

# ATUALIZAÇÕES EM PROMOÇÃO DA SAÚDE 2



## ORGANIZADORES

AVELAR ALVES DA SILVA  
LENNARA PEREIRA MOTA  
PAULO SÉRGIO DA PAZ SILVA FILHO



# ATUALIZAÇÕES EM PROMOÇÃO DA SAÚDE 2



## ORGANIZADORES

AVELAR ALVES DA SILVA  
LENNARA PEREIRA MOTA  
PAULO SÉRGIO DA PAZ SILVA FILHO





O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial do SCISAUDE. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.



#### LICENÇA CREATIVE COMMONS

A editora detém os direitos autorais pela edição e projeto gráfico. Os autores detêm os direitos autorais dos seus respectivos textos. ATUALIZAÇÕES EM PROMOÇÃO DA SAÚDE 2 de [SCISAUDE](#) está licenciado com uma Licença [Creative Commons - Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0 Internacional](#). (CC BY-NC-ND 4.0). Baseado no trabalho disponível em <https://www.scisaude.com.br/catalogo/atualizacoes-em-promocao-da-saude-2/75>

2025 by SCISAUDE

Copyright © SCISAUDE

Copyright do texto © 2025 Os autores

Copyright da edição © 2025 SCISAUDE

Direitos para esta edição cedidos ao SCISAUDE pelos autores.

Open access publication by SCISAUDE



# ATUALIZAÇÕES EM PROMOÇÃO DA SAÚDE 2

## ORGANIZADORES

**Dr. Avelar Alves da Silva**

<http://lattes.cnpq.br/8204485246366026>

<https://orcid.org/0000-0002-4588-0334>

**Me. Paulo Sérgio da Paz Silva Filho**

<http://lattes.cnpq.br/5039801666901284>

<https://orcid.org/0000-0003-4104-6550>

**Esp. Lennara Pereira Mota**

<http://lattes.cnpq.br/3620937158064990>

<https://orcid.org/0000-0002-2629-6634>

### **Editor chefe**

Paulo Sérgio da Paz Silva Filho

### **Projeto gráfico**

Lennara Pereira Mota

### **Diagramação:**

Paulo Sérgio da Paz Silva Filho

Lennara Pereira Mota

### **Revisão:**

Os Autores



## Conselho Editorial

Ana Flavia de Oliveira Ribeiro	Elane da Silva Barbosa	Juliane Maguetas Colombo Pazzanese
Ana Florise Morais Oliveira	Francine Castro Oliveira	Júlia Maria do Nascimento Silva
André de Lima Aires	Giovanna Carvalho Sousa Silva	Kaline Malu Gerônimo Silva dos Santos
Angélica de Fatima Borges Fernandes	Heloísa Helena Figuerêdo Alves	Laíza Helena Viana
Camila Tuane de Medeiros	Jamile Xavier de Oliveira	Leandra Caline dos Santos
Camilla Thaís Duarte Brasileiro	Jean Carlos Leal Carvalho De Melo Filho	Lenara Pereira Mota
Carla Fernanda Couto Rodrigues	João Paulo Lima Moreira	Luana Bastos Araújo
Daniela de Castro Barbosa Leonello	Juliana Britto Martins de Oliveira	Maria Isabel Soares Barros
Dayane Dayse de Melo Costa	Juliana de Paula Nascimento	Maria Luiza de Moura Rodrigues
Maria Vitalina Alves de Sousa	Raissa Escandusi Avramidis	Wesley Romário Dias Martins
Maryane Karolyne Buarque Vasconcelos	Renata Pereira da Silva	Wilianne da Silva Gomes
Paulo Sérgio da Paz Silva Filho	Sannya Paes Landim Brito Alves	Willame de Sousa Oliveira
Mayara Stefanie Sousa Oliveira	Suellen Aparecida Patricio Pereira	Naila Roberta Alves Rocha
Michelle Carvalho Almeida	Thamires da Silva Leal	Neusa Camilla Cavalcante Andrade Oliveira
Márcia Farsura de Oliveira		



**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**  
**(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)**

Atualizações em promoção da saúde 2 [livro eletrônico] / organização Avelar Alves da Silva, Paulo Sérgio da Paz Silva Filho, Lennara Pereira Mota. -- Teresina, PI : SCISAUDE, 2025. PDF

Vários autores.  
Bibliografia.  
ISBN 978-65-85376-61-7

1. Promoção da saúde 2. Saúde - Brasil 3. Saúde pública 4. Sistema Único de Saúde (Brasil) I. Silva, Avelar Alves da. II. Silva Filho, Paulo Sérgio da Paz. III. Mota, Lennara Pereira.

25-251718

CDD-613

**Índices para catálogo sistemático:**

1. Saúde : Promoção da saúde : Ciências médicas 613

Eliane de Freitas Leite - Bibliotecária - CRB 8/8415



10.56161/sci.ed.20250217



978-65-85376-61-7



SCISAUDE

Teresina – PI – Brasil

scienceesaude@hotmail.com

[www.scisaude.com.br](http://www.scisaude.com.br)



# APRESENTAÇÃO

A promoção da saúde é um pilar essencial para a construção de sociedades mais saudáveis e resilientes. Com o avanço das pesquisas e a necessidade de abordagens cada vez mais integradas e interdisciplinares, "**Atualizações em Promoção da Saúde 2**" surge como uma obra fundamental para profissionais, pesquisadores e estudantes que desejam aprofundar seus conhecimentos sobre o tema.

Este livro reúne uma série de estudos atualizados, abordando estratégias inovadoras, políticas públicas, desafios contemporâneos e práticas bem-sucedidas na promoção da saúde. A diversidade dos temas tratados reflete a amplitude desse campo, explorando desde a atenção primária até a implementação de tecnologias na saúde, passando por programas de prevenção, educação em saúde e análise epidemiológica.

Com uma linguagem clara e fundamentação científica rigorosa, "**Atualizações em Promoção da Saúde 2**" é uma leitura indispensável para aqueles que buscam compreender as novas tendências e contribuir para a efetivação de ações voltadas ao bem-estar da população.

Este livro não apenas compartilha conhecimento, mas também incentiva a reflexão crítica e a aplicação de estratégias baseadas em evidências para um futuro mais saudável e sustentável.

**Boa Leitura!!!**



<b>CAPÍTULO 1.....</b>	<b>9</b>
<b>ASSISTÊNCIA DE ENFERMAGEM BASEADA NA TEORIA DO AUTOCUIDADO PARA PACIENTES COM EPIDERMÓLISE BOLHOSA .....</b>	<b>9</b>
10.56161/sci.ed.20250217C1 .....	9
<b>CAPÍTULO 2.....</b>	<b>17</b>
<b>AVALIAÇÃO CLÍNICA E FARMACOTERAPÊUTICA EM ESCLEROSE MÚLTIPLA: ESTUDO DE CASO EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO .....</b>	<b>17</b>
10.56161/sci.ed.20250217C2 .....	17
<b>CAPÍTULO 3.....</b>	<b>27</b>
<b>BIOTECNOLOGIA E BIOFORTIFICAÇÃO: SOLUÇÕES SUSTENTÁVEIS PARA COMBATER A DEFICIÊNCIA NUTRICIONAL GLOBAL.....</b>	<b>27</b>
10.56161/sci.ed.20250217C3 .....	27
<b>CAPÍTULO 4.....</b>	<b>36</b>
<b>EDUCAÇÃO EM SAÚDE E EDUCAÇÃO PERMANENTE EM SAÚDE: ESTRATÉGIAS PARA FORTALECIMENTO DO SUS .....</b>	<b>36</b>
10.56161/sci.ed.20250217C4 .....	36
<b>CAPÍTULO 5.....</b>	<b>49</b>
<b>SAÚDE SEXUAL NA ADOLESCÊNCIA: DESAFIOS E ESTRATÉGIAS NA PREVENÇÃO DAS ISTs E DO HIV/AIDS.....</b>	<b>49</b>
10.56161/sci.ed.20250217C5 .....	49
<b>CAPÍTULO 6.....</b>	<b>63</b>
<b>LEVANTAMENTO DOS CASOS DE LEUCEMIA NO BRASIL: EPIDEMIOLOGIA, DIAGNOSTICO E TRATAMENTO .....</b>	<b>63</b>
10.56161/sci.ed.20250217C6 .....	63
<b>CAPÍTULO 7.....</b>	<b>83</b>
<b>EFEITOS COLATERAIS ASSOCIADOS AO USO DE ANTICONCEPCIONAIS: UMA ANÁLISE DOS RISCOS NA SAÚDE FEMININA .....</b>	<b>83</b>
10.56161/sci.ed.20250217C7 .....	83
<b>CAPÍTULO 8.....</b>	<b>97</b>
<b>ENVELHECIMENTO EM SITUAÇÃO DE RUA: DESAFIOS BIOPSISSOCIAIS E IMPACTOS NA SAÚDE DE IDOSOS EM VULNERABILIDADE .....</b>	<b>97</b>
10.56161/sci.ed.20250217C8 .....	97
<b>CAPÍTULO 9.....</b>	<b>107</b>
<b>NO ENSINO SUPERIOR: REPERCUSSÕES NA SAÚDE MENTAL E NA FORMAÇÃO ACADÊMICA.....</b>	<b>107</b>
10.56161/sci.ed.20250217C9 .....	107
<b>CAPÍTULO 10.....</b>	<b>116</b>



<b>IMPACTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE DESASTRES NATURAIS HÍDRICOS NA SAÚDE PÚBLICA .....</b>	<b>116</b>
10.56161/sci.ed.20250217C10 .....	116
<b>CAPÍTULO 11.....</b>	<b>128</b>
<b>USO DE PLANTAS MEDICINAIS NO TRATAMENTO DE INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA.....</b>	<b>128</b>
10.56161/sci.ed.20250217C11 .....	129
<b>CAPÍTULO 12.....</b>	<b>141</b>
<b>VIOLÊNCIA OBSTÉTRICA E SAÚDE DA MULHER: RISCOS, PROTEÇÃO E REPERCUSSÕES FÍSICAS E MENTAIS .....</b>	<b>141</b>
10.56161/sci.ed.20250217C12 .....	141
<b>CAPÍTULO 13.....</b>	<b>150</b>
<b>POTENCIAL BIOINSETICIDA GÊNERO <i>Eugenia</i> L. (MYRTACEAE) FRENTE A <i>Aedes aegypti</i> (DIPTERA: CULICIDAE): UMA REVISÃO .....</b>	<b>150</b>
10.56161/sci.ed.20250217C13 .....	150
<b>CAPÍTULO 14.....</b>	<b>161</b>
<b>ANÁLISE <i>IN SILICO</i> DO POTENCIAL ANTI-SARS-COV-2 DOS COMPOSTOS MAJORITÁRIOS DO ÓLEO ESSENCIAL DAS FOLHAS DE AROEIRA (<i>Myracrodruon urundeuva</i>) .....</b>	<b>161</b>
10.56161/sci.ed.20250217C14 .....	161
<b>CAPÍTULO 15.....</b>	<b>170</b>
<b>ASSOCIAÇÃO ENTRE A SÍNDROME METABÓLICA E A DOENÇA DE ALZHEIMER.....</b>	<b>170</b>
10.56161/sci.ed.20250217C15 .....	170
<b>CAPÍTULO 16.....</b>	<b>180</b>
<b>CARACTERÍSTICAS DO DIABETES MELLITUS GESTACIONAL: UMA REVISÃO DO DIAGNÓSTICO AO TRATAMENTO.....</b>	<b>180</b>
10.56161/sci.ed.20250217C16 .....	180
<b>CAPÍTULO 17.....</b>	<b>193</b>
<b>FUNGOS CONTRA O CÂNCER: EXPLORANDO NOVAS ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS PARA O CÂNCER DE MAMA .....</b>	<b>193</b>
10.56161/sci.ed.20250217C17 .....	193
<b>CAPÍTULO 18.....</b>	<b>206</b>
<b>AVALIAÇÃO E INTERVENÇÃO DE ENFERMAGEM EM CASOS DE ABUSO INFANTIL .....</b>	<b>206</b>
10.56161/sci.ed.20250217C18 .....	206
<b>CAPÍTULO 19.....</b>	<b>216</b>
<b>GARANTINDO A SEGURANÇA NAS AULAS DE EDUCAÇÃO FÍSICA: A IMPORTÂNCIA DOS PRIMEIROS SOCORROS .....</b>	<b>216</b>



10.56161/sci.ed.20250217C19 .....	216
<b>CAPÍTULO 20.....</b>	<b>226</b>
<b>RISCO DE DEPRESSÃO PÓS-PARTO EM MÃES DE PREMATUROS EM UTIN: UMA REVISÃO DE ESCOPO .....</b>	<b>226</b>
10.56161/sci.ed.20250217C20 .....	226
<b>CAPÍTULO 21.....</b>	<b>242</b>
<b>O PAPEL DA FAMÍLIA E DO MEIO SOCIAL NA ADESÃO À POLIQUIMIOTERAPIA – REVISÃO INTEGRATIVA .....</b>	<b>242</b>
10.56161/sci.ed.20250217C21 .....	242
<b>CAPÍTULO 22.....</b>	<b>253</b>
<b>PHOTOVOICE: RELATO DE EXPERIÊNCIA NO USO DO MÉTODO COM MÃES ADOLESCENTES DE PREMATUROS .....</b>	<b>253</b>
10.56161/sci.ed.20250217C22 .....	253
<b>CAPÍTULO 23.....</b>	<b>266</b>
<b>ESTRATÉGIA DE TRATAMENTO DO SOBREPESO E OBESIDADE NA APS: EXPÊRIÊNCIA DE SAÚDE EM BRASILEIA-AC .....</b>	<b>266</b>
10.56161/sci.ed.20250217C23 .....	266
<b>CAPÍTULO 24.....</b>	<b>275</b>
<b>PREVENÇÃO E ATUALIZAÇÃO: UTILIZAÇÃO DE CÁLCIO POR GESTANTE .....</b>	<b>275</b>
10.56161/sci.ed.20250217C24 .....	275
<b>CAPÍTULO 25.....</b>	<b>282</b>
<b>ANÁLISE DAS ESTRATÉGIAS DE AÇÕES PARA A PREVENÇÃO DO USO RECREATIVO DE MACONHA NO BRASIL.....</b>	<b>282</b>
10.56161/sci.ed.20250217C25 .....	282
<b>CAPÍTULO 26.....</b>	<b>296</b>
<b>A PRÁTICA DO ENFERMEIRO NA INSERÇÃO E MANUTENÇÃO DO PICC EM PEDIATRIA: DESAFIOS E ESTRATÉGIAS ASSISTENCIAIS .....</b>	<b>296</b>
10.56161/sci.ed.20250217C26 .....	296
<b>CAPÍTULO 27.....</b>	<b>308</b>
<b>AVALIAÇÃO TÓXICA, CITOTÓXICA, MUTAGÊNICA E OXIDANTE DO EXTRATO ETANÓLICO DE <i>Eucalyptus grandis</i> .....</b>	<b>308</b>
10.56161/sci.ed.20250217C27 .....	308
<b>CAPÍTULO 28.....</b>	<b>323</b>
<b>ESTUDO DO POTENCIAL TÓXICO, CITOTÓXICO E MUTAGÊNICO DO PICOLINATO DE CROMO EM MODELO <i>Allium cepa</i> E <i>Artemia Salina</i>.....</b>	<b>323</b>
<b>CAPÍTULO 29.....</b>	<b>336</b>
<b>AVALIAÇÃO MUTAGÊNICA RELACIONADA AO USO DE APARELHOS ORTODÔNTICOS EM CÉLULAS DA MUCOSA ORAL .....</b>	<b>336</b>
10.56161/sci.ed.20250217C29 .....	336



<b>CAPÍTULO 30.....</b>	<b>349</b>
<b>CONHECIMENTO DISCENTE SOBRE CÂNCER DE MAMA NO ENSINO MÉDIO</b>	
<b>.....</b>	<b>349</b>
10.56161/sci.ed.20250217C30 .....	349
<b>CAPÍTULO 31.....</b>	<b>362</b>
<b>HCOR: TELEMEDICINA COMO PRECURSOR DE AGILIDADE NA ASSISTÊNCIA</b>	
<b>DE URGÊNCIAS E EMERGÊNCIAS .....</b>	<b>362</b>
10.56161/sci.ed.20250217C31 .....	362





# CAPÍTULO 27

## AVALIAÇÃO TÓXICA, CITOTÓXICA, MUTAGÊNICA E OXIDANTE DO EXTRATO ETANÓLICO DE *Eucalyptus grandis*

TOXIC, CYTOTOXIC, MUTAGENIC, AND OXIDATIVE EVALUATION OF THE ETHANOLIC EXTRACT OF *Eucalyptus grandis*

 10.56161/sci.ed.20250217C27

**Flávio Augusto Costa Vieira e Silva**

Universidade Federal do Piauí

<https://orcid.org/0009-0003-3423-9976>

**Glissia Lysandra dos Santos Marciel**

Universidade Federal do Piauí

<https://orcid.org/0009-0006-9825-6304>

**Shamya Gabriella Corrêa Coêlho**

Universidade Federal do Piauí

<https://orcid.org/0000-0003-0482-4376>

**João Pedro Alves Damaceno do Lago**

Universidade Federal do Piauí

<https://orcid.org/0009-0004-6685-716X>

**Sérgio Eduardo Matos Cazarotti Francisco**

Centro Universitário UniFacid Wyden

<https://orcid.org/0009-0003-9630-1704>

**Athanara Alves de Sousa**

Universidade Federal do Piauí

<https://orcid.org/0000-0002-1106-4320>

**Taline Alves Nobre**

Universidade Federal do Piauí

<https://orcid.org/0000-0001-9090-4625>

**Marjorie Pereira Gualter**

Universidade Federal do Piauí

<https://orcid.org/0000-0002-8077-0640>



**Ag-Anne Pereira Melo de Menezes**  
Centro Universitário UniFacid Wyden  
<https://orcid.org/0000-0003-2830-990X>

## RESUMO

O *Eucalyptus grandis* é uma planta nativa do norte da Austrália, porém com grande distribuição no Brasil, principalmente no bioma Cerrado. Encontrada em países tropicais e subtropicais, o *E. grandis* é conhecido pelo seu grande valor econômico na produção de papel e carvão, além de ser bastante utilizada na medicina tradicional no tratamento de gripe, constipações, dores de garganta e tuberculose. Com isso, o presente trabalho teve como objetivo avaliar os efeitos tóxico, citotóxico, mutagênico e oxidante do extrato etanólico da folha do *E. grandis* em ensaio *in vitro* utilizando *Allium cepa*, *Artemia salina* e *Saccharomyces cerevisiae*. Os mesmos foram avaliados em concentrações e tempos de exposição diferentes para cada teste. Os resultados mostraram que o extrato etanólico extraído da folha do *Eucalyptus grandis* mostrou-se tóxico e citotóxico em células de *Allium cepa* e tóxico em *Artemia salina*. Já no ensaio realizado com levedura (*Saccharomyces cerevisiae*) teve-se como resultado obtido efeito não oxidante quando exposto em concentrações diferentes do extrato. Conclui-se, portanto, que as concentrações utilizadas do extrato apresentaram efeitos toxicogênicos importantes na maioria dos testes, e com isso, podendo ser estudado para uma possível atividade antitumoral.

**PALAVRAS-CHAVE:** Plantas medicinais; *Eucalyptus grandis*; *Allium Cepa*; *Artemia salina*; *Saccharomyces cerevisiae*.

## ABSTRACT

*Eucalyptus grandis* is a plant native to northern Australia, but with a wide distribution in Brazil, mainly in the Cerrado biome. Found in tropical and subtropical countries, *E. grandis* is known for its great economic value in paper and charcoal production, and is also widely used in traditional medicine for the treatment of flu, colds, sore throats, and tuberculosis. Therefore, the aim of this study was to evaluate the toxic, cytotoxic, mutagenic, and oxidative effects of the ethanolic extract of *E. grandis* leaves in an *in vitro* assay using *Allium cepa*, *Artemia salina*, and *Saccharomyces cerevisiae*. These were evaluated at different concentrations and exposure times for each test. The results showed that the ethanolic extract from *Eucalyptus grandis* leaves was toxic and cytotoxic to *Allium cepa* cells and toxic to *Artemia salina*. In the yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) assay, the result showed no oxidative effect when exposed to different concentrations of the extract. It is concluded that the concentrations used in the extract presented significant toxicogenetic effects in most of the tests, and thus, could be studied for possible antitumor activity.

**KEYWORDS:** Medicinal plants; *Eucalyptus grandis*; *Allium cepa*; *Artemia salina*; *Saccharomyces cerevisiae*.

## 1. INTRODUÇÃO

No tratamento de várias enfermidades uma série de espécies de plantas são conhecidas e utilizadas mundialmente pela população. Essas ervas medicinais produzem uma gama de substâncias químicas durante o seu processo metabólico. Algumas destas substâncias são conhecidas como princípios ativos e são capazes de provocar algum tipo de resposta biológica quando introduzidos, por qualquer via, no organismo animal, inclusive no homem (Bolosco,



2008). No entanto, a maioria desses compostos químicos não foram suficientemente estudados, no que se refere ao seu potencial tóxico, citotóxico e mutagênico e quanto a sua segurança, qualidade e eficácia (Bagatini, *et al.*, 2007).

O processo de levantamento e identificação de espécies medicinais nativas do cerrado brasileiro são fundamentais devido ao potencial econômico e medicinal dessas plantas provenientes deste bioma (Silva *et al.*, 2010). Dentre as espécies mais conhecidas e utilizadas na medicina popular, encontra-se *Eucalyptus grandis*, uma planta nativa da Austrália conhecida popularmente como Eucalipto. O *E. grandis*, de acordo com Vital (2007) possui um grande potencial econômico, ecológico, medicinal e farmacológico. Possui atividade biológica como anti-séptico e antioxidante utilizada popularmente no tratamento de gripe, constipações, dores de garganta e tuberculose (Silva, 2014). E a composição química de suas folhas é formada por triterpenos pentacíclicos, ácido oleanólico, ácido ursólico, ácido betulínico e ácido maslínico (Babalola *et al.*, 2013; Silva, 2014).

Apesar da ampla utilização na medicina popular e de já existirem estudos científicos comprovando atividade terapêutica, as partes botânicas utilizadas desta planta possuem pouca informação sobre sua toxicidade em nível celular. De acordo com Polleto *et al.* (2012) e Bagatini *et al.* (2007), conhecimentos sobre a ação em nível celular de extratos de plantas medicinais possui grande importância para aumentar a segurança do uso pela população e estimular estudos, mais detalhados, sobre a ação dos compostos químicos presentes nestes organismos. Portanto, os extratos provenientes de plantas devem ser estudados em diversos sistemas-testes, em diferentes concentrações e tempos de exposição, para a obtenção de uma completa avaliação da toxicidade, citotoxicidade, mutagenicidade e testes oxidantes (Przedpelska-Wasowicz; Wierzbika, 2010).

As plantas medicinais por possuírem uma série de compostos bioativos, necessitam de mais estudos, e segundo as metodologias já existentes na literatura é possível medir os efeitos tóxicos, mutagênicos e oxidantes em vários tipos de organismos (Hussain *et al.*, 2014). Dentre os bioensaios utilizados para avaliação toxicogenética estão o teste de *Allium cepa*, Bioensaio de letalidade de *Artemia salina* e teste oxidante/antioxidante de *Saccharomyces cerevisiae*.

O bioensaio realizado com *Allium cepa*, além de ser um teste rápido, de baixo custo e de fácil manuseio, é utilizado para avaliar danos celulares, como por exemplo, alterações cromossômicas e inibição do crescimento de células no ciclo mitótico (Leme; Marin-Morales, 2008). Já o ensaio utilizando o microcústáceo *A. salina* é um método simples na pesquisa toxicológica (Meyer *et al.*, 1982), tendo como propósito encontrar a concentração letal (CL50) de extratos e compostos químicos bem como a avaliação da toxicidade dos mesmos. Por fim,



ensaio *in vitro* em *Saccharomyces cerevisiae* tem como intuito avaliar o mecanismo de resposta celular a condições de estresse, e também do perfil oxidativo através da análise do alo de inibição em diferentes linhagens de *S. cerevisiae* (Höferl *et al.*, 2014; Odriozola-Serrano *et al.*, 2016).

Diante disso, visto que se trata de uma planta com bastante potencial terapêutico, e da necessidade de mais estudos sobre os efeitos adversos do extrato etanólico dessa planta, o estudo visou avaliar o potencial tóxico, citotóxico, mutagênico e oxidativo do extrato etanólico das folhas de *Eucalyptus grandis*, utilizando os seguintes sistemas testes toxicogenéticos: *Allium cepa*, *Artemia salina* e *Saccharomyces cerevisiae*.

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

### 2.1 Obtenção do extrato etanólico de *Eucalyptus grandis*

O material vegetal foi limpo e submetido à secagem em estufa de circulação de ar a 40°C até a manutenção do peso constante. Posteriormente, foi triturado em moinho de facas com tamanho de partícula de 10 mesh. O pó resultante foi mantido a temperatura ambiente em recipiente de plástico hermeticamente fechado e protegido da luz. O extrato etanólico da folha foi obtido por extração assistida por ultrassom a 40 °C durante 60 min, utilizando como solvente etanol: água 50% (v/v). Em seguida foi submetido à secagem por aspersão em um Mini Spray Dryer Labmaq PS-1 (Labmaq do Brasil Ltda), com temperatura de entrada foi de 120° C, fluxo de ar 40 L. min<sup>-1</sup>, vazão de ar de secagem 3 mL.min<sup>-1</sup>. O extrato nebulizado (ENPp) foi seco com o adjuvante dióxido de silício coloidal (Aerosil 200®) em 20%, em relação ao resíduo seco.

### 2.2 Obtenção das células meristemáticas de raízes de *A. cepa*.

Para o teste de ponta de raiz de *Allium cepa*, foram utilizados bulbos de tamanho pequeno, uniforme, de mesma origem, não germinadas e saudáveis. Os bulbos de cebola foram colocados em frascos com água, a temperatura ambiente, para enraizar. Quando as raízes atingiram 0,5 cm foram colocadas nas soluções de tratamento. Para verificar a atividade citotóxica e mutagênica dos compostos estudados, foram realizados cinco tratamentos com cinco repetições cada: T1 – controle negativo-CN, onde as raízes dos bulbos foram tratadas com água destilada; T2 – 1 mg/ml do extrato etanólico de *Eucalyptus grandis*; T3 - 0,5 mg/ml do extrato etanólico de; T4 - 0,1 mg/ml do extrato etanólico de *Eucalyptus grandis* e T5 – Controle positivo (CP) tratados com sulfato de cobre (0,0006 mg/ml). Os bulbos ficaram



submersos nos tratamentos durante os tempos de exposição de 24, 48 e 72 horas. Foram observados em cada um desses tempos de exposição (TE) o crescimento de duas raízes selecionadas em cada um dos bulbos, através da medição com o auxílio de uma régua como medida de toxicidade.

### **2.3 Preparo leitura das lâminas e análise citogenética para o teste *A. cepa***

As lâminas, em média três por bulbo, foram preparadas conforme o protocolo descrito por Guerra e Souza (2002) e analisadas em microscópio óptico com objetiva de 40x. Para cada bulbo, analisou-se 1.000 células, totalizando 5.000 células para cada tratamento. Foram observadas células em intérfase, prófase, metáfase, anáfase e telófase. Calculou-se o número de células em intérfase e em divisão de cada controle e tempo de exposição, e em seguida foi determinado o índice de divisão celular ou índice mitótico (IM) para avaliação do efeito citotóxico. Avaliou-se também a ação mutagênica dos extratos por meio do número de células com alterações cromossômicas (AC): micronúcleos, metáfases colchícnicas, pontes nucleoplasmáticas, quebras, perdas e atrasos cromossômicos.

### **2.4 Bioensaio de letalidade em *Artemia salina***

O procedimento para a preparação e o ensaio de toxicidade em *Artemia salina* foi adaptado do método descrito por Meyer *et al.* (1982). Os cistos do microcrustáceo foram adquiridos no mercado central de Teresina-PI, Brasil, e incubados em béqueres contendo uma mistura 50:50 de solução salina (água do mar artificial: 23,0 g de NaCl, 11,0 g de MgCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O, 4 g de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 1,3 g de CaCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O, 0,7 g de KCl em 1 L de água destilada e ajustado para pH 8,5 utilizando Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1N) e água mineral sob arejamento constante durante 48 h a 27 ± 3° C. Após incubação, os náuplios ativos livres de conchas do microcrustáceo foram recolhidos a partir da porção mais iluminada da câmara de incubação e utilizados para o ensaio. Dez náuplios foram retirados por meio de uma pipeta de Pasteur e inseridos em cada tubo de ensaio contendo 4,5 mL da solução salina. O experimento foi realizado por diluições seriadas, onde a concentração inicial do extrato etanólico de *Eucalyptus grandis* foi de 1000 µg/mL. Em cada experimento, adicionou-se 0,5 mL da amostra teste a 4,5 mL de solução de salina, mantendo a temperatura de eclosão, sob a luz, os náuplios sobreviventes foram contados. Foram utilizados três tubos para cada tratamento. A mortalidade de *A. salina* foi contada após 48 horas de exposição à substância testada.

A definição da toxicidade do extrato foi baseada nas escalas de toxicidade de McLaughlin *et al.* (1993), de acordo com a escala, os valores de concentração letal (CL)<sub>50</sub> > 1000 µg/ml considerou-se não tóxico; entre 500 a 1000 µg/ml considerou-se baixa toxicidade;



moderada toxicidade para CL50 entre 100 a 500 µg/mL e, finalmente, muito tóxico quando a CL50 foi inferior 100 µg/ml.

## 2.5 Linhagens de leveduras utilizadas

Seis linhagens de leveduras foram utilizadas para avaliar a atividade oxidante/antioxidante do *E. grandis*. A linhagem selvagem utilizada não apresentava nenhuma mutação nas enzimas de defesa contra substâncias oxidativas, enquanto as outras cinco linhagens selecionadas apresentavam defeitos em pelo menos uma enzima antioxidativa. A linhagem EG118 é mutada na enzima superóxido dismutase citoplasmática (CuZnSOD – produto do gene SOD1), a EG110 é mutada na SOD mitocondrial (MnSOD – produto do gene SOD2); a EG133 possui uma mutação em duas enzimas a SOD1 e SOD2; a EG223 mutada em CAT1 e EG mutada em SOD1 e CAT1 (Tabela 1).

**Tabela 1.** As linhagens de levedura *S. cerevisiae* que foram utilizadas no estudo.

DESCRIÇÃO	GENÓTIPO	ORIGEM
EG103 (SODWT)	MATa leu2-3,112 trp1-289 ura3-52 GAL+ sod1:URA3 todos os outros marcadores como EG103	Edith Gralla, L Angeles
EG118 (Sod1Δ)	sod2:TRP1 todos outros marcadores como EG103	Edith Gralla, L Angeles
EG110 (Sod2Δ)	sod1:URA3 sod2:TRP1 duplo mutante/todos outros marcadores como EG103	Edith Gralla, L Angeles
EG133 (Sod1ΔSod2Δ)	EG103, exceto cat1:TRP1	Edith Gralla, L Angeles
EG223 (Cat1Δ)	EG103, exceto sod:URA3 e cat1:TRP1	Edith Gralla, L Angeles
EG (Sod1ΔCat1Δ)		Edith Gralla, L Angeles

Fonte: Adaptado de Oliveira *et al.*, 2014.

## 2.6 Testes oxidantes/antioxidantes com *Saccharomyces cerevisiae*

Todos os experimentos foram realizados através do teste do disco central em *S. cerevisiae*, onde as culturas de leveduras foram distribuídas sobre a técnica de tratamento com a adição do extrato etanólico de *E. grandis* em diferentes concentrações. As linhagens foram cultivadas em meio YEL (extrato de levedura 0,5%, 2% de Bacto-peptona, 2% de glucose) a 28°C em um agitador orbital até atingirem a fase de crescimento estacionária, de acordo com Oliveira e colaboradores (2014). Células em suspensão foram semeadas a partir do centro para a margem das placas de Petri em um movimento contínuo, para ambos os lados da placa, contendo em seu centro um disco de papel de filtro estéril, ao qual foi acrescentado, nas distintas placas, 10 µL das diferentes concentrações do extrato etanólico de *E. grandis* foram utilizadas. Para correlação estatística com os resultados dos grupos testes, dois grupos controle foram utilizados sendo 10 µL de uma solução contendo H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (10 mMol) utilizado como controle



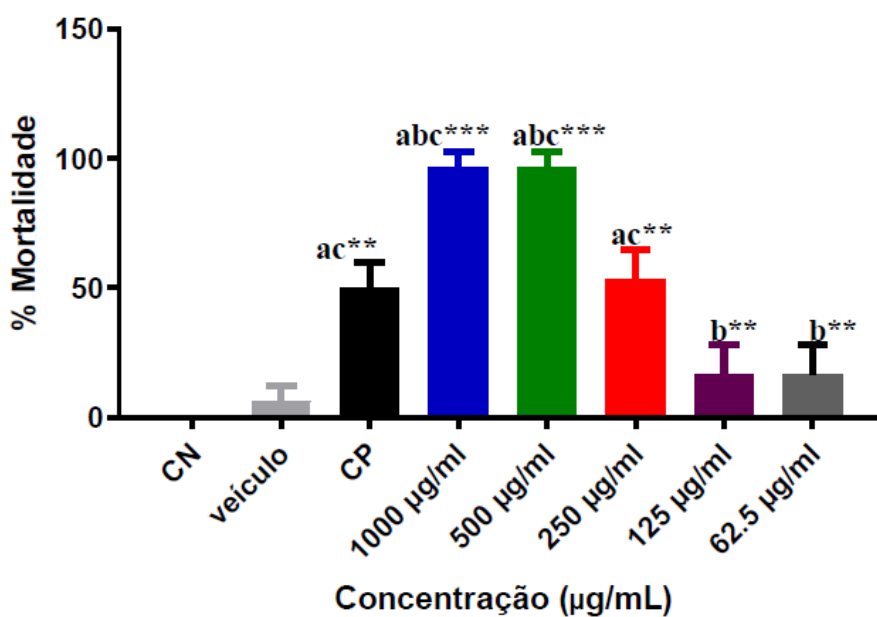
positivo e 10 µL de solução salina (0,9%), como controle negativo. Após 48 h de incubação em estufa a 34 °C, os halos de inibição de crescimento das linhagens, em milímetros, foram mensurados desde a margem do disco de papel-filtro até o início do crescimento celular. Os valores tabelados e submetidos à análise estatística variaram de 0 mm (crescimento completo) a 40 mm (ausência de crescimento), que corresponde à medida do raio da placa de Petri. Todos os testes foram realizados em duplicata.

### 3. RESULTADOS

#### 3.1 Bioensaio de letalidade em *Artemia salina*

O extrato etanólico de *E. grandis* nas concentrações de 250 a 1000 µg/ml apresentou as maiores letalidades, tendo valores estatisticamente significantes em relação ao CN e o veículo ( $p < 0,01$  e  $p < 0,001$ ) para o tempo de exposição analisado (24h). Com as concentrações utilizadas na diluição seriada, o valor de  $CL_{50}$  foi determinado: 249,7 µg/ml.

Utilizando a classificação de toxicidade de McLaughlin et al. (1993), o extrato apresentou moderada toxicidade (100 a 500 µg/ml). Este resultado demonstra que concentrações a partir de 249,7 µg/ml do extrato podem impactar negativamente o metabolismo de *A. salina*. Não foi observada mortalidade significativa para o veículo utilizado quando comparado ao CN (Figura 01).



$CL_{50}$ (µg/ml)	249,7
IC	216,40 – 288,10
$r^2$	0,9392

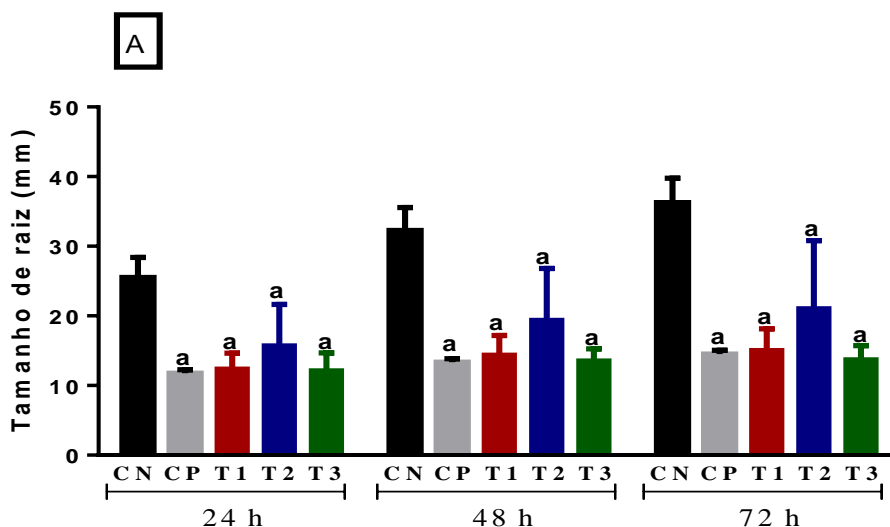


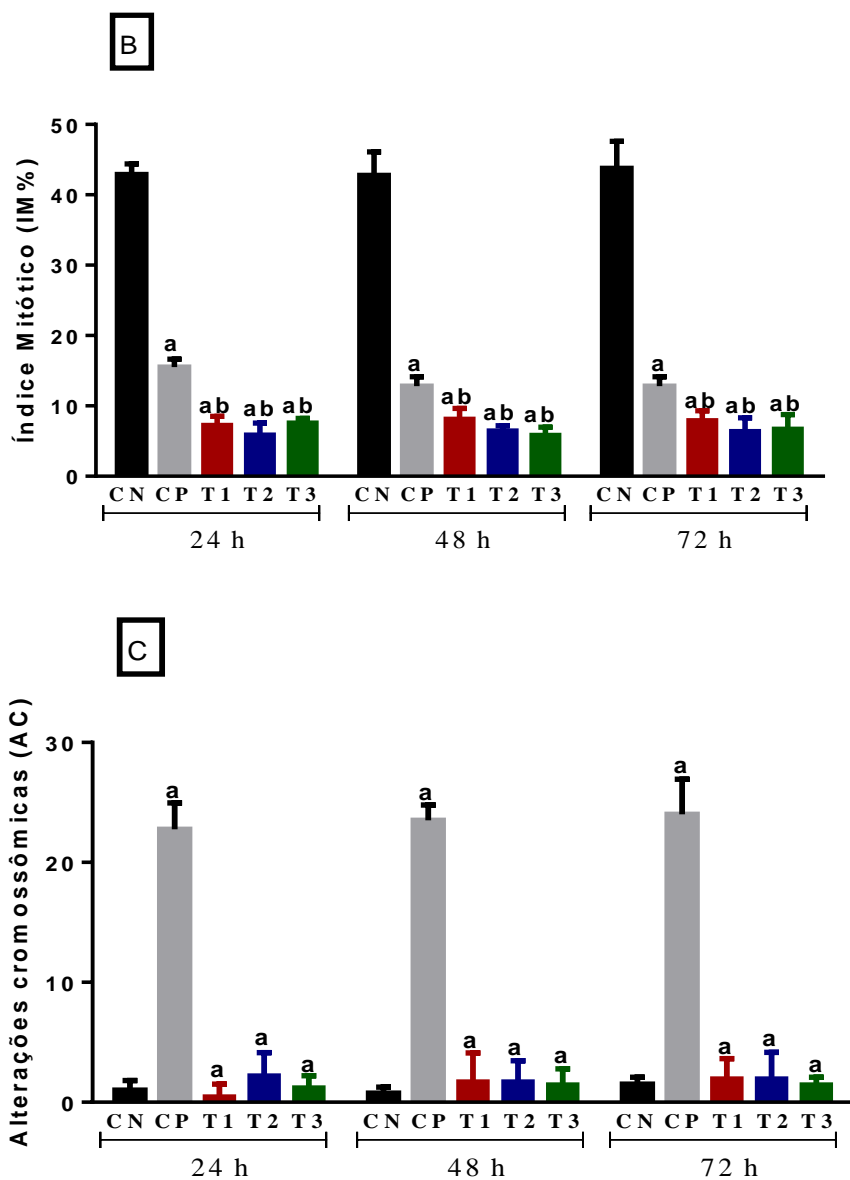
**Figura 1.** Atividade tóxica do *Eucalyptus grandis* em diferentes concentrações por meio do Bioensaio de Letalidade em *Artemia salina* utilizando o tempo de exposição de 48hs. Valores são as médias e desvio padrão, <sup>a</sup>comparado com o CN, <sup>b</sup>comparado com o CP (KDCr, 16 µM); \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001 Anova oneway, com pós teste de Tukey. <sup>c</sup>comparado com o veículo Cada concentração foi executada com três tubos (10 náuplios vivos / tubo); CL<sub>50</sub>: Concentração letal 50% em µg/ml. IC: Intervalo de confiança; r<sup>2</sup>: Determinação de coeficiente. Fonte: elaborado pelos autores.

### 3.2 Teste de *Allium cepa*

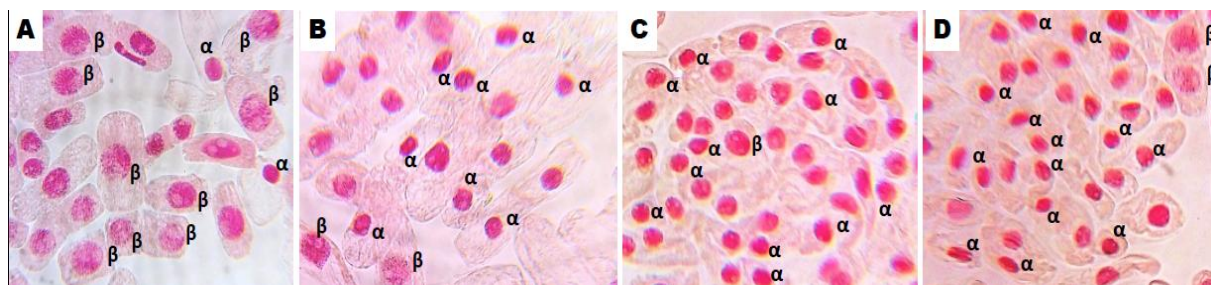
Os efeitos tóxicos e citotóxicos do extrato etanólico da espécie *Eucalyptus grandis* em um organismo, foram avaliados através da análise dos tamanhos de raízes (TR) e índice mitótico (IM), respectivamente. A avaliação do efeito tóxico representado pela variável do tamanho das raízes nas três concentrações, durante os três tempos de exposição apresentou significativa (p < 0,001) efeito tóxico em comparação ao controle negativo. Quanto ao controle positivo, as concentrações testadas foram estatisticamente iguais, o que confirma o efeito tóxico das concentrações (Figura 2A). Semelhantemente, a nível celular, as três concentrações apresentaram efeitos citotóxicos, ou seja, antiproliferativo, significantes para os três tempos de exposição em comparação ao CN, porém, obtendo valores estatisticamente diferentes em comparação ao controle positivo (Figura 2B).

No teste de *A. cepa*, resultados de estudos macroscópicos (TR) e microscópicos (IM) são relacionados entre si e geralmente um dá suporte. Portanto, a inibição de crescimento da raiz pelo extrato etanólico pode ser explicada devido os inferiores IM estatisticamente observados (p < 0.001) em comparação ao CN. Em contrapartida, valores baixos de IM, podem dificultar a análise de AC (Figura 03), tendo em vista que a observação de mutações nesse tipo de bioensaio é feito em células em divisão celular. Para o bioensaio com *Allium cepa* não foram observados valores significantes de alterações cromossômicas (Figura 2C).





**Figura 2.** Avaliação do efeito tóxico (A), citotóxico (B) e mutagênico (C) do extrato etanólico de *Eucalyptus grandis* em células meristemáticas de *Allium cepa*. One-way ANOVA com pós-teste de Tukey. Valores de significância, <sup>a</sup>: comparado ao controle negativo (CN); <sup>b</sup>: comparado ao Controle positivo (CP).  $p < 0,05$ . T1: 1,0 mg/ml; T2: 0,5 mg/ml; T3: 0,1 mg/ml. Fonte: elaborado pelos autores.



**Figura 3.** Perfil fotomicrográfico mostrando a diminuição de células vegetais em divisão celular quando tratadas com o extrato etanólico de *Eucalyptus grandes* em diferentes concentrações. Coloração com orceína acética e aumento de 400X ao microscópio óptico. A: Controle negativo; B: 1,0 mg/ml; C: 0,5 mg/ml; D: 0,1 mg/ml.  $\alpha$ : células em intérfase;  $\beta$ : células em prófase. Fonte: elaborado pelos autores.

### 3.3 Teste oxidante/antioxidante com *Saccharomyces cerevisiae*

O extrato etanólico de *Eucalyptus grandis* nas concentrações analisadas (0,1; 0,5 e 1,0 mg/mL) não apresentou nenhum efeito oxidante nas linhagens de leveduras deficientes em enzimas antioxidantes. Mostrando, assim, que nessas concentrações seu efeito citotóxico observado no presente estudo não é devido ao estresse oxidante pelo aumento de radicais livres (Tabela 2).

**Tabela 2:** Avaliação oxidante do etanólico de *E.grandis* em diferentes concentrações utilizando linhagens de *Saccharomyces cerevisiae* mutadas em enzimas antioxidantes. Dados obtidos pela inibição de crescimento em placas (0-40 mm).

Linhagens	Tratamentos				
	Salina	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	1 mg/ml	0,5 mg/ml	0,1 mg/ml
SODWT	0,75 ± 0,50	14,35 ± 0,25 <sup>a</sup>	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
Sod1Δ	1,50 ± 0,57	14,73 ± 2,28 <sup>a</sup>	0,00 ± 0,00	0,10 ± 1,10	0,00 ± 0,00
Sod2Δ	1,25 ± 0,50	13,82 ± 0,45 <sup>a</sup>	0,50 ± 0,57	0,00 ± 0,00	0,75 ± 0,89
Sod1Sod2Δ	2,00 ± 0,81	11,35 ± 1,01 <sup>a</sup>	0,00 ± 0,00	0,75 ± 0,50	1,00 ± 0,80
CatΔ	1,25 ± 0,50	15,10 ± 0,70 <sup>a</sup>	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
Sod1Cat	1,50 ± 0,57	12,37 ± 0,22 <sup>a</sup>	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,75 ± 0,90

Os valores correspondem a Média ± Desvio padrão das medidas dos halos de inibição de crescimento das linhagens. ANOVA-*one-way* e pós-teste de *Tukey*. Valores de significância para <sup>a</sup> p<0.001 comparado à salina, <sup>b</sup> p<0.001 comparado à H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Fonte: elaborado pelos autores.

## 4. DISCUSSÃO

Nas últimas décadas, o consumo de produtos naturais, incluindo extratos de plantas medicinais, tem aumentado constantemente. No entanto, apesar do amplo uso desses medicamentos naturais, ainda há pouca informação sobre os possíveis riscos à saúde humana. Portanto, é essencial a avaliação dos efeitos tóxicos dessas espécies vegetais para que seja alcançado o processo de produção de um fitoterápico, de maneira segura e com seus efeitos farmacológicos bem definidos (Hussin *et al.*, 2014; Tuttolomondo *et al.*, 2014).

Nesse sentido, a utilização de bioensaios tais como o de letalidade de *Artemia salina* proporciona a avaliação do possível efeito tóxico de diferentes extratos vegetais. A utilização da *A. Salina* em estudos toxicológicos deve-se a simplicidade com que pode ser manuseado. A rapidez e o baixo custo favorecem a utilização em diversos estudos ( Bednarczuk, 2010). No



presente estudo, o extrato etanólico de *E. grandis* apresentou valor de CL50 de 249,7 µg/ml caracterizando-o como moderadamente tóxico. Bussmann *et al.* (2012) realizou um estudo da toxicidade de 341 espécies de plantas de uso popular no norte do Peru utilizando-se o mesmo bioindicador. Os resultados mostraram que 24% das espécies em extrato de água e 76% das espécies em extrato alcoólico apresentaram níveis elevados de toxicidade para *A.salina*. Embora, na maioria dos casos, extratos múltiplos da mesma espécie apresentassem valores de toxicidade muito similares, em alguns casos a toxicidade de diferentes extratos da mesma espécie variou de não tóxico a altamente tóxico. O presente estudo bem como o trabalho de Bussmann *et al.* (2012), demonstra como o teste de *A. salina* é extremamente útil na determinação do potencial tóxico de plantas utilizadas na medicina tradicional.

A toxicidade encontrada para o extrato de *E. grandis* está possivelmente relacionada com a presença de compostos bioativos nas folhas da planta em questão. Estudos químicos de Babalola *et al.* (2013) e Silva (2014) com *E. grandis* constataram que nas suas folhas são encontrados triterpenos pentacíclicos, ácido oleanólico, ácido ursólico, ácido betulínico e ácido maslínico. Melo *et al* (2013) constatou que extrato aquoso do *E.grandis* apresentou toxicidade para sementes de *Ipomoea purpurea L* e também em *Lactuca sativa L* (Souza e Cardoso 2013). Outras espécies de eucalipto já foram avaliadas quanto ao potencial tóxico e citotóxico em concentrações e organismos diferentes.

Testes com *Allium cepa* é muito utilizado para avaliação do potencial genotóxico, tóxico e citotóxico de extratos de plantas medicinais. Este ensaio demonstrou-se extremamente eficaz na determinação dos efeitos tóxico e citotóxico significantes do extrato do *Eucalyptus grandis*. Além de estudos sobre a toxicidade das espécies do gênero Eucaliptus, tem-se a necessidade da realização de estudos mais aprofundados sobre as atividades farmacológicas e sobre sua composição química, por ser um gênero que contém muitas espécies com fins medicinais.

Um estudo químico e de avaliação biológica do extrato da folha do *E. grandis*, Araújo (2010) demonstrou que diferentes compostos químicos existentes na composição da planta quando testados isoladamente possuem ações, sejam elas terapêuticas ou não. Na literatura, por exemplo, já existem estudos do ácido oleanólico, no qual o mesmo exerce efeito inibitório sob as lipases, glicerol fosfato-desidrogenases, DNA-ligasases e kinases AMP-c dependentes; tem atividade anticolesterolêmica, anti-hepatotóxica, antioxidante, antiinflamatória, antifúngica, antibiótica e, finalmente, apresentam a capacidade de inibir o crescimento de tumores e de patógenos orais (Kelecom *et al.*, 2002).



Outro composto majoritário presente nas folhas de *E. grandis* é o Ácido maslínico. Esse composto é um triterpeno pentacíclico que foi sistematicamente relatado para exercer vários efeitos terapêuticos, como propriedades antitumorais, antidiabéticas, antioxidantes, antiinflamatórias, antiparasitárias e antivirais (Lozano-Mena *et al.*, 2014). Pavel *et al* (2016) observou efeitos citotóxicos do composto benzilamida, derivado do ácido maslínico em linhagens de melanomas de camundongos (B164A5) e humanos (A375). O extrato de *E. grandis* apresentou toxicidade e citotoxicidade em todas as concentrações analisadas, muito provavelmente devido a presente de compostos bioativos como o ácido maslínico.

A citotoxicidade apresentada pelo extrato reflete também na sua capacidade de parada do ciclo celular (figura 03) e morte celular. Isto pode ser explicado pela capacidade que os compostos ácidos maslínico, ácido oleanólico e o ácido ursólico tem de ocasionar esse atraso no ciclo celular bem como da capacidade de encaminhar as células para apoptose (Lozano-Mena *et al.* 2014).

A utilização de leveduras de *Saccharomyces cerevisiae* como modelos de pesquisa para análises de propriedades tóxicas e/ou oxidantes em substâncias como medicamentos, compostos químicos, dentre outros, mostra-se eficiente, visto que o desempenho dos processos metabólicos é de fácil compreensão genética, além de apresentar um sistema de defesas antioxidantes semelhante ao sistema de eucariotos superiores (Höferl *et al.*, 2014; Odriozola-Serrano *et al.*, 2016).

A partir da análise dos resultados obtidos na utilização do extrato do *E. grandis* em bioensaios com a *S. cerevisiae* pode-se observar que o extrato não apresentou propriedades oxidantes. Contudo, estudos de Vechia *et al* (2009) e Nunes (2013), demonstram que os ácidos oleanólicos e ursólicos encontrados nessa planta apresentam efeito antioxidante, o que possivelmente explicaria o efeito não oxidante do extrato etanólico neste bioensaio. Porém há a necessidade de mais estudos que possam comprovar realmente essa possível ação antioxidante dessas substâncias como também outros mecanismos que levam esse extrato ter efeito citotóxico e provavelmente genotóxico, apesar dos resultados não significantes encontrados no presente trabalho.

Os resultados obtidos com os testes realizados servem como banco de dados para a espécie em questão em relação ao seu efeito toxicogenético a nível celular. Além disso, faz-se necessários mais estudos relacionados à espécie em questão, a fim de promover novas descobertas químicas e farmacológicas.

## 5. CONCLUSÃO



O extrato etanólico de *E.grandis* apresentou efeito tóxico e citotóxico o que sugere estudos toxicológicos adicionais em humanos já que a mesma é utilizada como planta medicinal. Ademais, estudos sobre a investigação do seu possível potencial antiproliferativo/antitumoral devem ser encorajados e realizados.

## REFERÊNCIAS

BOSCOLO, O. H.; VALLE, L. S. Plantas de uso medicinal em Quissamã, Rio de Janeiro, Brasil. **Iheringia, Série Botânica**, Porto Alegre, v. 63, n. 2, p. 263-277, 2008.

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

SILVA, N. L. A. et al. Triagem fitoquímica de plantas do Cerrado da Área de Proteção Ambiental Municipal do Inhamum, Caxias, Maranhão. **Scientia Plena**, v. 6, n. 2, p. 1-17, 2010.

VITAL, M. H. F. Impacto ambiental de florestas de eucalipto. **Revista do BNDES**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 28, p. 235-276, 2007.

SILVA, T. M. Estudos fitoquímicos e dos efeitos da radiação gama em *Echinodorus macrophyllus* (chapéu-de-couro) e em óleos essenciais de *Inga laurina* e *Eucalyptus grandis* (eucalipto). Belo Horizonte, 2014. p. 8-136.

BABALOLA, I. T.; ADELANKUN, E. A.; SHODE, F. O. Isolation of ursolic acid (3 $\beta$ -hydroxyurs-12-em-28-oic acid) from the leaves of *Eucalyptus grandis* W. Hill ex Maiden. **Archives of Applied Science Research**, v. 5, p. 33-37, 2013a.

POLETTO, P. D. O.; DINIZ, A. P.; BERNARDON, B.; ZAN, R. A.; RAMOS, L. J.; MENEGUETTI, D. U. D. O. Análise da mutagenicidade do extrato hidrossolúvel de *Derris rariflora* (Mart. ex Benth. Jf Macbr: Fabaceae), timbó amazônico, através do teste micronúcleo em *Allium cepa* / Analysis of mutagenicity hydrossoluble extract *Derris rariflora*. **Revista Pesquisa & Criação**, v. 10, n. 1, p. 163-176, 2012.

PRZEDPELSKA-WASOWICZ, E. M.; WIERZBIKA, M. Gating of aquaporins by heavy metals in *Allium cepa* L. epidermal cells. **Protoplasma**, v. 248, n. 4, p. 663-671, 2010.

HUSSIN, F.; ESHKOOR, S. A.; RAHMAT, A.; OTHMAN, F.; AKIM, A. The *Centella asiatica* juice effects on DNA damage, apoptosis and gene expression in hepatocellular carcinoma (HCC). **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 14, p. 32, 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. **Mutation Research**, v. 650, p. 80-86, 2008.

MEYER, B. N.; FERRIGNI, N. R.; PUTNAM, J. E.; JACOBSEN, L. B.; NICHOLS, D. J.; MCLAUGHLIN, J. L. Brine shrimp: a convenient general bioassay for active plant constituents. **Planta Medica**, v. 45, n. 5, p. 31-34, 1982.



HÖFERL, M.; STOILOVA, I.; SCHMIDT, E.; WANNER, J.; JIROVETZ, L.; TRIFONOVA, D. et al. Chemical composition and antioxidant properties of juniper berry (*Juniperus communis* L.) essential oil. Action of the essential oil on the antioxidant protection of *Saccharomyces cerevisiae* model organism. **Antioxidants**, v. 3, p. 81-98, 2014.

ODRIOZOLA-SERRANO, I.; PUIGPINÓS, J.; OMS OLIU, G.; HERRERO, E.; MARTÍN-BELLOSO, O. Antioxidant activity of thermal or non-thermally treated strawberry and mango juices by *Saccharomyces cerevisiae* growth-based assays. **Food Science and Technology**, v. 74, p. 55-61, 2016.

GUERRA, M.; SOUZA, M. J. Como observar os cromossomos: um guia de técnicas em citogenética vegetal, animal e humana. Ribeirão Preto: **Fundação de Pesquisas Científicas de Ribeirão Preto**, 2002.

MCLAUGHLIN, D. K.; HOLDEN, K. C. Nonmetropolitan elderly women: a portrait of economic vulnerability. **Journal of Applied Gerontology**, v. 12, n. 3, p. 320-334, 1993.

TUTTOLOMONDO, T.; LICATA, M.; LETO, C.; SAVO, V.; BONSANGUE, G.; LETIZIA GARGANO, M.; VENTURELLA, G.; LA BELLA, S. Ethnobotanical investigation on wild medicinal plants in the Monti Sicani Regional Park (Sicily, Italy). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 153, n. 3, p. 568-586, 2014.

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, p. 1-10, 2010. ISSN 1518-5192.

BUSSMANN, R.; MALCA, G.; GLENN, A.; SHARON, D.; NILSEN, B.; PARRIS, B. et al. Toxicity of medicinal plants used in traditional medicine in Northern. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 137, n. 1, p. 121-140, 2011.

MELO, I. R. B. U.; LAGES, M. C. C.; SANTOS, P. P.; MARACAJÁ, P. B.; RODRIGUES, R. A. P. F.; SOTO-BLANCO, B. The pollen of *Caesalpinia pyramidalis* Tul. is toxic to honeybees (*Apis mellifera*). **Arthropod-Plant Interactions**, v. 7, n. 4, p. 463-466, 2013.

SOUZA, V. M.; CARDOSO, S. B. Efeito alelopático do extrato de folhas de *Eucalyptus grandis* sobre a germinação de *Lactuca sativa* L. (alface) e *Phaseolus vulgaris* L. (feijão). **Revista Eletrônica de Educação e Ciência (REEC)**, v. 03, p. 1-10, 2013. ISSN 2237-3462.

ARAÚJO, Fabíola Oliveira Lino de; RIETZLER, Arnola Cecília; DUARTE, Lucienir Pains; SILVA, Grácia Divina de Fátima; CARAZZA, Fernando; VIEIRA FILHO, Sidney Augusto. Constituintes químicos e efeito ecotoxicológico do óleo volátil de folhas de *Eucalyptus urograndis* (Mirtaceae). **Química Nova**, São Paulo, v. 33, n. 7, 2010.

KELECOM, A.; ROCHA, M. A.; MAJDALANI, E. C.; GONZALEZ, M. S.; MELLO, C. B. Novas atividades biológicas em antigos metabólitos: ácido oleanólico e eugenol de *Eugenia caryophyllata*. **Rev. Bras. Farmacogn.**, v. 12, supl., p. 70-71, 2002. ISSN: 0102-695X.

LOZANO-MENA, M.; et al. Maslinic acid, a natural phytoalexin-type triterpene from olives — A promising nutraceutical?. **Phytochemistry Reviews**, v. 13, n. 4, p. 665-679, 2014.



VECHIA, L. D.; GNOATTO, S. C. B.; GOSMANN, G. Derivados oleananos e ursanos e sua importância na descoberta de novos fármacos com atividade antitumoral, anti-inflamatória e antioxidante. **Química Nova**, v. 32, n. 5, p. 1245-1252, 2009.

NUNES, F. I. A. *Caracterização estrutural de novos triterpenóides pentacíclicos*. Universidade de Coimbra, 2013. p. 10-47.

