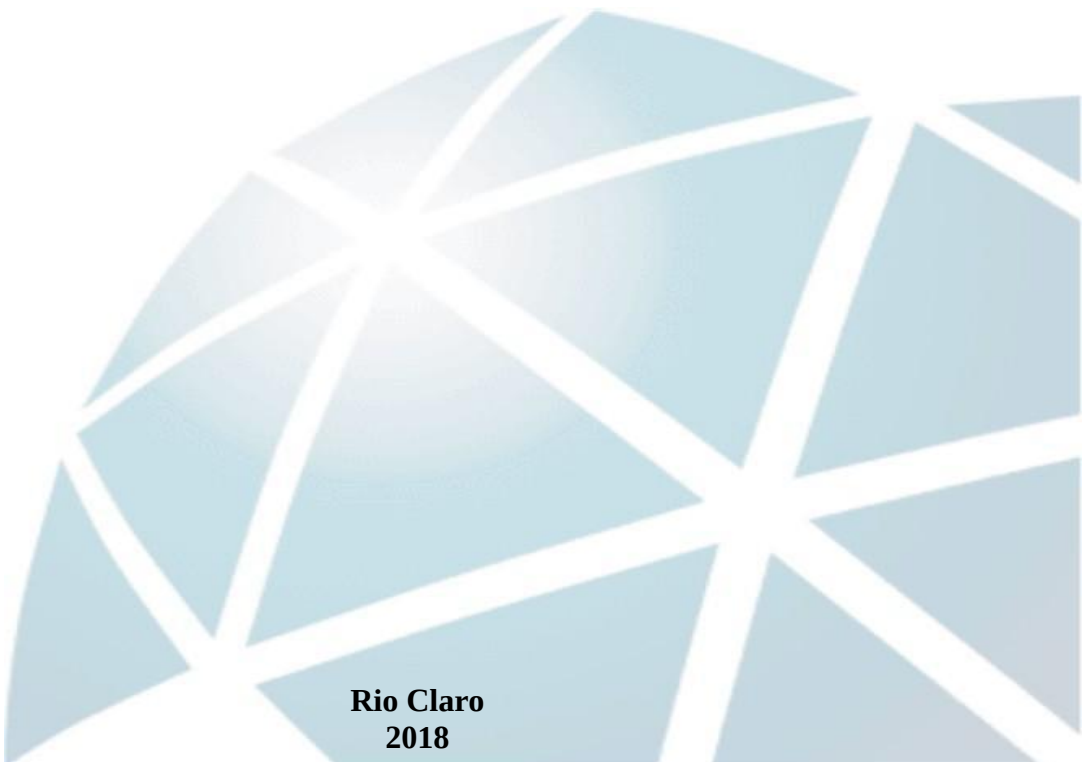
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS- RIO CLARO



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

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL GENOTÓXICO E
ANTIGENOTÓXICO DE *Lycium barbarum* (Goji Berry),
NUTRACÊUTICO USADO COMO CITOPROTETOR E
ANTIOXIDANTE**

LETÍCIA CRISTINA GONÇALVES



**Rio Claro
2018**

**Avaliação do potencial genotóxico e antigenotóxico de
Lycium barbarum (Goji Berry), nutracêutico usado como
citoprotetor e antioxidante**

LETÍCIA CRISTINA GONÇALVES

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Aparecida Marin Morales

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

Rio Claro - SP
2018

- 574.87 Gonçalves, Leticia Cristina
G635a Avaliação do potencial genotóxico e antigenotóxico de *Lycium barbarum* (goji berry), nutracêutico usado como citoprotetor e antioxidante / Leticia Cristina Gonçalves. - Rio Claro, 2018
150 f. : il.
- Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências de Rio Claro
Orientadora: Maria Aparecida Marin Morales
Coorientadora: Maria Tereza Pamplona da Silva
1. Citologia. 2. *Allium cepa*. 3. Cultura de células. 4. Antigenotoxicidade. 5. Antimutagenicidade. 6. Goji berry. I. Título.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Rio Claro



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTIGENOTÓXICO E ANTIMUTAGÊNICO DE *Lycium barbarum* (Goji Berry), NUTRACÊUTICO USADO COMO CITOPROTETOR E ANTIOXIDANTE

AUTORA: LETÍCIA CRISTINA GONÇALVES

ORIENTADORA: MARIA APARECIDA MARIN MORALES

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

Profa. Dra. MARIA APARECIDA MARIN MORALES
Departamento de Biologia / IB Rio Claro

Profa. Dra. DANIELA MORAIS LEME
Departamento de Genética / Universidade Federal do Paraná

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

Rio Claro, 23 de fevereiro de 2018

Título alterado para: "Avaliação do potencial genotóxico e antigenotóxico de *Lycium barbarum* (Goji Berry), nutraceutico usado como citoprotetor e antioxidante"

Dedico esse trabalho a Deus e aos
meus grandes incentivadores, meus
pais Carmem e Sergio e minha irmã
Priscila

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me dar forças para vencer os obstáculos e colocar sempre pessoas iluminadas no meu caminho. Por ser meu refúgio, coragem e porto seguro.

Aos meus queridos pais, Sergio e Carmem, pelo apoio, confiança, amor, carinho, companheirismo e, principalmente, acreditarem em mim quando muitas vezes nem eu mesma acreditava. Vocês são os grandes responsáveis por essa conquista e tantas outras na minha vida. Obrigada por muitas vezes abdicarem de seus sonhos para ajudar nos meus.

A minha irmã Priscila, por todos os cuidados, conversas, apoio, amizade e acima de tudo ser uma segunda mãe para mim nessa vida. Obrigada por me apoiar, impulsionar e acreditar que tudo isso iria acontecer.

A minha orientadora, Prof^a Dr^a Maria Aparecida Marin Morales, por me aceitar como integrante do seu grupo de pesquisa. Sou eternamente grata pela oportunidade. Obrigada pela paciência, todos os ensinamentos sempre com muito carinho e dedicação, os conselhos e acima de tudo amizade.

A minha coorientadora Maria Tereza, popularmente conhecida como Mary. Primeiramente, por ter aceitado a coorientação, me ensinado e acompanhado todos os experimentos pessoalmente. Por todos os finais de semana, feriados e noites em que passamos trabalhando porque além de coorientadora foi amiga, conselheira e companheira.

A todos os meus amigos e colegas mutagênicos: Maria Tereza, Nádia, Laís, Michele, Bairral, Camila, Cleiton, Franco, Jaque pira (Pedro), Jorge, Leticia Gigeck, Leticia, Bulas, Márcia (Julinha), Matheus, William, Samatha, Mileni, pelo convívio mais que especial.

As minhas companheiras de estágio docência Samantha, Mileni, Letícia Gigeck e Laís por me auxiliaram nas aulas e me fazer aprender diariamente com vocês.

Especialmente, por algumas pessoas que se tornam minhas conselheiras oficiais do bem, Raquel, Laís e Nádia. Obrigada pelos conselhos, pelos desabafos, vocês se tornaram grandes amigas que eu levarei no meu coração para sempre.

À amiga de toda vida, Heddelyn por sempre me ouvir, apoiar e acreditar em mim não só academicamente como na vida pessoal.

À amiga Michele, por todas as inúmeras ajudas no inglês e nas traduções. Muito obrigada pela sua amizade e parceria de mestrado.

Ao amigo Franco, por me proporcionar estar onde estou hoje uma vez que, foi meu primeiro coorientador.

À técnica e amiga Adriana, por toda ajuda durante este trabalho, almoços juntos e inúmeras risadas.

À Fernanda Flores por todo auxílio nas análises fitoquímicas, estresse oxidativo e todas as risadas proporcionadas.

À UNIARARAS, por permitir o desenvolvimento dos experimentos fitoquímicos e por fornecer os materiais utilizados.

À Capes, pelo apoio financeiro.

A todos os professores do departamento de biologia, área biologia celular e molecular, pela transmissão de conhecimento durante o mestrado.

Aos técnicos do departamento de Biologia (Gerson, Roberta) e a secretária Cristiane obrigada pela ajuda nesse trabalho.

A todos os colegas do departamento de biologia pelo convívio agradável de todos os dias.

A todos aqueles que de alguma forma colaboraram para a realização deste trabalho! **MUITO OBRIGADA!**

*“Aqueles que passam por nós, não vão sós, não nos
deixam sós. Deixam um pouco de si, levam
um pouco de nós”*

(O pequeno príncipe- Antonie Saint- Exupéry)

RESUMO

O *L. barbarum*, popularmente conhecido goji berry, tem despertado o interesse da comunidade científica ocidental, devido a sua riqueza nutritiva e a ação antioxidante que promovem efeitos benéficos para a saúde humana. Entretanto, há poucos relatos na literatura sobre sua possível ação tóxica ou comprovação do seu potencial protetor. Sendo assim, o presente trabalho teve como objetivo avaliar os efeitos citotóxicos (pelo MMT), genotóxicos e antigenotóxicos (pelo ensaio do cometa), mutagênicos, e antimutagênicos (pelo teste do micronúcleo com bloqueio de citocinese – MN), de estresse oxidativo (pela quantificação dos níveis de GSH e TBARS e pela atividade das enzimas SOD e GST), de potencial antioxidante, do teor de polifenóis totais e da fitoquímica qualitativa de 3 diferentes concentrações recomendadas para o uso diário do extrato de *L. barbarum* (0,2; 0,4 e 0,6 g/L), por meio de ensaios realizados com sistemas-teste *in vitro* e *in vivo*. Neste estudo foram utilizados o organismo teste *Allium cepa* e culturas de duas linhagens celulares: células de hepatocarcinoma humano (HepG2) e adenocarcinoma de mama humano (MCF-7). Para *A. cepa*, foram aplicados os testes de aberrações cromossômicas e de micronúcleos em células meristemáticas e dos micronúcleos em células F1. As análises de antigenotoxicidade e antimutagenicidade realizada com esse organismo seguiram protocolos convencionais de pré-tratamento, pós-tratamento e tratamento simultâneo simples. Os resultados destes testes mostraram que o *L. barbarum* não apresentou potencial genotóxico ou mutagênico para *A. cepa*, mas apresentou respostas positivas para ações antigenotóxica e antimutagênica. Pela aplicação da fórmula de porcentagem de redução dos danos, pode-se verificar que a taxa de redução, promovida pelo *L. barbarum* variou significativamente (41,7% a 64% para as células meristemáticas e de 65% a 100% para as células F1). Assim, inferimos que o extrato de *L. barbarum* apresentou um efeito protetor sobre as células de *A. cepa*. Em relação ao teste do MTT, realizado com cultura celulares das linhagens HepG2 e MCF-7, foi possível observar que o *L. barbarum* não foi citotóxico para nenhuma das linhagens testadas. As avaliações realizadas pelo ensaio do cometa, nas mesmas linhagens celulares, mostraram que o extrato não foi genotóxico para HepG2, mas foi genotóxico para a todas as concentrações testadas (0,2; 0,4 e 0,6 g/L), para MCF-7. No entanto, na avaliação de genotoxicidade, por meio do teste do micronúcleo com bloqueio de citocinese, foi possível observar uma diminuição significativa na frequência de brotos, pontes e MN para as três concentrações testadas (0,2; 0,4 e 0,6 g/L) na linhagem MCF-7, indicando um possível reparo dos danos genotóxicos observados para o ensaio do cometa. Já no teste do MN (avaliação de mutagenicidade), não foram observadas mutagenicidade para nenhuma das linhagens testadas. As avaliações de antigenotoxicidade e antimutagenicidade do *L. barbarum* foram realizadas apenas com a linhagem HepG2, devido a ausência de potencial genotóxico e mutagênico registrado para essas células. Nesta avaliação foram seguidos os protocolos de pré-tratamento, pós-tratamento, tratamento simultâneo e tratamento simultâneo com incubação. Na avaliação de antigenotoxicidade e antimutagenicidade, os protocolos de pré e pós-tratamento com as concentrações 0,4 g/L e 0,6 g/L se mostraram mais eficazes, para essas ações, o que permite inferir que o extrato estudado age tanto por desmutagênese como bioantimutagênese. Pela análise de porcentagem de redução dos danos, verificamos que a taxa de redução, promovida pelo *L. barbarum*, teve uma eficácia de 100%, para todos os pré-tratamentos e para os pós-

tratamentos nas concentrações 0,4 g/L e 0,6 g/L, enquanto que para a concentração 0,2 g/L, a eficiência variou de 40% a 70%. Foi observado ainda que, todos os tratamentos simultâneos induziram morte celular, indicando uma possível interação entre o MMS (substância utilizada como controle positivo) com algum composto do extrato de *L. barbarum*, como as quinonas. Os efeitos protetivos do *L. barbarum* observados no sistema teste *A. cepa* e nas células HepG2 podem estar associados à presença de flavonóides, saponinas e alcalóides presentes em todas as concentrações testadas (0,2; 0,4 e 0,6 g/L), conforme verificado nas análises fitoquímicas qualitativas. Este efeito protetivo também pode ser associado ao teor de polifenóis totais, quantificados em 6,03 mg equivalente (eq.) de ác. gálico/mL, e a maior atividade antioxidante, dada pela concentração 0,6 g/L de *L. barbarum*, determinada pelo método do DPPH. Por fim, foi avaliado a capacidade do *L. barbarum* induzir alterações no equilíbrio redox em ambas as linhagens celulares (HepG2 e MCF-7). Foram quantificados os níveis de GSH, TBARS e a atividade das enzimas SOD, GST. Foi possível observar um aumento significativo apenas para os níveis de GSH na linhagem HepG2, o que confirma a proteção do material genético sugerida, anteriormente, nas demais análises realizadas com esta linhagem. Já para as células MCF-7, não foram observadas alterações significativas para nenhuma das análises realizadas, indicando ausência de indução de estresse oxidativo. Os resultados desta pesquisa sugerem que o *L. barbarum* pode apresentar efeitos protetivos sobre a molécula do DNA, pois mostrou ter ação antigenotóxica e antimutagênica, além de promissores potenciais de redução de danos, tanto em testes *in vivo* como *in vitro*.

Palavra-chave: *Allium cepa*; cultura de células; antigenotoxicidade; antimutagênicidade; estresse oxidativo; goji berry

ABSTRACT

The *L. barbarum*, popularly known as goji berry, has aroused the interest of the Western scientific community because of its nutritional richness and antioxidant action that promote beneficial effects on human health. However, there are few reports in the literature about its possible toxic action or proof of its protective potential. The present work aimed to evaluate the cytotoxic (by MMT test), genotoxic and antigenotoxic (by comet assay), mutagenic and antimutagenic effects (by micronucleus test with cytokinesis-block - MN), oxidative stress (quantification of GSH and TBARS levels and the activity of SOD and GST enzymes), antioxidant potential, total polyphenol content and qualitative phytochemical of 3 different concentrations recommended for daily use of *L. barbarum* extract (0.2; 0.4 and 0.6 g / L) by assays performed with *in vitro* and *in vivo* test systems. In this study, the test organism *Allium cepa* and cultures of two cell lines were used: human hepatocarcinoma cells (HepG2) and human breast adenocarcinoma (MCF-7). For *A. cepa*, the chromosomal aberrations and micronucleus tests were applied in meristematic cells and the micronuclei in F1 cells. The antigenotoxicity and antimutagenicity analyzes performed with this organism followed conventional protocols for pretreatment, post-treatment and simple simultaneous treatment. The results of these tests showed that *L. barbarum* did not present genotoxic or mutagenic potential for *A. cepa*, but presented positive responses to antigenotoxic and antimutagenic actions. By applying the harm reduction percentage formula, it can be seen that the rate of reduction promoted by *L. barbarum* varied significantly (41.7% to 64% for meristematic cells and 65% to 100% for the cells F1). Thus, we infer that *L. barbarum* extract had a protective effect on *A. cepa* cells. In relation to the MTT test, carried out with HepG2 and MCF-7 lines cell culture, it was possible to observe that *L. barbarum* was not cytotoxic to any of the tested strains. Evaluations carried out by the comet assay in the same cell lines showed that the extract was not genotoxic for HepG2 but genotoxic at all concentrations (0.2, 0.4 and 0.6 g / L), for MCF-7. However, in the genotoxicity evaluation, by the micronucleus test with cytokinesis-block, it was possible to observe a significant decrease in the frequency of nuclear buds, nucleoplasmatic bridges and MN for the three tested concentrations (0.2, 0.4 and 0.6 g / L) in the MCF-7 line, indicating a possible repair of the genotoxic damages observed for the comet assay. In the MN test (mutagenicity evaluation), no mutagenic effect was observed for any of the tested cell lines. The antigenotoxicity and antimutagenicity evaluations of *L. barbarum* were performed only with the HepG2 lineage, due to the absence of genotoxic and mutagenic potential registered for these cells. In this evaluation the protocols of pre-treatment, post-treatment, simultaneous treatment and simultaneous treatment with incubation were followed. In the evaluation of antigenotoxicity and antimutagenicity, the pre and post treatment protocols with concentrations of 0.4 g / L and 0.6 g / L were more effective for these actions, which allows to infer that the studied extract acts both as demutagenesis as bioantimutagenesis. By the analysis of percentage of reduction of damages, we verified that the reduction rate, promoted by *L. barbarum*, had an efficacy of 100%, for all pre-treatments and for post-treatments in concentrations of 0.4 g / L and 0.6 g / L, while for the concentration 0.2 g / L, the efficiency ranged from 40% to 70%. It was also observed that all the simultaneous treatments induced cell death, indicating a possible interaction between the MMS (substance used as positive control) and some compound of *L. barbarum* extract, such as quinones. The protective effects of *L. barbarum* observed in the *A. cepa* test system and HepG2 cells may be associated with the presence of flavonoids, saponins and alkaloids present in all tested concentrations (0.2, 0.4 and 0.6 g / L), as verified in qualitative phytochemical analyzes. This protective effect can also be associated with the total polyphenol content, measured in 6.03 mg equivalent (eq.) of aq. gallic acid / mL, and the highest antioxidant activity, given by the concentration 0.6 g / L of *L. barbarum*, determined by the DPPH method.

Finally, the ability of *L. barbarum* to induce changes in the redox balance in both cell lines (HepG2 and MCF-7) was evaluated. The levels of GSH, TBARS and the activity of the enzymes SOD, GST were quantified. It was possible to observe a significant increase only for the GSH levels in the HepG2 line, which confirms the protection of the genetic material previously suggested in the other analyzes performed with this lineage. As for MCF-7 cells, no significant changes were observed in any of the analyzes performed, indicating absence of oxidative stress induction. The results of this research suggest that *L. barbarum* may have protective effects on the DNA molecule, as it showed antigenotoxic and antimutagenic action, as well as promising harm reduction potentials, both in vivo and in vitro.

Keywords: *Allium cepa*; cell culture; antigenotoxicity; antimutagenicity; oxidative stress; goji berry

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

% RD	Porcentagem de redução de danos
%Δ	Variação da absorbância
Abs	Absorbância
AC	Aberrações Cromossômicas
CDNB	1-cloro-2,4-dinitrobenzeno
CN	Controle Negativo
CP	Controle Positivo
DNTB	5-5'-dithiobis- (2-nitrobenzoic acid)
DPPH	2,2 difenil- 2-picril-hidrazil
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid ou ácido etilenodiamino tetra-acético
ERO	Espécies Reativas de Oxigênio
GSH	Glutathione Reduzida
GST	Glutathione S-transferase
HepG2	Células de Hematoma Humano
IDC	Índice de Divisão Celular
IM	Índice Mitótico
IPBC	Índice de Proliferação com Bloqueio de Citocinese
LMP	Low Melting Point ou LMP
MCF-7	Células de Adenocarcinoma de mama humano
MDA	Malondialdeído
MEM	<i>Meio Mínimo Essencial Eagle</i>
MMS	metilmetano sulfonato
MN	Micronúcleo
MTT	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl) -2,5-diphenyltetrazolium bromide
OMS	Organização Mundial da Saúde
PBS	Phosphate Buffered Saline ou tampão fosfato
PÓS	Pós- tratamento
PRÉ	Pré- tratamento
PT	Polifenóis totais
SBF	Soro Bovino Fetal
SIM	Tratamento simultâneo
SIM I	Tratamento simultâneo com incubação
SOD	Superóxido Dismutase
TBA	Ácido Tiobarbitúrico
TBARS	Ácido Tiobarbitúrico
TCA	Ácido Tricloroacético
UNEP	United Nations Environmental Program
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO GERAL	13
2. REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1 Fitoterapia	16
2.2 Um breve histórico da fitoterapia	17
2.3 Lycium barbarum.....	18
2.3.1. Aspectos gerais.....	18
2.3.1 Principais compostos bioativos do Lycium barbarum.....	19
2.3.2 Estudos clínicos e farmacológicos com Lycium barbarum	20
2.4 Antimutagênse	23
2.5 Sistema testes in vitro e in vivo	24
2.5.1 Allium cepa	24
2.5.2 Cultura de células	25
2.6 Biomarcadores	27
2.6.1 Teste de aberrações cromossômicas (AC).....	27
2.6.2 Teste de citotoxicidade – MTT.....	29
2.6.3 Ensaio do cometa.....	30
2.6.4 Teste do MN	31
2.6.5 Estresse oxidativo	32
2.6.6 Análises fitoquímicas	34
3. OBJETIVOS	36
3.1. Objetivo geral	36
3.2. Objetivos específicos	36
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	38
4.1. Material estudado	38
4.2 Material biológico.....	38
4.2.1 Sistema teste Allium cepa.....	38
4.2.2 Manutenção da linhagem celular HepG2	38
4.2.3 Manutenção da linhagem celular MCF-7	38
4.3 Bioensaios realizados.....	39
5 RESULTADOS	40
Artigo 1: Avaliação da ação genotóxica e antigenotóxica de extrato de Lycium barbarum	41
Artigo 2: Avaliação dos efeitos toxicogenéticos e antitoxicogenéticos de extrato de Lycium barbarum em culturas de células hepáticas humanas	67

Artigo 3: Análise do potencial genotóxico, mutagênico e indutor de estresse oxidativo do extrato de <i>Lycium barbarum</i> , sobre as células de adenocarcinoma de mama humano	100
6 CONCLUSÕES GERAIS	126
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	127

1. INTRODUÇÃO GERAL

Atualmente, tem sido observado um aumento no consumo de produtos naturais ricos em nutrientes e compostos bioativos, devido aos efeitos positivos que eles promovem na saúde humana. Estes produtos são considerados fontes ricas de alguns micronutrientes essenciais e fibras dietéticas, por apresentarem uma grande variedade de fitoquímicos que, individualmente ou em combinação, podem beneficiar a saúde (HERVERT-HERNÁNDEZ et al., 2011; VIEIRA, 2016).

De modo geral, os produtos naturais têm sido usados como uma boa alternativa para a prevenção de doenças. Devido a isto, surgiu o termo “superalimentos”, para designar alimentos com alto valor nutritivo e elevado potencial biológico. Para um alimento ser considerado um superalimento ele precisa conter uma riqueza de nutrientes como de vitaminas, minerais, fibras, proteínas, ácidos essenciais e fonte de antioxidantes (CONNELL; MARANAN, 2014).

Um dos alimentos que vem despertando interesse de consumo como superalimento é o goji berry, cientificamente conhecido como *Lycium barbarum*. Esta planta é popularmente referenciada no ocidente como “super fruta”, devido ao seu grande poder antioxidante, conferido pelos flavanóides, compostos fenólicos, β -carotenos e polissacáridos (BALLARÍN, 2011). Além da capacidade antioxidante, a medicina chinesa sugere que o uso do goji berry confere ainda outras atividades benéficas à saúde humana, como proteção da visão (CAVAZIM; FREITAS, 2018) prevenção do reumatismo (AMAGASE et al., 2009), melhora na ativação do sistema imune (VIDAL et al., 2012), além de propriedades imunomoduladoras, que inibem o crescimento tumoral (TANG et al., 2012). Diversas pesquisas estão sendo realizadas para avaliar os efeitos benéficos dos componentes químicos do goji berry e, consequentemente, das suas propriedades farmacológicas (POTTERAT, 2010; VIEIRA, 2016). Dentre os testes desenvolvidos para esta avaliação, os ensaios com culturas de células têm se mostrado uma ferramenta eficaz e sensível para verificar os mecanismos pelos quais extratos de plantas exercem suas atividades (MUNARI et al., 2010; JACOCIUNAS et al., 2013).

Os testes *in vitro* são considerados suficientemente informativos, particularmente para estudos funcionais, bioquímicos e moleculares, assim como para análise de alvos farmacológicos (MIGITA, 2012). Além disso, estudos com culturas celulares são considerados mais rápidos que os realizados com sistema *in vivo*, sensíveis e reprodutíveis, e podem utilizar vários tipos celulares, inclusive células humanas (ROGERO et al., 2003; BEDNARCZUK et al., 2010).

Um dos ensaios *in vivo* indicado como muito eficiente para avaliação toxicidade de compostos químicos é o ensaio do *Allium cepa*. Este ensaio permite avaliar mecanismos de ação e determinar efeitos biológicos de substâncias químicas (BIANCHI et al., 2011; MAZZEO et al., 2011; NUNES et al., 2011; HERRERO et al., 2012; BIANCHI et al., 2016; VENTURA-CAMARGO et al., 2016). Dentre os vegetais superiores, esta espécie tem sido considerada um teste fácil de ser aplicado, interpretado e de características citogenéticas favoráveis para avaliação de aberrações cromossômicas (KURAS et al., 2006; LEME; MARIN-MORALES, 2008).

Diversos testes são utilizados para a avaliação dos efeitos tóxicos, genotóxicos e mutagênicos, assim como protetores, antígenotóxico e antimutagênico de substâncias químicas. Dentre eles, pode-se citar o ensaio do cometa, também conhecido como ensaio de eletroforese em gel de célula única (SCGE), e do teste do micronúcleo, por serem considerados simples, eficazes e de rápida aplicação e obtenção de resultados (SCHERER; STROHSCHOEN, 2013).

A associação do ensaio do cometa com o teste do MN é muito utilizada para investigar e estabelecer uma correlação entre a quantidade de quebras no DNA, avaliada pelo ensaio do cometa, e a frequência de MN encontrados em células individuais (VAN GORTHEM et al., 1997). Vários estudos utilizam esta combinação com a mesma linhagem celular e também entre linhagens celulares diferentes, incluindo células animais e humanas (VAN GOETHEM et al., 1997; HARTMANN et al. 2001; MAZZEO et al. 2013; BIANCHI et al., 2015; GAJSKI et al. 2016).

Os xenobióticos podem induzir um desequilíbrio redox entre as espécies reativas de oxigênio (ERO) e o sistema de defesa antioxidante, o que, consequentemente, gera um desequilíbrio redox que pode causar danos nas estruturas e constituintes celulares, principalmente nas macromoléculas, como os ácidos nucleicos, lipídios e proteínas (POLI et al., 2004). Sendo assim, outra análise importante é a avaliação do estresse oxidativo, uma vez que há evidências científicas de que o estresse oxidativo desempenha importante papel na etiologia de enfermidades como a aterosclerose, diabetes, obesidade, transtornos neurodegenerativos e câncer (KEANEY et al., 2003; MAYNE, 2003; GREEN; BRAND; MURPHY, 2004; GALILI et al., 2007; MAIESE; MORHAN; CHONG, 2007; SILVA; JASIULIONIS, 2014).

O presente trabalho avaliou a citotoxicidade e o potencial genotóxico protetor do *L. barbarum*, um nutracêutico amplamente utilizado pela população para a prevenção de doenças, para dietas de emagrecimento e anti-envelhecimento. O *L. barbarum* possui poucos estudos sobre seu potencial protetor ou danoso para a molécula de DNA, sendo, até o momento,

desconhecido seu mecanismo de ação sobre o material genético. A falta de conhecimento sobre os potenciais efeitos do *L. barbarum* sobre a molécula de DNA, somado ao consumo exacerbado deste nutracêutico pela sociedade, fica clara a necessidade de estudos que avaliem tanto as potencialidades desse material botânico ser usado em formulações fitoterápicas como para alertar a população e os órgãos fiscalizadores sanitários, sobre os efeitos desse extrato para a saúde humana.

6 CONCLUSÕES GERAIS

Por meio dos resultados obtidos nos ensaios *in vitro* e *in vivo*, realizados com concentrações indicadas para o uso diário de *Lycium barbarum*, pode-se concluir que:

- O *L. barbarum* não apresentou potencial citotóxico, genotóxico e mutagênico para a espécie *A. cepa*. Entretanto, o nutracêutico apresentou um potencial antígeno-tóxico e animutagênico, com promissoras porcentagens de redução de danos (%RD), os quais podem ser atribuídas a sua constituição rica em diversos antioxidantes;

- Os ensaios realizados com células HepG2 mantida em cultura, não mostraram efeitos genotóxicos nem mutagênicos para o *L. barbarum*. Porém, foram observados efeitos antígeno-tóxicos e antimutagênicos, os quais podem ser associados aos resultados do ensaio do cometa e do MN, bem como ao aumento dos níveis de GSH registrados;

- Os ensaios realizados com as células MCF-7 mantidas em cultura, indicaram um efeito genotóxico do *L. barbarum*. Contudo, pela ausência de efeito mutagênico desse fitoterápico sobre essas células, podemos concluir que esses danos genotóxicos observados não foram fixados nas células MCF-7.

- As células MCF-7 foram mais sensíveis que as células HepG2 e como esta linhagem é não metabolizadora, podemos associar os efeitos observados aos próprios componentes do *L. barbarum*;

- O ensaio do cometa e do MN, realizados em sistemas *in vitro*, demonstraram ser eficientes e complementares nas avaliações genotóxicas, antígeno-tóxica, mutagênica e antimutagênica do fitoterápico estudado;

- Quanto o potencial oxidativo do *L. barbarum*, avaliado em ambas linhagens celulares (HepG2 e MCF-7), é possível inferir que o fitoterápico pode influenciar nos níveis de GSH. As atividades enzimáticas da SOD e GST e os níveis de TBARS não foram comprometidos, o que permite inferir ausência de indução de estresse oxidativo pelo extrato desta planta;

- A utilização de diferentes sistemas testes e biomarcadores contribuíram para uma análise significativa do potencial protetivo do *L. barbarum*. Assim, este estudo contribuiu com dados importantes para melhor conhecimento das propriedades nutricionais e protetoras do DNA dos componentes presentes no extrato de *L. barbarum*, bem como dos potenciais farmacológicos dessa planta para uso como alimento funcional e na medicina. Portanto devem ser desenvolvidos outros tipos de ensaios (por exemplo, bioquímicos e fisiológicos) que possam completar as informações aqui apresentadas.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDOU, R.F.; MEGALLA, A. M.; MOHARRAM, K.M.; ABDEL-GAWAD, T.H.I.; SHERIF, M. A. L.; EL-SYED; LOTTIFY, A. E. Cytological effects of fungal metabolites produced by fungi isolated from Egyptian poultry feedstuffs. **J. Basic Microbiol.**, 29: 131-139. 1989.

ABIFISA, Associação Brasileira das Empresas do Setor Fitoterápico. Suplemento alimentar e promoção da saúde. 2007. Disponível em :<<http://www.abifisa.org.br>>. Acesso em 17/01/2017

ALEMAN, C. C. **Manejo de irrigação em diferentes fases de desenvolvimento da Calendula officinalis L.** 2015. Tese de Doutorado. Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz.

ALEXANDRE R.F. **Fitoterapia baseada em evidências: exemplos dos medicamentos fitoterápicos mais vendidos em Santa Catarina.** [dissertação]. Florianópolis (SC): Universidade Federal de Santa Catarina; 2004.

AL-SABTI K.; METCALFE C. D.; Fish micronuclei for assessing genotoxicity in water. **Mutation Research**, v. 343, p. 121-135, 1995.

AL-SABTI, K. Allium test for air and water borne pollution control. **Cytobios, Cambridge**, v.59, p. 71-78, 1989.

AL-SABTI, K.; KURELEC, B. Chromosomal aberration in onion (*Allium cepa*) induced by water chlorination by-products. **Archives of Environmet Contamination and Toxicology**, New York, v.34, p. 80-88, 1985.

ALSCHER, R. G.; ERTURK, N.; HEATH, J. S. Role of superoxide dismutases (SODs) in controlling oxidative stress in plants. **Journal of Experimental Botany**, v. 53, n. 372, p. 1331 – 1341, 2002.

ALVES A.R., SILVA M.J.P. O uso da fitoterapia no cuidado de crianças com até cinco anos em área central e periférica da cidade de São Paulo. **Revista Escola de Enfermagem, USP**. 2003; 37(4):85-91.

ALVES, L. F. Produção de Fitoterápicos no Brasil: Histórias, Problemas e Perspectivas. UFF. **Revista Virtual de Química**, Niterói, v.5, n.3, p. 450-513, 2013.

AMAGASE H., SUN B., BOREK C. Lycium barbarum (goji) juice improves in vivo antioxidant biomarkers in serum of healthy adults. **Nutr Res** 2009; 29: 19–25.

AMAGASE, H.; FARNSWORTH, N. R. A review of botanical characteristics, phytochemistry, clinical relevance in efficacy and safety of Lycium barbarum fruit (Goji). **Food Research International**, v. 44, p. 1702-1717, 2011.

AMAGASE, H.; NANCE, D. M. A Randomized, Double-Blind, PlaceboControlled, Clinical Study of the General Effects of a Standardized Lycium barbarum (Goji) Juice, GOCHI,T.M. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 14, n. 4, p. 403-412, 2008.

ANDRADE, C.R.B. **Estudo botânico e fitoquímico das folhas de zanthoxylum caribaeum lam (rutaceae)**. Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Recursos Genéticos Vegetais, da Universidade Estadual de Feira de Santana, para a obtenção do título de Mestre em Recursos Genéticos Vegetais, 2014.

ANDRADE, V. M.; FREITAS, T. R. O.; SILVA, J., Comet assay using mullet (Mugil sp.) and sea catfish (Netuma sp.) erythrocytes for the detection of genotoxic pollutants in aquatic environment. **Mutation Research**, v.560, p.57-67, 2004.

ANDRIÃO, M.A.; PEREIRA, F.C.S.; MARTINS, M.I.E.G.; SACRAMENTO, L.V.S. 2010 – Estimativas de custo de produção e rentabilidade de plantas medicinais: carqueja cultivada no município de Cajuru, Estado de São Paulo. **Informações Econômicas**, v.40, p.16-26.

ANTONIO, G. D.; TESSER, C. D.; MORETTI-PIRES, R. O. Contribuições das plantas medicinais para o cuidado e a promoção da saúde na atenção primária. **Interface- Comunicação Saúde Educação**, v. 17, n. 46, p. 615-33, 2013.

ANTUNES, L.M.G.; ARAÚJO, M.CP. Mutagenicidade e Antimutagenicidade dos principais corantes para alimentos. **Revista de Nutrição**, Campinas, v.13, p.81-88, maio/agosto 2000.

ARORA, K.; NAMRATA, S.; SRIVASTAVA, S.; SRIVASTAVA, A. Evaluation of Genotoxic Risks Due to Temporal Changes in Soil Urea: Using Allium cepa L. Root Tip Bioassay. **Cytologia**, v. 79, n. 1, p. 85-93, 2014.

ARRIGONI, O.; BITONTI, M.B.; COZZA, R.; INNOCENTI, A.M.; LISO, R.; VELTRI, R. Ascorbic acid effect on pericycle cell line in Allium cepa root. **Caryologia**, v. 42, p. 213-216, 1989.

ARRUDA, A. C. C. **Avaliação da toxicidade subcrônica e reprodutiva do extrato seco de pericarpo de passiflora edulis variedade flavicarpa degener em ratos**. 87f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2015.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DAS EMPRESAS DO SETOR DE FITOTERÁPICOS, SUPLEMENTO ALIMENTAR E DE PROMOÇÃO DA SAÚDE - **ABIFISA**. Fitoterápicos: uma tendência natural. 2014. Disponível em: <<http://www.abifisa.org.br>>. Acesso em: 17/01/2017.

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**, João Pessoa, v. 17, n. 3, p. 444-447, jul./set. 2007.

BAKARE, A. A.; ADEYEMI, A. O.; ADEYEMI, A.; ALABI, O. A.; OSIBANJO, O. Cytogenotoxic effects of electronic waste leachate in Allium cepa. **Caryologia**, v. 65, p. 94-100, 2012.

- BALBINO, E. E.; DIAS, M. F. Farmacovigilância: um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n. 6, p. 992-1000, 2010.
- BALLARIN S.M, MATAS M.A.L., ABAD D.S., CINTO N.P., CARNÉS J. Anaphylaxis Associated With the Ingestion of Goji Berries (*Lycium barbarum*). **J Investig Allergol Clin Immunol**. 2011; 21(7):567-70.
- BARBOSA, K. B. F.; COSTA, N. M. B.; ALFENAS, R. DE C. G.; et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, v. 23, n. 4, p. 629–643, 2010.
- BARBOSA, L. C. R. S. Análise da importância do uso racional de plantas medicinais e seu controle microbiológico. **Pindamonhangaba -SP: FAPI Faculdade de Pindamonhangaba**. 2013.
- BATISTA, M.; BARATA, T. O papel dos fitoquímicos na Quimioprevenção do Câncer. **Monografia orientado por Dr. Themudo Barata. Faculdade de ciências da nutrição e alimentação da universidade do porto, porto**, 2010.
- BEDNARCZUK, V.O; VERDAM, M.C.S ; MIGUEL, M.D ; MIGUEL, O.G. Testes in vitro e in vivo utilizados na triagem toxicológica de produtos naturais. **Visão Acadêmica**, Curitiba, v.11, n.2, Jul. - Dez./2010.
- BELLINI, M.; ANGELI, L.; MATUO, R.; TEREZAN, A.; RIBEIRO, L.; MANTOVANI, M. Antigenotoxicity of *Agaricus blazei* mushroom organic and aqueous extracts in chromosomal aberration and cytokinesis block micronucleus assays in CHO-k1 and HTC cells. **Toxicology in Vitro**, Oxford, v. 20, pp. 355-360, 2006.
- BENLLOCH, M.; MURIACH, M.; CASTELLANO, G.; PELLUZ, F. J. S.; GARCIA, E. G.; BELLVER, M. F.; ROMERO, F. J. *Lycium Barbarum* and Human Health. Canadá: **Springer Science**, p. 153-154, 2015.
- BENSKY, D., GAMBLE, A. GOU,Q. Z. Chinese Herbal Medicine, **Materia Medica** (pp. 333–334). (revised ed). Seattle, Washington: Eastland Press, Inc, 1993.
- BERRIDGE, M., HERST, P., & TAN, A. (2005). Tetrazolium dyes as tools in cell biology: new insights into their cellular reduction. **Biotechnology Annual Review**, 11(05), 127– 152.
- BESSA, G. de O. **Avaliação da atividade angiogênica e do potencial de cicatrização do látex de *Euphorbia tirucalli* (aveloz)**. 2010. 50f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, 2010.
- BIAN, L., SHE, X.; WANG, Y. (1996). Morphological study of CCl₄ induced liver damage of mouse and its treatment with *Lycium barbarum* polysaccharides. **Ninxia Journal of Medicine**, 18(4), 196–198.
- BIANCHI, J. **Análise dos efeitos citotóxicos, genotóxicos e mutagênicos do inseticida Malation, utilizando os sistemas teste de *Allium cepa* e células de mamíferos**. 165f.

Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Molecular) – Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista, Rio Claro, 2008.

BIANCHI, J.; ESPINDOLA, E. L. G.; MARIN-MORALES, M. A. Genotoxicity and mutagenicity of water samples from the Monjolinho River (Brazil) after receiving untreated effluents. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 74, p. 826–833, 2011.

BIANCHI, J.; CABRAL-DE-MELLO, D. C.; MARIN-MORALES, M. A. Toxicogenetic effects of low concentrations of the pesticides imidacloprid and sulfentrazone individually and in combination in in vitro tests with HepG2 cells and Salmonella typhimurium. **Ecotoxicol Environ Saf.**, v. 120, p. 174-83, 2015.

BIANCHI, J.; FERNANDES, T. C.; MARIN-MORALES, M. A. Induction of mitotic and chromosomal abnormalities on Allium cepa cells by pesticides imidacloprid and sulfentrazone and the mixture of them. **Chemosphere**, v. 144, p. 475-83, 2016.

BIANCHI, M. L. P.; ANTUNES, L. M. G. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. **Rev Nutr.**, v. 12, n. 12, p. 123-30, 1999.

BORGES, F. F. V. **Atividades antimutagênica, antigenotóxica e anticitotóxica de Silybum marianum (L.) Gaertn** e sua influência na expressão de genes de resposta a danos no DNA. 2015.

BRAZ FILHO, Raimundo. Contribuição da fitoquímica para o desenvolvimento de um país emergente. **Química Nova**, v. 33, n. 1, p. 229-239, 2010.

BRIANEZI, G.; DE CAMARGO, J. L. V.; MIOT, H. A. Desenvolvimento e validação de técnica quantitativa de análise de imagem para avaliação do teste do cometa corado pela prata. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 45, n. 4, p. 325-334, 2009.

BRUNING, M. C. R.; MOSEGUI, G. B. G.; VIANNA, C. M. M. A utilização da fitoterapia e de plantas medicinais em unidades básicas de saúde nos municípios de Cascavel e Foz do Iguaçu-Paraná: a visão dos profissionais de saúde. **Ciência e Saúde coletiva**, v. 17, n. 10, p. 2.675-2.685, 2012.

BRUNING, M. C. R.; MOSEGUI, G. B. G.; VIANNA, C. M. M. A utilização da fitoterapia e de plantas medicinais em unidades básicas de saúde nos municípios de Cascavel e Foz do Iguaçu-Paraná: a visão dos profissionais de saúde. **Ciência e Saúde coletiva**, v. 17, n. 10, p. 2.675-2.685, 2012.

BRUSICK, D. **Principles of Genetic Toxicology**. 2 ed., Estados Unidos: Plenum Publishing Corporation, p. 1-432, 1987.

BRYAN, J. K., COSTA, D., GIESE, N., NUMMY, K., RAPP, C., SEAMON, E Goji (Lycium spp) in natural standard monograph. Natural Standard Inc, 2008.

CAO, G. W; YANG, W. G.; DU, P. Observação dos efeitos da terapia LAK / IL-2 combinada com polisacarídeos *Lycium barbarum* no tratamento de 75 pacientes com câncer. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi (**Chin J Oncol**). 1994; 16 428-431

CARLETTI, E.; SULPIZIO, M.; BUCCIARELLI, T.; BOCCIO, P. D.; FEDERICI, L.; ILIO, C. D. Glutathione transferases from *Anguilla anguilla* liver: identification, cloning and functional characterization. **Aquatic Toxicology**, v. 90, p. 48-57, 2008.

CARNEIRO, C. C., Vêras, J. H., Góes, B. R., Pérez, C. N., & Chen-Chen, L. Mutagenicity and antimutagenicity of *Salacia crassifolia* (mart. Ex. Schult.) G. Don. evaluated by Ames test. **Brazilian Journal of Biology**, n. AHEAD, p. 0-0, 2017.

CARRARA D.P. Possangaba: o pensamento médico popular. **Marica**: Ribro Soft; 1995.

CARVALHO A.C.B., NUNES D.S.G., BARATELLI T.G., Netto E.M. **Aspectos da legislação no controle dos medicamentos fitoterápicos**. T & C Amazônia. 2007;11:26-32.

CARVALHO, M.C.G.; PIRES, R.L.; FLORINDO, W.S.; CAVALCANTI, A.S.S. Evidências para o uso de *Indigo naturalis* no tratamento da psoríase tipo placa: uma revisão sistemática. *Natureza on line*, v.8, n.3, p.127-131. 2010. Disponível em: <http://www.naturezaonline.com.br/natureza/conteudo/pdf/06_CarvalhoMCGetal_127131.pdf>. Acesso em 25/01/2018.

CARVALHO, T. U. Cultura de Células Animais. In: BENCHIMOL, M. (Org.). Métodos de Estudo da Célula. Rio de Janeiro: **FENORTE/UENF.**, v. 2, p. 45-58, 1996.

CASTELLANO, O. **Introdução à fitoterapia: teoria e prática**. Coordenadoria de Atividades Culturais, São Paulo: EDUSP; 1981.

CAVALCANTE, A. C. P.; DA SILVA, A. G. Levantamento etnobotânica e utilização de plantas medicinais na comunidade Moura, Bananeiras-PB. **Revista Monografias Ambientais**, v. 13, n. 2, p. 3225-3230, 2014.

CAVAZIM, P.; FREITAS, G. As propriedades antioxidativas do goji berry no auxílio à melhora do centro de acuidade visual, com abordagem em tratamentos da retinopatia diabética. **UNINGÁ Review**, v. 20, n. 2, 2014.

CAVAZIM, P. F.; FREITAS, G. As propriedades antioxidativas do goji berry no auxílio à melhora do centro de acuidade visual, com abordagem em tratamentos da retinopatia diabética. **REVISTA UNINGÁ REVIEW**, [S.l.], v. 20, n. 2, jan. 2018. ISSN 2178-2571. Disponível em: <<http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/1585>>. Acesso em: 24/01/2018.

CECHINEL FILHO, V.; YUNES, R. A. **Estratégias para a obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais: conceitos sobre modificação estrutural para otimização da atividade**. *Quím. Nova* [online]. 1998, vol.21, n.1, pp.99-105.

CHANG, H. M.; BUT, P. P. H. Gouqizi. Pharmacology and Applications of Chinese Materia Medica, vol. 2. (pp. 852–854)Singapore: **World Scientific**, 2001.

- CHAUHAN, J.K.S.; SUNDERARAMAN, V. Effect of substituted ureas on plant cells. I. Cytological effects of isoproturon on the root meristem cells of *Allium cepa*. **Cytologia**, v.55, p. 91-98. 1990.
- CHAUHAN, L. K. S.; SAXENA, P. N.; GUPTA, S. K. Cytogenetic effects of cypermethrin and fenvalerate on the root meristem cells of *Allium cepa*. **Environ Exp Bot.**, v. 42, p. 181–189, 1999
- CHEN, W.; Cheng, X.; Chen, J.; Yi, X.; Nie, D.; Sun, X.; Qin, J.; Tian, M.; Jin, G.; Zhang, X. Lycium barbarum polysaccharides prevent memory and neurogenesis impairments in scopolamine-treated rats. **PLoS One**; 9(2): e88076, 2014.
- CHITARRA, M. I. F.; CHITARRA, A. B. **Pós-colheita de frutas e hortaliças: fisiologia e manuseio**. 2. ed. Lavras: Universidade Federal de Lavras, 2005. p. 273.
- CONNELL, H.; MARANAN, W. J. Powerful Paleo Superfoods: The Best Primal-Friendly Foods for Burning Fat, Building Muscle and Optimal Health. USA, p. 11-12, 2014.
- CORRÊA JÚNIOR, C.; SCHEFFER, M. C. As plantas medicinais, aromáticas e condimentares e a agricultura familiar. **Horticultura Brasileira**, v. 32, n. 3, p. 376-376, 2014.
- CORREIA, C. C. M. **As plantas medicinais: o resgate da sabedoria popular**. Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à banca do Curso de Especialização em Educação do Campo da Universidade Federal do Paraná. Como requisito parcial para obtenção do grau de especialista, 2015.
- COSTA, M. A. **Validação de formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos**. 2013. 87 f. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, 2013.
- COSTA, N. F. **Uma abordagem diferenciada sobre fitoterápico com alunos de ensino médio**. Trabalho Final apresentado ao Departamento de Ensino de Ciências e Biologia, do Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 2010.
- COSTA, R.; DINIZ, A.; MANTOVANI, M.; JORDÃO, B. In vitro study of mutagenic potential of *Bidens pilosa* Linné and *Mikania glomerata* Sprengel using the comet and micronucleus assay. **Journal of Ethnopharmacology**, Lausanne, v. 118, pp. 86-93, 2008.
- DEVEZA, C. **Consumo de Fitoterápicos no Distrito de Viana do Castelo**. 2014. Tese de Doutorado, 2014.
- DONNO, D.; BECCARO, G. L.; MELLANO, M.G.; CERUTTI, A. K.; BOUNOUS, G. Goji berry fruit (*Lycium* spp.): antioxidant compound fingerprint and bioactivity evaluation, **Journal of Functional Foods**, v. 18, n. B, p. 1070- 1085, 2014.
- DUARTE, S. L. F. Constituintes químicos de *Phyllanthus acuminatus* Vahl (**Phyllanthaceae**): isolamento, caracterização estrutural e atividades biológicas. 2013.

ELDIN S., DUNFORD A. **Fitoterapia na atenção primária a saúde**. São Paulo: Manole; 2001.

ETHUR, L.Z.; JOBIM, J.C.; RITTER, J.G.; OLIVEIRA, G.; TRINDADE, B.S. 2011 – Comércio formal e perfil de consumidores de plantas medicinais e fitoterápicos no município de Itaqui – RS. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.13, p.121-128.

FACHINETTO, J. M.; BAGATINI, M. D.; DURIGON, J.; SILVA, A. C. F.; TEDESCO, S. B. Efeito antiproliferativo das infusões de *Achyrocline satureioides* DC (Asteraceae) sobre o ciclo celular de *Allium cepa*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, João Pessoa, v. 17, n. 1, p. 49-54, jan./mar. 2007.

FALKENBERG, M. B.; SANTOS, R.I.; SIMÕES, C. M. O. Introdução à análise fitoquímica. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**, v. 6, p. 229-245, 2003.

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

FENECH, M.; CROTT, J. W. Micronuclei, nucleoplasmic bridges and nuclear buds induced in folic acid deficient human lymphocytes-evidence for breakage-fusion-bridge cycles in the cytokinesis-block micronucleus assay. **Mutat Res**, n. 504, n. 1-2, p. 131-6.

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. **Pestic. Biochem. Physiol.**, v. 88, p. 252–259, 2007.

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. **Pestic. Biochem. Physiol.**, v. 88, p. 252–259, 2007.

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. **Ecotoxicol. Environ. Saf.**, v. 72, p. 1680–1686, 2009.

FERRO, D. **Fitoterapia: conceitos clínicos**. São Paulo: Atheneu; 2008.

FISKESJÖ, G. The *Allium* test as a standard in environmental monitoring. **Hereditas**, v. 102, p. 99–112, 1985.

FISKESJÖ, G. The *Allium cepa* in wastewater monitoring. **Environ. Toxicol. Water**, v. 8, p. 291–298, 1993.

FOOD INGREDIENTS BRASIL. Alimentos vs doenças, 2010. Disponível em: <<http://www.revista-fi.com/materias/132.pdf>> Acessado em: 11/01/2018.

FORTIN, B. S. **Xenobióticos, desintoxicação e a sua relação com a alimentação, nutrição e saúde**. 2014. 36 f. Trabalho de conclusão de Curso (Graduação em Nutrição) Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Biológicas, Juiz de Fora, 2014.

FOTAKIS, G., & TIMBRELL, J. (2006). In vitro cytotoxicity assays: comparison of LDH, neutral red, MTT and protein assay in hepatoma cell lines following exposure to cadmium chloride. **Toxicology Letters**, 160(2), 171–177.

GADELHA, C. S.; JUNIOR, V. M. P.; BEZERAA, K. K. S.; PEREIRA, B. B. M.; MARACAJÁ, P.B. Estudo bibliográfico sobre o uso das plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil. **Revista Verde de Agroecologia e Desenvolvimento Sustentável**, v. 8, n. 5, p. 208-212, 2013.

GAJSKI, G.; GERIĆ, M.; ŽEGURA, B.; NOVAK, M.; NUNIĆ, J.; BAJREKTAREVIĆ, D.; GARAJ-VRHOVAC, V.; FILIPIĆ M. Genotoxic potential of selected cytostatic drugs in human and zebrafish cells. **Environ Sci Pollut Res Int.**, v. 23, n. 15, p. 14739-50, 2016.

GALILI, O.; VERSARI, D.; SATTLER, K. J.; OLSON, M. L.; MANNHEIM, D.; MCCONNELL, J. P.; CHADE, A. R.; LERMAN, L. O.; LERMAN, A. Early experimental obesity is associated with coronary endothelial dysfunction and oxidative stress. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 292, n. 2, p. H904-H911, 2007.

GAN, L.; ZHANG, S. H.; LIU, Q.; XU, H. B. Um complexo de polissacarídeo-proteína de *Lycium barbarum* upregula a expressão de citocinas em células mononucleares de sangue periférico humano. **Eur J Pharmacol.** 2003; 471 217-222

GÖMÜRGEN, A. N.; MUTLU, F. S. Bozcuk, Effects of polyamines (Putrescine, spermidine and spermine) on root tip mitosis and chromosomes in *Allium cepa* L. **Cytologia**, v. 70, n. 2, p. 217–224, 2005.

GONG H, SHEN P, JIN L, XING C, TANG F. Efeitos terapêuticos do *Lycium barbarum* polysaccharide (LBP) em irradiação ou quimioterapia induzida mielossupressores induzidos. **Radiopharm Cancer Biother.** 2005; 20 155-162

GRANT, W. F. The present status of higher plant bioassays for detection of environmental mutagens. **Mutat. Res.**, v 310, p. 175–185, 1994.

GRANT, W. F.; Chromosome aberration assays in *Allium*. A report of the U.S. environmental protection agency. Gene-Tox program. **Mutation Research**, v. 99, p. 273-291, 1982.

GREEN, K.; BRAND, M. D.; MURPHY, M. P. Prevention of mitochondrial oxidative damage as a therapeutic strategy in diabetes. **Diabetes**, v. 53, p. S110-S118, 2004. Supplement 1.

GUILHERMINO, J. F.; QUENTAL, C.; BOMTEMPO, J. V. Sistema de inovação em fitomedicamentos: os desafios da gestão para o desenvolvimento de fitomedicamentos a partir da biodiversidade brasileira. **Revista Fitos**, v. 7, n. 3, p. 169-184, 2012.

GUILLOUZO, A. Liver cells models in vitro toxicology. **Environmental Health Perspectives**, v.106, p.511-532, 1998.

- GULLO C., PEREIRA C. De volta à inquisição. **Revista Isto É** 1998 set; p. 128-130.
- GUTIERREZ, Deliene Fracete. **Plantas medicinais, cultura e saúde nos quintais rurais do Vale do Mucuri**. 2015. Dissertação de Mestrado. UFVJM.
- 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, p. 7130-7139, 1974.
- HALLIWELL, B.; WHITEMAN, M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? **Br J Pharmacol.**, v. 142, n. 2, p. 231-55, 2004.
- HARA, R. V. **Avaliação da genotoxicidade e mutagenicidade das águas dos rios Jaguari, Atibaia e Piracicaba, na região de influência da refinaria de Paulínia-SP**. Dissertação de Mestrado apresentada ao Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista- UNESP. Rio Claro, 2012.
- HARBORNE, A. J. **Phytochemical methods a guide to modern techniques of plant analysis**. springer science & business media, 1998.
- HARTMANN, A.; ELHAJOUJI, A.; KISKINIS, E.; POETTER, F.; MARTUS, H. J.; FJALLMAN, A.; FRIEAUFF, W.; SUTER, W. Use of alkaline comet assay for industrial genotoxicity screening: comparative investigation with the micronucleus test. **Food Chem. Toxicol.**, v. 39, p. 843–858, 2001.
- HEDDLE, J. A.; HITE, M.; IRKHART, B.; MACGREGOR, J. T. E.; SALAMONE, M. F. The induction of micronuclei as a measure of genotoxicity a measure of the US environmental protection agency gene-tox program. **Mutation Research**, v. 123, p. 61–118, 1983.
- HERRERO, O.; PÉREZ MARTÍN, J. M.; FERNÁNDEZ FREIRE, P.; CARVAJAL LÓPEZ, L.; PEROPADRE, A.; HAZEN, M. J. Toxicological evaluation of three contaminants of emerging concern by use of the Allium cepa test. **Mutation Research**, v. 743, p. 20–24, 2012.
- HERVERT-HERNÁNDEZ, D.; GARCÍA, O. P.; ROSADO, J. L.; GOÑI, I. The contribution of fruits and vegetables to dietary intake of polyphenols and antioxidant capacity in a Mexican rural diet: Importance of fruit and vegetable variety. **Food Research International**, v. 44, n. 5, p. 1182–1189, 2011.
- HOLST, C.M.. OREDSSON, S.T. Comparison of three cytotoxicity tests in the evaluation of the cytotoxicity of a spermine analogue on human breast cancer cell lines. **Toxicology in Vitro**, v.19, p.379-387, 2005.
- HOSHINA, M. M.; MARIN-MORALES, M. A. Micronucleus and chromosome aberrations induced in onion (Allium cepa) by a petroleum refinery effluent and by river water that receives this effluente. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 72, p. 2090–2095, 2009.

HOUK, V.S. The genotoxicity of industrial wastes and effluents – a review. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 277, p. 91-138, 1992.

IMS Health, 2011. The Global Use of Medicines: Outlook through 2011. Disponível em: <<http://www.imshealth.com/portal/site/ims/>>. Acesso em: 17/01/2018.

INBARAJ, B. S., LU, H., KAO, T. H.; CHEN, B. H. (2010, Feb 5). Simultaneous determination of phenolic acids and flavonoids in *Lycium barbarum* Linnaeus by HPLC-DAD-ESI MS. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, 51(3), 549–556 Epub 2009 Sep 11.

INBARAJ, B. S.; LU, H.; HUNG, C. F.; WU, W. B.; LIN, C. L.; CHEN, B. H. Determination of carotenoids and their esters in fruits of *Lycium barbarum* Linnaeus by HPLC-DAD-APCI-MS. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, n. 47, p. 812 -818, 2008.

JACOCIUNAS, L. V.; DE ANDRADE, H. H. R.; LEHMANN, M.; DE ABREU, B. R. R.; FERRAZ, A. D. B. F.; DA SILVA, J.; DIHL, R. R. Artichoke induces genetic toxicity in the cytokinesis block micronucleus (CBMN) cytome assay. **Food and Chemical Toxicology**, v. 55, p. 56-59, 2013.

JAGETIA, G.; ARUNA, R. Correlation of micronuclei-induction with the cell survival in HeLa cells treated with a base analogue, azidothymidine (AZT) before exposure to different doses of gama-radiation. **Toxicology Letters**, Amsterdam, v. 139, pp. 33- 43, 2003.

JÄNICKE, R. U. (2009). "MCF-7 breast carcinoma cells do not express caspase-3." **Breast cancer research and treatment** 117(1): 219-221.

JIMÉNEZ, E. R.; CARRIL, E. P. U. Café I (*G. Coffea*). **Reduca Biología**, v. 7, n. 2, p. 113-132, 2014.

KAK, S.N.; KAUL, B.L. Interaction of hyperthermia with gamma rays in *Allium cepa* cells. **Indian J. Exp. Biol.**, 27: 98-99. 1989

KEANEY, J. F. J.; LARSON, M. G.; VASAN, R. S.; WILSON, P. W.; LIPINSKA, I.; COREY, D.; MASSARO, J. M.; SUTHERLAND, P.; VITA, J. A.; BENJAMIN, E. J. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.*, v. 23, n. 3, p. 434-439, 2003.

KIRSCH-VOLDERS, M.; SOFUNI, T.; AARDEMA, M.; ALBERTINI, S.; EASTMOND, D.; FENECH, M.; ISHIDATE, M. JR.; LORGE, E.; NORPPA, H.; SURRALLÉS, J.; VON DER HUDE, W.; WAKATA, A. Report from the In Vitro Micronucleus Assay Working Group. **Environ Mol Mutagen.**, v. 35, n. 3, p. 167-72, 2002.

KLAUNIG, J. E.; WANG, Z.; PU, X.; ZHOU, S. Oxidative stress and oxidative damage in chemical carcinogenesis. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 254, p. 86–99, 2011.

KNASMULLER, S.; MERSCH-SUNDERMANN, V.; KEVEKORDES, S.; DARROUDI, F.; HUBER, W.W.; HOELZL, C.; BICHLER, J.; MAJER, B.J. Use of human-derived liver

cell lines for the detection of environmental and dietary genotoxics; current state of knowledge. **Toxicology**, v. 198, n. 1–3, p. 315–328, 2004.

KNASMÜLLER, S.; PARZEFALL, W.; SANYAL, R.; ECKER, S.; SCHWAB, C.; UHL, M.; MERSCH-SUNDERMANN, V.; WILLIAMSON, G.; HIETSCH, G.; LANGER, T.; DARROUDI, F.; NATARAJAN, A. T. Use of metabolically competent human hepatoma cells for the detection of mutagens and antimutagens. **Mutat. Res.**, v. 402, p. 185–202, 1998.

KNOWLES, B.B., HOWE, C.C. AND ADEN, D.P. (1980) Human Hepatocellular Carcinoma Cell Lines Secrete the Major Plasma Proteins and Hepatitis B Surface Antigen. **Science**, 209, 497-499.

KOHEN, R., GATI, I. Skin low molecular weight antioxidants and their role in aging and in oxidative stress. **Toxicology**, v.148, p.149-157, 2000.

KOHEN, R., NYSKA, A. Oxidation of Biological Systems: Oxidative Stress Phenomena, Antioxidants, Redox Reactions, and Methods for Their Quantification. **Toxicologic Pathology**, v.30, p.620-650, 2002.

KOMISSAROVA, E.V., SAHA, S.K., ROSSMAN, T.G. Dead or dying: the importance of time in cytotoxicity assays using arsenite as an example. **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, v. 202, p.99-107, 2005.

KRATZ, J. M., TERRAZAS, C. B., MOTTA, M. J., REGINATTO, F. H., SIMÕES, C. M. Determinação da composição química e dos perfis de dissolução in vitro de medicamentos à base de Ginkgo biloba disponíveis no mercado brasileiro. **Lat Am J Pharm**, v. 27, p. 674-680, 2008.

KUMAR, D.; SINHA, S.P. Threshold dose of cytogenetic toxicity of Lindane, Malthion and Metacid in *Allium cepa* root-tip cells. **Cytologia**, v. 54, p. 547-552. 1989.

KURAS, M.; NOWAKOWSKA, J.; SLIWINSKA, E.; PILARSKI, R.; ILASZ, R.; TYKARSKA, T.; ZOBEL, A.; GULEWICZ, K. Changes in chromosome structure, mitotic activity and nuclear DNA content from cells of *Allium Test* induced by bark water extract of *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 107, p. 211–221, 2006.

LEFFA, D. D. **Efeito corretivo do consumo dos sucos de acerola (*Malpighia Emarginata* DC.) sobre parâmetros bioquímicos e genotóxicos em camundongos alimentados com uma dieta cafeteria.** 2014.

LEME, D. M.; MARIN-MORALES, M. A. Chromosome aberration and micronucleus frequencies in *Allium cepa* cells exposed to petroleum polluted water—a case study. **Mutat. Res.**, v. 650, p. 80–86, 2008.

LEME, D. M.; MARIN-MORALES, M. A. *Allium cepa* test in environmental monitoring: a review on its application. **Mutat Res.**, v. 682, p.71–81.

- LEME, D.M.; GRUMMT, T.; HEINZE, R.; SEHR, A.; SKERSWETAT, M.; MARCHI, M.R.R.; MACHADO, M.C.; OLIVEIRA, D.P.; MARIN-MORALES, M.A. Cytotoxicity of water-soluble fraction from biodiesel and its diesel blends to human cell lines. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, v.74, p.2148-2155, 2011.
- LEWINSKA, A.; LEWINSKA, A.; WNUK, M.; SLOTA, E.; BARTOSZ, G. Total anti-oxidant capacity of cell culture media. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 34, p. 781-786, 2007.
- LI, G; SEPKOVIC, W; BRADLOW, H. L.; TELANG, N. T., WONG, G. Y C. *Lycium barbarum* inibe o crescimento de células de câncer de mama humanas positivas ao receptor de estrogênio alterando favoravelmente o metabolismo do estradiol. **Nutr Cancer**. 2009; 61 408-414
- LI, X. M. Efeito protetor dos polissacarídeos de *Lycium barbarum* no estresse oxidativo induzido por estreptozotocina em ratos. **Int J Biol Macromol**. 2007; 40 461-465
- LIMA-SARAIVA, S. R. G.; SARAIVA, H. C. C.; OLIVEIRA-JÚNIOR, R. G.; SILVA, J. C.; DAMASCENO, C. M. D., ALMEIDA, J. R. G. S.; AMORIM, E. L. C. A implantação do programa de plantas medicinais e fitoterápicos no sistema público de saúde no brasil: uma revisão de literatura. **Revista Interdisciplinar de Pesquisa e Inovação**, v. 1, n. 1, 2015.
- LIU, J.; SONG, E.; LIU, L.; MA, X.; TIAN, X.; DONG, H.; SONG, Y. Polychlorinated biphenyl quinone metabolites lead to oxidative stress in HepG2 cells and the protective role of dihydrolipoic acid. **Toxicology in Vitro**, v.26, p.841–8, 2012.
- LIU, X; SUN, J.; LI, H.; ZHANG, L.; QIAN, B. **Extração e isolamento do componente ativo em frutos de *Lycium barbarum* para inibir a proliferação de células PC3 in vitro.** Zhongguo Zhongyao Zazhi. 2000; 25 481-483 (CAN 134: 263473).
- MACGREGOR, J. T.; HEDDLE, J. A.; HITE, M.; MARGOLIN, B. H.; RAMEL, C.; SALAMONE, M. F.; TICE, R. R.; WILD, D. Guidelines for the conduct of micronucleus assays in mammalian bone marrow erythrocytes. **Mutat Res.**, v. 189, p. 103-112, 1987.
- MAIESE, K.; MORHAN, S. D.; CHONG, Z. Z. Oxidative stress biology and cell injury during type 1 and type 2 diabetes mellitus. **Curr. Neurovasc. Res.**, v. 4, n. 1, p. 63-71, 2007.
- MANSO, C. I. M. P. **Consumo de laxantes particularmente de Sene numa Farmácia do Nordeste Transmontano**. 2013. Tese de Doutorado.
- MANZANO, B. C.; ROBERTO, M. M.; HOSHINA, M. M.; MENEGÁRIO, A. A.; MARIN-MORALES, M. A. Evaluation of the genotoxicity of waters impacted by domestic and industrial effluents of a highly industrialized region of São Paulo State, Brazil, by the comet assay in HTC cells. **Environ Sci Pollut Res Int.**, v. 22, n. 2, p. 1399-407, 2014.
- MAO, F., XIAO, B., JIANG, Z., ZHAO, J., HUANG, X.; GUO, J. (2011). Anticancer effect of *Lycium barbarum* polysaccharides on colon cancer cells involves G0/G1 phase arrest. **Medical Oncology**, 28(1), 121-126.

MARANHÃO, H. M. L. **Atividades anti-inflamatória, antiulcerogênica, hepatoprotetora e segurança de uso do extrato aquoso da casca do caule de Simarouba amara aublet (simaroubaceae)**, Tese apresentada, Universidade Federal de Pernambuco, Recife 2014.

MARCANO, L.; CARRUYO, I.; DEL CAMPO, A.; MONTIEL, X. Cytotoxicity and mode of action of malei hydrazide in root tips of *Allium cepa* L. **Environ. Res.**, v. 94, p. 221–226, 2004.

MATSUCHITA, H. L. P.; MATSUCHITA, A. S. P. A Contextualização da Fitoterapia na Saúde Pública. **UNICIÊNCIAS**, v. 19, n. 1, 2015.

MATSUCHITA, H. L. P.; MATSUCHITA, A. S. P. A Contextualização da Fitoterapia na Saúde Pública. **UNICIÊNCIAS**, v. 19, n. 1, 2015.

MATSUMOTO, S. T.; MANTOVANI, M. S.; MALAGUTTI, M. I.; DIAS, A. L.; FONSECA, I. C.; MARIN-MORALES, M. A. Assessment of the genotoxic and mutagenic effect of chromium residues present in tannery effluents using the micronucleus and comet assay in *Oreochromis niloticus* and chromosomes aberrations in of *Allium cepa*. **Genet. Mol. Biol.**, v. 29, p. 148–158, 2006.

MATSUMOTO, S. T.; RIGONATO, J.; MANTOVANI, S. M.; MARIN-MORALES, M. M. Evaluation of the genotoxic potential due to the action of an effluent contaminated with Chromium, by the Comet assay in CHO-K1 cultures. **Caryologia**, v. 58, n. 1, 2005.

MAYNE, S. T. Antioxidant nutrients and chronic disease: use of biomarkers of exposure and oxidative stress status in epidemiologic research. **J. Nutr.**, v. 133, p. 933S-940S, 2003. Supplement 3.

MAZZEO, D. E. C.; FERNANDES, T. C. C.; LEVY, C. E.; FONTANETTI, C. S.; MARIN-MORALES, M. A. Monitoring the natural attenuation of a sewage sludge toxicity using the *Allium cepa* test. **Ecol Indic.** v. 56, p. 60–69, 2015.

MAZZEO, D. E. C.; FERNANDES, T. C. C.; MARIN-MORALES, M. A. Cellular damages in the *Allium cepa* test system, caused by BTEX mixture prior and after biodegradation process. **Chemosphere**, v. 85, p. 13–18, 2011.

MAZZEO, D. E.; MATSUMOTO, S. T.; LEVY, C. E.; DE ANGELIS, D. de F.; MARIN-MORALES, M. A. Application of micronucleus test and comet assay to evaluate BTEX biodegradation. **Chemosphere**, v. 90, n. 3, p. 1030-6, 2013.

MC CORD, J. M.; FRIDOVICH, I. Superoxide dismutase an enzymic function for erythrocuprein (hemocuprein). **J. Biol. Chem.**, v. 244, p. 60409–60455, 1969.

MCCALL, M. R.; FREI, B. Can antioxidant vitamins materially reduce oxidative damage in humans? Free Rad. **Biol. Med.**, v. 26, p. 1034–1053, 1999.

- MCGUIGAN, C., & LI, X. (2014). Cytotoxicity and genotoxicity of phenazine in two human cell lines. **Toxicology in Vitro**, 28(4), 607–615.
- MELLO, J. C. P.; MENTZ L. A.; PETROVICK, P.R. **Farmacognosia da Planta ao Medicamento**. 3ª ed. Porto Alegre, Florianópolis: Ed. Universidade/ UFRGS, Ed. da UFSC, 2001. 821p.
- MIYAJI, C.; POERSCH, A.; RIBEIRO, L.; EIRA, A.; CÓLUS, I. Shiitake (*Lentinula edodes* (Berkeley) Pegler) extracts as a modulator of micronuclei induced in HEP-2 cells. **Toxicology in Vitro**, Oxford, v. 20, pp. 1555-1559, 2006.
- MOCAN, A., ZENGİN, G., SIMIRGIOTIS, M., SCHAFBERG, M., MOLLICA, A., VODNAR, D. C., ROHN, S. (2017). Functional constituents of wild and cultivated Goji (*L. barbarum* L.) leaves: phytochemical characterization, biological profile, and computational studies. **Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry**, 32(1), 153-168.
- MORANTES, J; PRIETO, C; LINHARES, E; RINCON, J; ARISTIZÁBAL, F; Análisis fitoquímico y de actividad biológica del musgo *Polytrichum juniperinum*. **Revista da Academia Colombiana de Ciências**, volume 31, suplemento 121, 2007, página 473.
- MOSMANN, T. (1983). Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, 65(1-2), 55–63.
- MUNARI, C. C.; ALVES, J. M.; BASTOS, J. K.; TAVARES, D. C. Evaluation of the genotoxic and antigenotoxic potential of *Baccharis dracunculifolia* extract on V79 cells by the comet assay. **Journal of Applied Toxicology**, v. 30, p. 22-28, 2010.
- NAGUIB, N.Y.M. Organic vs. Chemical fertilization of medicinal plants: a concise review of researches. **Advances in Environmental Biology**, Madrid, v.5, n.2, p. 394-400, 2011.
- NAJI-ALI, F.; HASSPIELER, B.M.; HAFFNER, D.; ADELI, K. Human bioassays to assess environmental genotoxicity: development of a DNA repair assay in HepG2 cells. **Clinical Biochemistry**, v. 27, p. 44-448, 1994.
- NARDI, C. M.; BONAPARTE, L. F. **Fitoterapia chinesa-breve histórico de uso complementar a tratamentos de saúde na medicina tradicional chinesa: revisão bibliográfica**. Monografia apresentada à Faculdade de Educação, Ciência e Tecnologia – UNISAÚDE/CENTRO DE ESTUDOS FIRVAL – como requisito a conclusão do Curso de Formação de Especialista em Acupuntura, 2014.
- NASCIMENTO, L. D. **Uso de plantas no tratamento de doenças respiratórias na Comunidade Caiana dos Mares, Alagoa Grande, Paraíba**. 2014.
- NATARAJAN, A. T. Chromosome aberrations: past, present and future. **Mutat. Res.**, v. 504, p. 3–16, 2002.

NETO, F. R. G.; Almeida, G.S.S.A.; Jesus, N.G.; Fonseca, M.R. Estudo Etnobotânico de plantas medicinais utilizadas pela Comunidade do Sisal no município de Catu, Bahia, Brasil. **Rev. bras. plantas med**, v. 16, n. 4, p. 856-865, 2014.

NHI, G ; QI, Z., *Lycium Fruit*, Lycii Fructus. Disponível em<
<http://content.nhiondemand.com/moh/media/TCMH1.asp?objID=100832&ctype=tcmh#fn111585>>. Acesso em 17/01/2017.

NIGAM, S.; SCHEWE, T. Phospholipase A2s and lipid peroxidation. **Biochimica et Biophysica Acta**, v.1488, p.167-181, 2000.

NOGUEIRA M.J.C. Fitoterapia: a volta à natureza. Enfoque 1984; 12(1):8-11.

NUNES, E. A.; LEMOS, C. T.; GAVRONSKI, L.; MOREIRA, T. N.; OLIVEIRA, N. C. D.; SILVA, J. Genotoxic assessment on river water using different biological systems. **Chemosphere**, v. 84, p. 47–53, 2011.

ODIN, A. P. Vitamins as antimutagens: advantages and some possible mechanisms of antimutagenic action. **Mutatuin Research**, v.386, pp.39-67, 1997.

OLIVEIRA, H. W. C. Cerrado e plantas medicinais: algumas reflexões sobre o uso e a conservação. (Trabalho de Conclusão de Curso). **Licenciatura em Ciências Naturais da Universidade Federal de Brasília, Planaltina**, 2013.

OLIVEIRA, L.F.G.; GILBERT, B.; BÔAS, G.K.V.Oportunidades para inovação no tratamento da leishmaniose usando o potencial das plantas e produtos naturais como fontes de novos fármacos. **Revista Fitos**, v.8, p.1-10, 2014.

OLIVEIRA, R.; MATUO, R.; SILVA, A.; MATIAZI, H.; MANTOVANI, M.; RIBEIRO, L. Protective effect of B-glucan extracted from *Saccharomyces cerevisiae*, against DNA damage and cytotoxicity in wild-type (k1) and repair-deficient (xrs5) CHO cells. **Toxicology in Vitro**, Oxford, v. 21, pp. 41-52, 2008.

OMS - **ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE**. Quality control methods for medicinal plants methods. p. 41- 43, 1998, 122p.

OSMAN N. I., AWAL A., SIDIK N. J., ABDULLAH S. Antioxidant activities of in vitro seedlings of *lycium barbarum* (goji) by diphenyl picrylhydrazyl (dpph) assay. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences** 2012; 4(4):137-41.

OSTLING, O.; JOHANSON, K. J. Microelectrophoretic study of radiationinduced DNA damage in individual mammalian cells. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 123, p. 291–298, 1984.

PANDA, K.K.; MAHESWAR, L.; PANDA, B.B. Monitoring and assessment of mercury pollution in the vicinity of a chloralkali plant. **Sci. Total Environ.**, v. 96, p. 281-296, 1990.

PATEL, S.; BAJPAYEE, M.; PANDEY, A. K.; PARMAR, D.; DHAWAN, A. *In vitro* induction of cytotoxicity and DNA strand breaks in CHO cells exposed to cypermethrin, pendimethalin and dichlorvos. **Toxicol In Vitro**, v. 21, n. 8, p. 409–1418, 2007.

PAVLICA, M.; KLOBUCAR, G. I.; MOJAS, N.; ERBEN, R.; PAPES, D.; Detection of DNA damage in haemocytes of zebra mussel using comet assay. **Mutation Research**, v.490, p.209–214, 2001.

PENG X, HUANG J, QI C, ZHANG Y X, TIAN G Y. Estudos sobre química e mecanismo imuno-modulador de um glicoconjugado de *Lycium barbarum* L. **Chin J Chem**. 2001; 19 1190-1197.

PETERSON, J.; DWYER, J. Flavonoids: Dietary occurrence and biochemical activity. **Nutrition Research**, Tarrytown, v. 63, pp. 1995-2018, 1998.

PIMENTEL, V., VIEIRA, V., MITIDIERI, T., FRANÇA F., PIERONI, J.P. Biodiversidade brasileira como fonte da inovação farmacêutica: uma nova esperança?. **Revista do BNDES, Rio de Janeiro**, n. 43, p. 41-89, 2015.

PIRES, V. A. **Efeito da planta vitex montevidensis na aterosclerose experimental: uma abordagem sobre o desenvolvimento de um medicamento fitoterápico na indústria brasileira**. 2014. Tese de Doutorado. Universidade Federal de Santa Catarina.

POLI, G.; LEONARDUZZI, G.; BIASI F.; CHIARPOTTO, E. Oxidative stress and cell signalling, Curr. **Med. Chem.**, v. 11, p. 1163–1182, 2004.

POTTERAT, O. Goji (*Lycium barbarum* and *L. chinense*): Phytochemistry, pharmacology and safety in the perspective of traditional uses and recent popularity. **Planta Medica**, n.76, v.1, p.7–19, 2010.

POTTERAT, O. Goji (*Lycium barbarum* and *L. chinense*): Phytochemistry, pharmacology and safety in the perspective of traditional uses and recent popularity. **Planta Medica**, n.76, v.1, p.7–19, 2010.

POWERS, S.K., CRISWELL, D., LAWLER, J., JI, L.L., MARTIN, D., HERB, R.A., DUDLEY, R. Influence of exercise and fiber type on antioxidant enzyme activity in rat skeletal muscle. Am. **J. Physiol.**, v.266, p. 375-380, 1994.

PRUDÊNCIO, R. **Levantamento etnofarmacológico de solidago chilensis meyen. “arnica-brasileira” (asteraceae)**. Monografia apresentada ao Setor de Pós-graduação da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC, Criciúma- SC, 2012.

PUNTUREE, K., WILD, C.P., VINITKETKUMNEUN, U. Thai medicinal plants modulate nitric oxide and tumor necrosis factor- α in J774.2 mouse macrophages. **Journal of Ethnopharmacology**, v.95, p.183-189 (2007).

QUINZANI-JORDÃO, B. **Ciclo celular em meristemas. La formación de intercâmbios entre cromátidas hermanas.** 1987. 276 f. Tese (Doutorado em Genética) – Universidade de Complutense, Madrid.

RANK, J.; LOPEZ, L. C.; NIELSEN, M. H.; MORETTON, J. Genotoxicity of maleic hydrazide, acedine and DEHP in *Allium cepa* root cells performed by two different laboratories. **Hereditas**, v. 36, p. 13–18, 2002.

RANK, J.; NIELSEN, M. Evaluation of the *Allium* anaphase–telophase test in relation to genotoxicity screening of industrial wastewater. **Mutat. Res.**, v. 312, p. 17–24, 1994.

RANK, J.; NIELSEN, M. H. *Allium cepa* anaphase-telophase root tip chromosome aberration assay on N-methyl-N-nitrosourea, maleic hydrazide, sodium azide, and ethyl methanesulfonate. **Mutat. Res.**, v. 390, p. 121–127, 1997.

RAO, B.V. Cytological effects of *Pendimithalin* in *Allium cepa* root meristems. **Cell Chromosome Research**, v. 12, p. 57-59, 1989.

RICHARD, J., BOERGERS, A., VOM EYSER, C., BESTER, K., & TUERK, J. Toxicity of the micropollutants Bisphenol A, Ciprofloxacin, Metoprolol and Sulfamethoxazole in water samples before and after the oxidative treatment. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, 217(4-5), 1–9, 2013.

ROBERTO, M. M. (2009). **Avaliação do potencial antimutagênico de extrato etanólico de própolis verde e de *Baccharis dracunculifolia* (Asteraceae), por meio de sistema-teste de *Allium* e células de mamíferos** Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências do Campus de Rio Claro, Universidade Estadual Paulista – UNESP, Rio Claro.

RODRÍGUEZ, Y. A.; CHRISTOFOLETTI, C. A.; PEDRO, J.; BUENO, O. C.; MALASPINA, O.; FERREIRA, R. A.; FONTANETTI, C. S. *Allium cepa* and *Tradescantia pallida* bioassays to evaluate effects of the insecticide imidacloprid. **Chemosphere**, v. 120, p. 438-42, 2015.

ROGERO, S. O., LUGÃO, A. B. , IKEDAB, T. I. , CRUZ, A.. S. Teste in vitro de citotoxicidade: Estudo comparativo entre duas metodologias. **Materials research**. v.6, n.3, 317-320. 2003.

ROGERO, S. O.; LUGÃO, A. B.; IKEDA, T. I.; CRUZ, A. S. Teste in vitro de citotoxicidade: Estudo comparativo entre duas metodologias. **Materials Research**, v. 6, p. 317-320, 2003.

RUSSEL, P. J. Chromosomal mutation. B. Cummings (Ed.), **Genetics**, Pearson Education Inc., San Francisco, p. 595–621, 2002.

SAITO, S. T., Cignachi, G., Gasparri, S., & Saffi, J.. Avaliação da atividade mutagênica e antimutagênica induzidas pelo extrato vegetal da *Costus spicatus*. **Revista de Iniciação Científica da ULBRA**, n. 3, 2016.

SANTANA, E. A. **Avaliação do potencial quimioprotetor de nanodispersão e extrato etanólico de mikania glomerata sprengel (asteraceae).** Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Espírito Santo, 2016.

SANTOS, C.; VALE, C. V. D. **Avaliação do efeito dos extratos aquoso e metanólico da Schninus terebinthifolius, Raddi (Aroeira) sobre culturas de esplenócitos murinos e sobre a bactéria Corynebacterium pseudotuberculosis.** Tese. Universidade Federal da Bahia, Salvador- BA., 2013.

SANTOS, M. S. **Quercetina modula a sinalização do cálcio intracelular no coração.** 72 f.. Dissertação (Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas) - Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, 2016. 2016.

SAUNDERS, W. S.; SHUSTER, M.; HUANG, A.; GHARAIBEH, B.; ENYENIHI, A. H.; PETERSEN, I.; GOLLIN, S. M. Chromosomal instability and cytoskeletal defects in oral cancer cells. **Proceedings of the Academy of Sciences of the United States of America**, v. 97, p. 303–308, 2000.

SCHERER, K.; STROHSCHOEN, A. A. G. Padronização do teste cometa para análise de genotoxicidade como atividade de ensino para graduação na área da saúde. **Revista destaques acadêmicos**, vol. 5, n. 3, 2013.

SCHERER, K.; STROHSCHOEN, A. A. G. Padronização do teste cometa para análise de genotoxicidade como atividade de ensino para graduação na área da saúde. **Revista destaques acadêmicos**, vol. 5, n. 3, 2013.

SENGUPTA, K.; CHATTERJEE, S.; DEY, A. Catalytic H₂O₂ Disproportionation and Electrocatalytic O₂ Reduction by a Functional Mimic of Heme Catalase: Direct Observation of Compound 0 and Compound I in Situ. **ACS Catalysis**, v. 6, n. 3, p. 1382-1388, 2016.

SENS, M. M. **O uso popular das plantas medicinais no leste da ilha de Santa Catarina e a medicina ayurvédica-um estudo comparativo.** 2005.

SHAMI, N. J. I. E.; MOREIRA, E. A. M. Licopeno como agente antioxidante. **Rev Nutr.**, v. 17, n. 2, p. 227-36, 2004.

SHAMINA, N. V.; SILKOVA, O. G.; SERIUKOVA, E. G. Monopolar spindles in meiosis of intergeneric cereal hybrids. **Cell Biol. Int.**, v. 27, p. 657–664, 2003.

SHIMIZU, N.; ITOH, N.; UTIYAMA, H.; WAHL, G. M. Selective entrapment of extrachromosomally amplified DNA by nuclear budding and micronucleation during S phase. **J. Cell Biol.**, v. 140, p. 1307–1320, 1998.

SHIMIZU, N.; SHIMUARA, T.; TANAKA, T. Selective elimination of acentric double minutes from cancer cells through the extrusion of micronuclei. **Mutat. Res.**, v. 448, p. 81–90, 2000.

SILVA, A. M. R. C. **Estudo de utilização de fitoterápicos dispensados em um centro de saúde em Fortaleza-Ce: xarope de chambá (*justicia pectoralis* jacq var. *stenophylla leonard*) 5% e pomada de confrei (*symphytum officinale* L.) 5%**. Tese de Doutorado. Tese Universidades Federais do Ceará, Rio Grande do Norte, Paraíba e Rural de Pernambuco, Fortaleza- PE, 2015.

SILVA, C. T.; MIRIAM, G. J. Relação entre estresse oxidativo, alterações epigenéticas e câncer. **Cienc. Cult.** vol.66 no.1 São Paulo, 2014.

SILVA, E. L. **Estudo Químico-Biológico de *Dalbergia miscolobium* Benth (Fabaceae)**. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Espírito Santo, 2013.

SILVA, G. T. **Contribuição para o conhecimento de espécies da família cactaceae: usos pela medicina popular e potencial terapêutico**. Trabalho de Conclusão de Curso (TCC), UFPB- Universidade Federal da Paraíba 2014.

SILVA, J. C. F.; DEGÁSPARI, C. H. Nutritional properties and adverse effects of “goji berry”-(*Lycium barbarum* L.). **Visão Acadêmica**, v. 15, n. 3, 2014

SILVA, L. S. **Utilização de plantas medicinais e seus riscos na gestação: Orientações do enfermeiro quanto ao uso indiscriminado**. Trabalho de Conclusão de Curso (TCC), Universidade Federal da Paraíba, 2014.

SILVA, M. A. P. **Interação medicamento-preparação à base de plantas medicinais**. Dissertação de mestrado, Universidade do Algarve, 2013.

SILVA, M.V.; RITTER. Plantas medicinais e tóxicas da reserva biológica do Lami, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. Iheringia, **Rev Bot**, v.57, p.61-73, 2002.

SIMÕES C.M.O.; MENTZ, L.A.; SCHENKEL, E.P; IRGANG, B.R.; STEHMANN, J.R. **Plantas da Medicina Popular do Rio Grande do Sul**. 5ª Edição, Porto Alegre: Ed. Universidade/ UFRGS, 174 p, 1998.

SIMÕES O. M. C.; SCHENKEL, R. P.; GOSMANN, G P. C. J; MELLO, A. L. MENTZ, P. R. Petrovick, **Farmacognosia da planta medicamento**. Editora da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 1999.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R.; **Farmacognosia: da planta ao medicamento**, UFSC: Porto Alegre, 2003.

SIMSTEIN, R., M. BUROW, (2003). "Apoptosis, chemoresistance, and breast cancer: insights from the MCF-7 cell model system." **Experimental biology and medicine** 228(9): 995-1003.

SINGH, N.P., MCCOY, M.T., TICE, R.R., SCHNEIDER, E.L., A single technique for quantification of low levels of DNA damage in individual cells. **Exp. Cell Res.** 175, 184-191, 1988.

SINZ, M.W. In vitro metabolism: hepatocytes. In: Woolf, T.F. (Ed.), **Handbook of Drug Metabolism**. New York: Marcel Dekker, 1999, p.401-424.

SLOCZYNSKA, K. et al. Antimutagenic compounds and their possible mechanisms of action. **Journal of Applied Genetics**, v. 55, n. 2, p. 273–285, mar. 2014.

SOUZA, I. C. **Uso da morfina no período gestacional e lactação: efeitos sobre o desenvolvimento do sistema nervoso central e comportamento**. 2013. 78 f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Pará, Instituto de Ciências da Saúde, Belém, 2013. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas.

SOUZA, J.A.; MIRANDA, E.M. **Plantas medicinais e fitoterápicos: alternativas viáveis**. Disponível em: <[http://www. cpa fac. embrapa. br/chefias/cna/artigos/planmed. ht m](http://www.cpa fac. embrapa. br/chefias/cna/artigos/planmed. ht m)> Acesso em 17/01/2017.

SOUZA, S. M. de. **Estudo fitoquímico e atividade citotóxica de extratos e frações de folhas de Austroplenckia populnea Reissek** (Celastraceae). 2013. 70f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2013.

SOUZA, V. F., CAMPOS, A. G.; SILVA, J. L.; ROSA,, P. S. Um diagnóstico sobre o estudo das plantas medicinais no ensino de ciências. **Cadernos de Agroecologia**, v. 10, n. 3, 2016.

SOUZA-MOREIRA, T.M.; SALGADO, H.R.N.; PIETRO, R.C.L.R. 2010 – O Brasil no contexto de controle de qualidade de plantas medicinais. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.20, p.435-440.

SPEIT, G.; VASQUEZ, M.; Hartmann, A.; The comet assay as an indicator test for germ cell genotoxicity. **Mutation Research**, v.681, p.3-12, 2009.

STURBELLE, R. T., PINHO, D. S. D., RESTANI, R. G., OLIVEIRA, G. R. D., GARCIAS, G. D. L., & MARTINO-ROTH, M. D. G. (2010). Avaliação da atividade mutagênica e antimutagênica da Aloe vera em teste de Allium cepa e teste de micronúcleo em linfócitos humanos binucleados. **Rev. bras. farmacogn**, 20(3), 409-415.

TAKAHASHI, C.S. Testes citogenéticos in vitro e aneuploidia. In: **Mutagênese Ambiental**, Canoas: Ulbra, p. 151-172, 2003.

TANG W.M., CHAN E., KWOK C.Y., LEE Y.K., WU J.H., WAN C.W., CHAN R.Y., YU P.H., CHAN S.W. A review of the anticancer and immunomodulatory effects of *Lycium barbarum* fruit. **Inflammopharmacology**. 2012; 20(6):307–314.

TANG, W.M.; CHAN, E.; KWOK, C.Y. Uma revisão dos efeitos anticancerígenos e imunomoduladores da fruta *Lycium barbarum*. **Inflammofarmacologia**. 2012; 20 (6): 307-314.

TEIXEIRA, J.B.P.; BARBOSA, A.F.; GOMES, C.H.C.; EIRAS, N.S.V. **A Fitoterapia no Brasil: da Medicina Popular à regulamentação pelo Ministério da Saúde**. 2012.

Disponível em: <<http://www.ufjf.br/proplamed/files/2012/04/A-Fitoterapia-noBrasil-da-Medicina-Popular%C3%A0-regulamenta%C3%A7%C3%A3o-peloMinist%C3%A9rio-da-Sa%C3%BAd.pdf>>. Acesso em 17/01/2017.

TEIXEIRA, R. O.; CAMPAROTO, M. L.; MANTOVANI, M. S.; VICENTINI, V. E. P. Assessment of two medicinal plants, *Psidium guajava* L. and *Achillea millefolium* L., *in vitro* and *in vivo* assays. **Gen. Mol. Biol.**, v. 26, p. 551–555, 2003.

THEISEN, Geovane Rafael et al. Implantação de uma horta medicinal e condimentar para uso da comunidade escolar. **Revista Eletrônica em Gestão, Educação e Tecnologia Ambiental (Fechada para submissões por tempo indeterminado)**, v. 19, n. 1, p. 167-171, 2015.

TICE, R. R.; AGURELL, E.; ANDERSON, D.; BURLINSON, B.; HARTMANN, A.; KOBAYASHI, H.; MIYAMAE, Y; ROJAS, E.; RYU, J.-C.; SASAKI, Y. F. Single cell gel/comet assay: guidelines for *in vitro* and *in vivo* genetic toxicology testing. **Environ. Mol. Mutagen.**, v. 35, p. 206–221, 2000.

TÜRKOĞLU, Ş. Genotoxicity of five food preservatives tested on root tips of *Allium cepa* L. **Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Muta.** v. 626, p. 4–14, 2007.

TUROLLA, M. S. R., NASCIMENTO, E. S. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 2, p. 289 - 306, 2006.

UMEGAKI, K.; FENECH, M. Cytokinesis-block micronucleus assay in WIL2-NS cells: a sensitive system to detect chromosomal damage induced by reactive oxygen species and activated human neutrophils. **Mutagenesis**, v. 15, n. 3, p. 261–269, 2000.

VALE, C. R. **Avaliação da atividade tóxica, genotóxica e antigenotóxica de hymenaea courbaril l. em camundongos e drosophila melanogaster**. 116 f.. Dissertação (Mestrado em Biologia) - Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2012.

VALKO, M.; RHODES, C. J.; MONCOL, J.; IZAKOVIC, M.; MAZUR, M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. **Chemico-Biological Interactions**, v. 160, p. 1–40, 2006.

VAN DER OOST, R.; BEYER, J.; VERMEULEN, N.P.E. Fish bioaccumulation and biomarkers in environmental risk assessment: a review. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 13, p. 57-149, 2003.

VAN GOETHEM, F.; LISON, D.; KIRSCH-VOLDERS, M. Comparative evaluation of the *in vitro* micronucleus test and the alkaline single cell gel electrophoresis assay for the detection of DNA damaging agents: genotoxic affects of cobalt powder, tungsten carbide and cobalt-tungsten carbide. **Mutat. Res.**, v. 392, p. 31–43, 1997.

VEIGA JUNIOR, V. F.; PINTO, A. C. Plantas medicinais: cura segura? **Química Nova**, v. 28, n. 3, p. 519-528, 2005.

VELOSO, C. P. **Biodiversidade brasileira como fonte de medicamentos fitoterápicos. Medicina Herbal**. Disponível em: <http://veja.abril.com.br/blog/nutricao-homo-obesus/semcategoria/medicina-herbal/> . Acesso em 17/01/2017.

VENSKE, D. K. R. **Efeitos do consumo de uma dieta hiperpalatável e uma dieta hiperpalatável aquecida sobre parâmetros indicadores de resistência periférica à insulina, estresse oxidativo, defesa antiglicação e dano ao DNA em ratos Wistar**. 2010. 111 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas: Bioquímica)- Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Porto Alegre, 2010.

VENTURA, B.C.; DE ANGELIS, D. de F.; MARIN-MORALES, M. A. Mutagenic and genotoxic effects of the Atrazine herbicide in *Oreochromis niloticus* (Perciformes, Cichlidae) detected by the micronuclei test and the comet assay. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, v. 90, p. 42–51, 2008.

VENTURA-CAMARGO, B. C; DE ANGELIS, D. F; MARIN-MORALES, M. A. Assessment of the cytotoxic, genotoxic and mutagenic effects of the commercial black dye in *Allium cepa* cells before and after bacterial biodegradation treatment. **Chemosphere**, v. 161, p. 325-32, 2016.

VENTURA-CAMARGO, B. C; DE ANGELIS D. F.; MARIN-MORALES, M. A. Assessment of the cytotoxic, genotoxic and mutagenic effects of the commercial black dye in *Allium cepa* cells before and after bacterial biodegradation treatment. **Chemosphere**, v. 161, p. 325-32, 2016.

VIDAKOVIĆ-CIFREK, Z.; PAVLICA, M.; REGULA, I.; PAPERS, D. Cytogenetic damage in shallot (*Allium cepa*) root meristems induced by oil industry “high-density brines”. **Environ. Contam. Toxicol**, v. 43, p. 284–291, 2002.

VIDAL K., BUCHELI P., GAO Q., MOULIN J., SHEN L.S., WANG J., BLUM S., BENYACOU B. Immunomodulatory effects of dietary supplementation with a milk-based wolfberry formulation in healthy elderly: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Rejuvenation Res**. 2012;15(1):89–97.

VIEIRA, É. de A. Potencial nutricional e antioxidante de Goji Berry (*Lycium barbarum* L.). Trabalho de Conclusão de Curso, Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa, 2016. 2016.
VIEIRA, T. F. **Equilíbrio higroscópico da casca do café arábica**. Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação 2015.

VLASITS, J., JAKOPITSCH, C., BERNROITNER, M., ZAMOCKY, M., FURTMÜLLER, P. G., OBINGER, C. Mechanisms of catalase activity of heme peroxidases. **Archives of biochemistry and biophysics**, v. 500, n. 1, p. 74-81, 2010.

WANG, C. C.; CHANG, S. C.; INBARAJ, B. S.; CHEN B. H. Isolation of carotenoids, flavonoids and polysaccharides from *Lycium barbarum* L. and evaluation of antioxidant activity. **Food Chemistry**, v. 120, p. 184–192, 2010.

WATERS, M.D.; BRADY, A.L.; STACK, H.F.; BROCKMAN, H.E. Antimutagenicity profiles for some model compounds. **Mutation Research**, v.238, pp.57-85,1990.

WESTERINK, W.M.A.; STEVENSON, J.C.R.; HORBACH, G.J.; SCHOONEN, W.G.E.J. The development of RAD51C, cystatin A, p53 and Nrf2 luciferase-reporter assays in metabolically competent HepG2 cells for the assessment of mechanism-based genotoxicity and of oxidative stress in the early research phase of drug development. **Mutation Research**, v.696, p.21-40, 2010.

WU H, GUO H, ZHAO R. Efeito do polissacarídeo *Lycium barbarum* na melhoria da capacidade antioxidante e do dano do DNA em ratos NIDDM. **Yakugaku Zasshi**. 2006; 126 365-371

WU, J. N. (2005). Fructus Lycii/Barbary wolfberry fruit in An Illustrated Chinese material medica (pp. 402–403). New York, New York: Oxford University Press.

XIA, G. Inhibitory effect of *Lycium barbarum* polysaccharides on cell apoptosis and senescence is potentially mediated by the p53 signaling pathway. **Mol Med Rep**; 9(4): 1237-1241, 2014.

XIN, Y.F. Protective effect of *Lycium barbarum* polysaccharides against doxorubicin-induced testicular toxicity in rats. **Phytother Res**; 26(5): 716-721, 2012.

XU, M., ZHANG, H., WANG, Y. (2002). The protective effects of *Lycium barbarum* polysaccharide on alloxan-induced isolated islet cells damage in rats. *Zhong Yao Cai (Journal of Chinese Medicinal Materials)*, 25(9), 649–651.

YOU, B. R.; PARK, W. H. Gallic acid-induced lung cancer cell death is related to glutathione depletion as well as reactive oxygen species increase. **Toxicology in Vitro**, v. 24, n. 5, p. 1356–1362, 2010.

YUNES, R. A ;V. CECHINEL FILHO. **Breve análise histórica da Química de Plantas Medicinais: Sua importância na atual concepção de fármaco segundo os paradigmas Ocidental e Oriental**: In: R. A. Yunes, J. B. Calixto, Plantas Medicinais sob a ótica da Química Medicinal Moderna. Chapecó-SC, Argus, 523 p. 2001.

ZAJCHOWSKI, D. A., M. F. BARTHOLDI, (2001). "Identification of gene expression profiles that predict the aggressive behavior of breast cancer cells." **Cancer research** 61(13): 5168- 5178.

ZEGURA, B., HEATH, E., CERNOSA, A., & FILIPIC, M. (2009). Combination of in vitro bioassays for the determination of cytotoxic and genotoxic potential of wastewater, surface water and drinking water samples. **Chemosphere**, 75(11), 1453–1460.

ZHANG M, CHEN H, HUANG J, LI Z, ZHU C, ZHANG S. Efeito do polissacarídeo de *Lycium barbarum* em células QGY7703 do hepatoma humano: Inibição da proliferação e indução da apoptose. **Life Sci.** 2005; 76 2115-2124.

ZHENG, G. Q., ZHENG, Z. Y., XU, X., & HU, Z. H. (2010). Variation in fruit sugar composition of *Lycium barbarum* L. and *Lycium chinense* Mill. of different regions and varieties. **Biochemical Systematics and Ecology**, 38(3), 275-284.

ZHONG, Y.; SHAHIDI, F.; NACZK, M. Hui : Food Science and Technology : Dried Fruits : **Phytochemicals and Health Effects**. Somerset, USA: John Wiley & Sons, p.133-141, 2012.

ZHU CP, ZHANG SH. *Lycium barbarum* polysaccharide inibe a proliferação de células HeLa induzindo apoptose. **J Sci Food Agric.** 2013; 93 (1): 149-156.

ZHU, J. Characterization and hypoglycemic effect off a polysaccharide extracted from the fruit of *Lycium barbarum* L. **Carbohydr Polym**; 98(1): 8-16, 2013.

ZHU, Y. P. (1998). Gou Qi Zi. Chinese Materia Medica Chemistry, Pharmacology and Applications (pp. 642–646). Amsterdam, **Netherlands**: Harwood Academic Publishers.

ZIECH, D.; FRANCO, R.; GEORGAKILAS, A. G.; GEORGAKILA, S.; MALAMOUMITSI, V.; SCHONEVELD, O.; PAPPAS, A.; PANAYIOTIDIS, M. I. The role of reactive oxygen species and oxidative stress in environmental carcinogenesis and biomarker development. **Chemic-Biological Interactions**, v. 188, p. 334–339, 2010.

ZUCCO, F.; DE ANGELIS, I.; TESTAI, E.; STAMMATI, A. Toxicology investigations with cell culture systems: 20 years after. **Toxicology in vitro**, v. 18, p. 153-163, 2004.