

## Efeito genotóxico e antiproliferativo de *Mikania cordifolia* (L. F.) Willd. (Asteraceae) sobre o ciclo celular de *Allium cepa* L.

DIAS, M.G. <sup>1</sup>; CANTO-DOROW, T.S. <sup>1</sup>; COELHO, A.P.D.<sup>1</sup>; TEDESCO, S.B.<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal de Santa Maria/UFSM, Avenida Roraima, s/n, CEP: 97105-900, Camobi, Santa Maria/RS-Brasil. \*solatedesco@gmail.com

**RESUMO:** As plantas com potencial medicinal têm sido muito utilizadas para o tratamento de doenças no Brasil. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito genotóxico e antiproliferativo de infusões de *Mikania cordifolia* (L.F.) Willd. sobre o ciclo celular de *Allium cepa* L. Foram coletadas duas populações no município de Santa Maria, Rio Grande do Sul, e, para cada uma, foram preparados dois tratamentos em duas concentrações: 4g/500mL e 16g/500mL, além de um controle positivo composto por 10% de glifosato em 90% água, um herbicida amplamente utilizado com conhecido potencial genotóxico, e de um controle negativo composto por água destilada. Após período de 24 horas, as radículas foram coletadas das infusões, fixadas em etanol-ácido acético (3:1) por 24 horas e estocadas em etanol 70%. Foram analisadas células em todas as fases do ciclo celular de *A. cepa*, totalizando 2500, para cada grupo de bulbos. Os índices mitóticos (IM) foram calculados e submetidos à análise estatística pelo teste  $\chi^2$  a 5%. Os resultados mostraram que, em ambas as populações de *M. cordifolia*, houve redução do IM de todos os tratamentos em relação ao controle negativo. Em ambas as populações, obteve-se aumento nos valores dos índices mitóticos em função do aumento da concentração da infusão. Ocorreram aberrações cromossômicas em ambas as populações estudadas. Concluiu-se que as infusões de *M. cordifolia*, nas concentrações estudadas, possuem efeito antiproliferativo e mutagênico sobre o ciclo celular de *A. cepa*.

Palavras chave: Planta medicinal, genotoxicidade, índice mitótico, *Mikania cordifolia*.

**ABSTRACT:** Antiproliferative and genotoxic effects of *Mikania cordifolia* (LF) Willd. (Asteraceae) on the cell cycle of *Allium cepa* L. Potential medicinal plants have been widely used for the treatment of diseases in Brazil. The objective of this study was to evaluate the genotoxic and antiproliferative effects of infusions of *Mikania cordifolia* (LF) Willd. on the cell cycle of *Allium cepa* L. Two populations were collected in Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brazil. For each one, two treatments were prepared in different concentrations: 4g/500mL and 16g/500mL. A positive control consisting of 10% glyphosate in 90% water, which is an herbicide widely used and known for its genotoxic potential, was also prepared. Distilled water was used as negative control. After a 24-hour period, the infusion of the root tips was collected, fixed in ethanol-acetic acid (3:1) for 24 hours and stored in 70% ethanol. Cells were analyzed in all phases of the cell cycle of *A. cepa*, a total of 2500, for each group of bulbs. The mitotic index (MI) was calculated and statistically analyzed by the  $\chi^2$  test at 5%. Results showed that, in both populations of *M. cordifolia*, a reduction of the MI in all treatments compared with the negative control was observed. In both populations, an increase in the mitotic index values was obtained with increasing concentration of the infusion. Chromosomal aberrations were observed in both populations studied. In conclusion, infusions of *M. cordifolia* possess antiproliferative and mutagenic effects for the concentrations tested on the cell cycle of *A. cepa*.

Keywords: Medicinal plant, genotoxicity, mitotic index, *Mikania cordifolia*.

### INTRODUÇÃO

As plantas com potencial medicinal têm sido muito utilizadas para o tratamento de doenças no

Brasil, sendo, algumas vezes, o único medicamento disponível à população (Fachinetto & Tedesco,

2009). No entanto, o uso indiscriminado aliado à falta de conhecimento podem causar danos à saúde (Frescura, 2012).

Segundo Paulsen (2002), a família Asteraceae compreende uma das mais antigas e valorizadas famílias de plantas medicinais, apesar de diferentes gêneros apresentarem compostos tóxicos como ácidos tanínicos, hidrociânicos, fórmicos e málicos, rutina e furfural (Duke, 2000). No gênero *Mikania* relata-se a presença de taninos, saponinas, óleo essencial contendo diterpenos e sesquiterpenos (Silva Júnior et al., 1994; Martins et al., 1998), além de cumarina, ácidos hidroxicinâmico e metilcaurenóico (Fierro et al., 1999; Taleb-Contini et al., 2006), e também ácidos caurenóico e cinamoilgrandiflorico (Davino et al., 1989; Pedroso et al., 2008).

O gênero *Mikania* (L.f.) Willd. possui mais de 430 espécies, sendo que cerca de 171 ocorrem no Brasil (King & Robinson, 1987; Dalla Nora et al., 2010).

Dentre os diversos gêneros da família Asteraceae, *Mikania* (L.f.) Willd é o mais facilmente reconhecido e uniforme da tribo Eupatorieae (subtribo Mikaniinae, monogenérica), porém, de acordo com King & Robinson (1987), a delimitação entre as espécies é dificultada devido ao grande número de variantes taxonômicas e espécies que possuem um complexo polimorfismo. Essa dificuldade faz com que muitas espécies sejam utilizadas como sendo a mesma planta pela população (Carollo, 2008).

De acordo com Holmes (1995), as espécies são caracterizadas por apresentar capítulo composto por quatro flósculos e um involúcro composto por quatro filarias envoltas por uma bráctea subinvolucral. Esta organização básica não varia e, as diferenças específicas envolvem, principalmente, o tipo de capitulescência, porte, forma dos órgãos e textura da planta.

A espécie *Mikania cordifolia* (L.f.) Willd. é amplamente distribuída na América do Sul e pode ser encontrada em todo o território brasileiro (Brandão et al., 2006, 2008; Agra et al., 2007, 2008). É uma herbácea trepadeira, com flores esbranquiçadas e perfumadas reunidas em panículas densas e muito visitadas por abelhas, os frutos são aquênios pequenos, providos de um tufo de pelos em uma de suas extremidades (Lorenzi & Matos, 2000).

*M. cordifolia*, bem como outras espécies de *Mikania* de hábito trepador, são popularmente conhecidas como “guaco” e têm sido utilizadas como anti-inflamatório, anti-asmático, anti-parasitário, anti-reumático, febrífugo, analgésico (Lorenzi & Matos, 2000) para o tratamento de problemas respiratórios (Caribe & Campos, 1991), e para picadas de cobra (Caribe & Campos, 1991; Mors et al., 2000). Para

a referida espécie, tem sido descrita a presença de diterpenos, sesquiterpenos e fenilpropanóides (Herz et al., 1977; Bohlmann et al., 1978; Boeker et al., 1987; Castro et al., 1989; D’Agostino et al., 1990). Estudos farmacológicos *in vitro* com dois ácidos cafeoilquínicos isolados dessa planta também revelaram atividade antiinflamatória (Peluso et al., 1995), vale ressaltar que dentre as atividades biológicas descritas para *M. cordifolia* incluem-se as antitricomônica, antitripanossômica e inseticida (Arias et al., 1995; Serrano et al., 2000).

Vicentini et al. (2001) relataram que as infusões de plantas medicinais podem conter substâncias tóxicas com efeitos mutagênicos. Para informar a respeito de possíveis alterações ocorridas pela presença de substâncias mutagênicas na sua composição ou decorrentes do seu metabolismo são utilizados estudos citogenéticos em núcleos eucarióticos (Vieira e Vicentini, 1997; Frescura, 2012), como o *Allium cepa* L..

Sistemas testes vegetais, principalmente o de *A. cepa*, têm sido utilizados para estudos preliminares dos efeitos de extratos vegetais, visando à detecção do potencial de genotoxicidade (Teixeira et al., 2003; Fachinnetto et al., 2007; Frescura, 2012), servindo como primeira triagem de detecção. O bioensaio é considerado uma das abordagens mais eficientes e é rotineiramente usado para determinar os efeitos tóxicos de compostos químicos no ambiente (Leme & Marin-Morales, 2009).

O uso do bioindicador *A. cepa* para testes de citotoxicidade foi validado por muitos pesquisadores que realizaram de forma conjunta testes em animais *in vivo*, obtendo resultados similares (Vicentini et al., 2001; Teixeira et al., 2003), propiciando informações valiosas para a saúde humana. De acordo com Herrero et al. (2012), além de sua alta sensibilidade e relação custo-benefício, a utilização do teste com *A. cepa* oferece algumas vantagens adicionais, incluindo a possibilidade de medição de parâmetros macroscópicos e microscópicos e uma boa correlação com resultados de sistemas de teste com mamíferos.

As células meristemáticas das raízes de plantas, como *A. cepa*, são indicadores apropriados para a detecção de efeitos clastogênicos causados por poluentes do meio ambiente, especialmente para o monitoramento de contaminantes da água e do solo (Ma et al., 1995; El-Shahaby et al., 2003), bem como, para detecção de efeitos genotóxicos, servindo para monitorar a ação dos extratos de plantas medicinais (Camparoto et al., 2002; Teixeira et al., 2003; Fachinnetto et al., 2007; Dalla Nora et al., 2010).

Os efeitos da genotoxicidade e/ou mutagenicidade podem ser constatados pelo

fenômeno da inibição da divisão celular, o qual pode ser causado pela ação dos componentes existentes nas plantas medicinais (Frescura, 2012).

Estudos sobre toxicidade e mutagenicidade são necessários tanto de *Mikania*, como de outras espécies medicinais, devido à contribuição do conhecimento para a eficiência e segurança de utilização no tratamento de doenças.

Devido ao uso medicinal e importância, o presente estudo visou avaliar o efeito antiproliferativo e genotóxico de infusões, de duas populações, de *M. cordifolia*, em duas concentrações e a comparação desses efeitos entre populações coletadas em distintos locais, sobre o ciclo celular de *A. cepa*.

A avaliação foi realizada através da observação da inibição da divisão celular e alterações morfológicas celulares, bem como, danos cromossômicos em *A. cepa*, submetidos às infusões, servindo como indicativo de possíveis danos a outros tipos celulares, principalmente células humanas.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Coleta das plantas

O experimento foi desenvolvido no Laboratório de Citogenética vegetal e Genotoxicidade (LABCITOGEN) da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria/RS.

A população 1 de *M. cordifolia* (L. f.) Willd. foi coletada no Campus da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), em Santa Maria, RS, Lat (DMS) = 29°71'73.34"S e Long (DMS) = 53°71'71.90" O, e a população 2 foi coletada na RS 509, trecho Santa Maria-Camobi, RS, Lat (DMS) = 29°69'40.94"S e Long (DMS) = 53°75'11.85"O. Ambas foram identificadas pela Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Thaís Scotti do Canto-Dorow e as exsicatas foram depositadas no herbário Santa Maria Departamento de Biologia da Universidade Federal de Santa Maria sob os números SMDB 13.174 (população 1) e SMDB 13.175 (população 2).

### Preparo das infusões

As folhas secas de *M. cordifolia* foram imersas em água fervente, permanecendo em infusão por 10 minutos, os extratos aquosos foram coados e colocados para esfriar em temperatura ambiente. As infusões foram preparadas em duas diferentes concentrações: 4g/500mL (concentração usual) e 16g/500mL (4 vezes mais concentrada), de acordo com Simões et al. (2001).

### Sistema teste *A. cepa*: Ação das infusões sobre a divisão celular das radículas de cebola

Para cada população, foram colocados

para enraizar em água destilada quatro grupos de cinco bulbos de cebola, os quais constituiram 4 tratamentos com 5 repetições cada. Após o enraizamento, os bulbos foram transferidos para os seguintes tratamentos: T1- Controle negativo em água destilada; T2- Infusão 4g/500mL de *M. cordifolia*; T3- Infusão 16g/500mL de *M. cordifolia*; T4- Controle positivo em glifosato 10%, onde permaneceram por 24 horas. O glifosato foi utilizado como controle positivo, pois comprovadamente induz alterações cromossômicas e inibe a divisão celular em células meristemáticas de *A. cepa* (Souza et al., 2010).

Em seguida, as radículas foram coletadas e fixadas em etanol-ácido acético (3:1) por 24h. Posteriormente, foram retiradas do fixador, mantidas em álcool 70% e conservadas no refrigerador até o uso.

### Preparo das lâminas

Foram confeccionadas 2 lâminas por bulbo, de cada tratamento, das duas populações coletadas, para realizar a análise da divisão celular das radículas de cebolas.

No preparo das lâminas, as radículas sofreram hidrólise em HCl 1N por 5 minutos, lavadas em água destilada e coradas comorceína acética 2%. A região meristemática das radículas foi fragmentada com o auxílio de agulha histológica e bastão de vido, e a lamínula colocada sobre o material (Guerra & Souza, 2002).

O número total de células analisadas por bulbo foi de 500 células, totalizando 2500 células analisadas/tratamento. As lâminas foram avaliadas com auxílio de microscópio óptico com a objetiva de 40X, observando-se as células em interfase, prófase, metáfase, anáfase e telófase para determinação do índice mitótico (IM), bem como a ocorrência de aberrações celulares, como presença de pontes, cromossomos retardatários, entre outros.

### Análise estatística

A análise dos dados foi realizada pelo teste  $\chi^2$  com nível de probabilidade <0,05 por meio do programa BioEstat 3.0 (Ayres, 2003).

## RESULTADOS

A tabela 1 mostra o número total de células analisadas, o número observado de células em interfase e nos diferentes estágios de divisão celular, bem como os valores dos índices mitóticos. Para a população 1, os valores referentes ao índice mitótico das células foram de 3,4% para o controle negativo (T1), 0,84% para T2, 2,08% para T3, e 2,96% para o controle positivo

(T4). Estes resultados diferiram significativamente entre T1 e os demais tratamentos ( $\chi^2 = 42.186$ ), entre o T1 e o T2 ( $\chi^2 = 39.478$ ), entre T1 e o T3 ( $\chi^2 = 8.173$ ) e entre T1 e T4 ( $\chi^2 = 0.786$ ). É possível observar uma diminuição dos valores dos índices mitóticos, tanto no T2, quanto no T3, em relação ao controle negativo (T1).

Para a população 2, os valores de IM foram 2,16% para T1, 0,28% para o T2, 0,52% para T3 e 0,6% para T4, diferindo significativamente entre T1 e os demais tratamentos ( $\chi^2 = 62.523$ ), entre T1 e T2 ( $\chi^2 = 36.660$ ), entre T1 e T3 ( $\chi^2 = 25.430$ ) e entre T1 e T4 ( $\chi^2 = 22.352$ ). A população 2, também apresentou redução nos valores dos IM em relação ao controle negativo (T1) bem como uma diferença nos valores entre os tratamentos.

A tabela 2 mostra todas as células analisadas e as aberrações cromossômicas encontradas, nas duas populações. Os extratos de *M. cordifolia* apresentaram aberrações do tipo pontes anafásicas e desorganização cromossômica (Figura 1). Na população 1, o número de aberrações celulares observado nas células de *A. cepa* diferiu de T1 em ambas as concentrações ( $\chi^2 = 19.958, 22.336$ ) e entre T1 e T4 ( $\chi^2 = 23.958$ ), mas não diferiu significativamente entre os tratamentos T2 e T3 ( $\chi^2 = 0.019, 0.060$ ). Na população 2, também houve uma diferença significativa entre o T1 e as concentrações ( $\chi^2 = 6.861, 7.415$ ) e entre T1 e T4 ( $\chi^2 = 18.925$ ), não ocorrendo diferença entre T2 e T3 ( $\chi^2 = 0.003, 1.120$ ).

**TABELA 1.** Populações, tratamentos, número de células analisadas e índice mitótico da infusão de *Mikania cordifolia* no ciclo celular (interfase, prófase, metáfase, anáfase, telófase) do meristema radicular de *Allium cepa*.

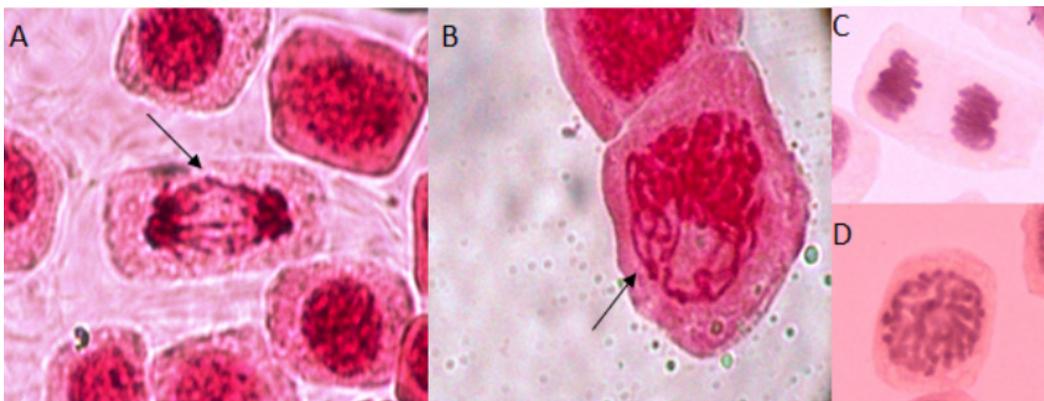
Espécie-População	Tratamento	Número Total de Células	Células em Interfase	Células em Divisão	Índice Mitótico (%)
<i>Mikania cordifolia</i> População 1	T1	2500	2415	85	3,4
	T2	2500	2479	21	0,84
	T3	2500	2448	52	2,08
	T4	2500	2426	74	2,96
<i>Mikania cordifolia</i> População 2	T1	2500	2446	54	2,16
	T2	2500	2493	7	0,28
	T3	2500	2487	13	0,52
	T4	2500	2485	15	0,6

T1-Controle negativo em água destilada; T2-Infusão 4mg/500mL; T3- Infusão 16mg/500mL; T4- Controle positivo em glifosato 10%.

**TABELA 2.** Populações, tratamentos, número de células em divisão, número de aberrações celulares e porcentagem de aberrações celulares da infusão de *Mikania cordifolia* de meristemas radiculares de *Allium cepa*.

Espécie-População	Tratamento	Células em divisão	Aberrações celulares			Total de células com aberrações	Aberrações celulares (%)
			Quebras	Pontes	Cromossomos desorganizados		
<i>Mikania cordifolia</i> População 1	T1	85	-	-	0	0	0
	T2	21	1	6	3	10	19,2
	T3	52	2	3	11	16	30,7
	T4	34	8	3	13	24	70,5
<i>Mikania cordifolia</i> População 2	T1	54	-	-	-	0	0
	T2	7	-	-	1	1	14,3
	T3	13	-	-	2	2	15,4
	T4	15	1	1	6	8	53,3

T1-Controle negativo em água destilada; T2- Infusão 4mg/500mL; T3- Infusão 16mg/500mL; T4- Controle positivo em glifosato 10%.



**FIGURA 1.** Células de *Allium cepa* submetidas à infusão de *Mikania cordifolia*. A- célula em telófase irregular, seta indicando ponte; B- célula em prófase irregular, seta indicando quebra e desorganização cromossômica. Células de *A. cepa* submetidas ao controle negativo (água destilada): C- célula em telófase normal; D- célula em prófase normal.

## DISCUSSÃO

Neste trabalho, as infusões de *M. cordifolia* apresentaram inibição significativa da divisão celular em ambas às concentrações (Tabela 1), nas duas populações, indicando a ocorrência de atividade antiproliferativa das infusões. Esses resultados podem ser comparados com estudos realizados por Dalla Nora et al. (2010), que avaliaram os extratos aquosos da espécie *Mikania glomerata* Spreng. através do sistema teste vegetal de *A. cepa*. Os autores mencionados observaram atividade antiproliferativa dos extratos nas concentrações de 4g/L e 16g/L. Essa correlação pode ser feita, devido à grande quantidade de cumarina (1,2-benzopirona), triterpenos/esteroides, e heterosídeos flavonoides na sua composição química encontrados por Bolina et al. (2009), bem como alcaloides, saponinas, taninos, e polifenóis, relatados por Oliveira et al. (1984). Essas substâncias são compartilhadas por muitas espécies do gênero (Silva Júnior et al., 1994; Martins et al., 1998; Fierro et al., 1999; Taleb-Contini et al., 2006) e outras, como os triterpenos (Herz et al., 1977; Bohlmann et al., 1978; Boeker et al., 1987; Castro et al., 1989; D'Agostino et al., 1990; Oliveira et al., 2006) são encontradas tanto em *M. glomerata* como em *M. cordifolia*.

Muitos compostos podem ser responsáveis pela inibição da divisão celular e por aberrações cromossômicas, porém, segundo Oliveira et al. (2006), *M. cordifolia* é rica em triterpenoides, que são descritos como possuindo atividade antitumoral, anti-inflamatória e antioxidante (Moghadasian, 2000; Sultana et al., 2003; Osvena et al., 2004; Saleen et al., 2004), o que pode explicar a diminuição dos valores dos índices mitóticos.

Knoll et al. (2006) demonstraram o potencial genotóxico de diferentes populações de *Pterocaulon polystachyum* DC., também através do teste de *A. cepa*. Nesse experimento, os autores evidenciaram

a capacidade antiproliferativa de *P. polystachyum*, pois houve inibição da divisão celular de *A. cepa*, conforme o aumento da concentração das infusões. Estudos de Fachinetto & Tedesco (2009) com extratos aquosos de *Baccharis trimera* e *B. articulata* também apresentaram inibição da divisão celular já na concentração usual de 15 mg.mL<sup>-1</sup>, bem como alterações celulares, indicando a ocorrência de atividade antiproliferativa e mutagênica dos extratos através do teste de *A. cepa*.

No caso de *M. cordifolia*, porém, ocorreu elevação no índice mitótico conforme o aumento da concentração dos extratos aquosos em ambas as populações, o que mostra que a atividade antiproliferativa de *M. cordifolia* é maior na concentração usualmente consumida pela população.

*M. cordifolia* também apresentou aberrações celulares significativas em ambas às concentrações e nas duas populações, demonstrando sua atividade genotóxica, embora em menor quantidade na população 2.

Em estudos de outra espécie de *Mikania*, Dalla Nora et al. (2010), verificaram que as plantas de *M. glomerata* não apresentaram aberrações cromossômicas em uma das populações estudadas, então essa diferença entre as populações, foi atribuída à existência de variabilidade genética na produção de seus metabólitos em altas concentrações. Além disso, estudos de outros autores como Vicentini et al., 2001 e Teixeira et al., 2003 mostraram que a forma como as plantas são cultivadas, como por exemplo, em estufas por micropropagação ou reprodução vegetativa poderá levar a diferenças na quantidade produzida de metabólitos, como a cumarina, em suas folhas.

Segundo Carollo (2008), as condições de cultivo e principalmente as taxas de luminosidade são de extrema importância no acúmulo desses

metabólitos, o que pode ser aplicado à *M. cordifolia*, umas vez que as populações estavam expostas a diferentes condições de luminosidade.

No presente estudo, as raízes tratadas com glifosato (T4) apresentaram aberrações nas células em divisão e uma diminuição no índice mitótico, corroborando com Souza et al. (2010) os dados sobre a genotoxicidade do agrotóxico. Krüger (2009) observou a inibição no crescimento radicular de *A. cepa*, submetidas a diferentes concentrações de glifosato (entre 1 a 20 µl l<sup>-1</sup>), comprovando o alto grau de toxicidade do composto testado. Além disso, foi observado um aumento significativo no número de micronúcleos nas células das raízes que estavam em contato com o glifosato.

O sistema de teste vegetal de *A. cepa*, visando à avaliação dos efeitos de infusões de plantas medicinais em testes de genotoxicidade/citotoxicidade, é um dos mais utilizados, uma vez que, entre outras vantagens, oferece uma boa correlação com resultados de sistemas de teste com mamíferos (Herrero et al. 2012).

De acordo com Natarajan (2002), alterações cromossômicas são reconhecidas como consequência das ações genotóxicas de agentes químicos, que os muitos organismos, incluindo o homem, estão expostos. Estudos epidemiológicos têm mostrado que pessoas com frequências elevadas de danos citogenéticos apresentam maiores riscos de desenvolvimento de câncer (Obe et al., 2004).

## CONCLUSÃO

Através dos resultados obtidos, é possível constatar a atividade antiproliferativa e mutagênica da espécie *M. cordifolia*. Porém, quanto à genotoxicidade, sugere-se um maior cuidado na sua utilização pela população, principalmente pelo fato das aberrações celulares serem mais evidentes na concentração usual utilizada.

## REFERÊNCIA

- AGRA M.F. et al. Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast of Brazil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.17, p.114-140, 2007.
- AGRA M.F. et al. Survey of medicinal plants used in the region Northeast of Brazil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.18, p.472-508, 2008.
- ARIAS, A.R. et al. Mutagenicity, insecticidal and trypanomicidal activity of some Paraguayan Asteraceae. **Journal of Ethnopharmacology**, v.45, p.35-41, 1995.
- AYRES, M. **Bioestat 3.0**: Aplicações estatísticas nas áreas das ciências biológicas e médicas. Belém: Sociedade Civil Mamirauá, Brasília CNPq, 290p. 2003.
- BOEKER, P.; JAKUPOVIC, J.; BOHLMANN, F.; SCHMEDA-HIRSCHMANN, G. Germacra-1,10Z, 4E-dien-12, 8 a-olides from *Mikania micrantha*. **Planta Medica**, v.53, p.105-106, 1987.
- BOHLMANN, F.; NATU, A.A.; MAHANTA, P.K. Neuediterpene und germacranolide aus Mikania Arten. **Phytochemistry**, v.17, n.3, p. 483 - 485, 1978.
- BOLINA, R.C.; GARCIA, E.E.; DUARTE, M.G.R. Comparative study of the chemical composition of the species *Mikania glomerata* Sprengel and *Mikania laevigata* Schultz Bip. ex Baker. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.19, p.294-298, 2009.
- BRANDÃO, M.G.L. et al. Medicinal plants and other botanical products from the Brazilian Official Pharmacopoeia. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.16, p.408-420, 2006.
- BRANDÃO, M.G.L. et al. Other medicinal plants and botanical products from the first edition of the Brazilian Official Pharmacopoeia. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.18 p.127-134, 2008.
- CAMPAROTO, M.L. et al. Effects of *Maytenus ilicifolia* Mart. and *Bauhinia candicans* Benth infusions on onion root-tip and rat bone-marrow cells. **Genetics and Molecular Biology**, v.25, p.85-9, 2002.
- CARIBE, J.; CAMPOS, J.M. **Plantas que ajudam o homem**. 5 ed. São Paulo: Cultrix, 319p. 1991.
- CAROLLO, C.A. **Análise fitoquímica e avaliação dos efeitos dos tipos de adubação, da radiação solar e do estresse hídrico, no acúmulo de metabólitos secundários em espécies do gênero Mikania**. 2008, 228p. Tese (Doutorado - Área de concentração em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.
- CASTRO, V.; JAKUPOVIC, J.; BOHLMANN, F. Germacranolides from Mikania species. **Phytochemistry**, v.28, p.527-530, 1989.
- D'AGOSTINO, M. et al. Constituents of *Mikania cordifolia*. **Fitoterapia**, v.62, n.5, p.461, 1990.
- DALLA NORA, G. et al. Antiproliferative and genotoxic effects of *Mikania glomerata* (Asteraceae). **Biocell**, v.34, n.3, dic. 2010.
- DAVINO, S.C.; GIESBRECHT, A.M.; ROQUE, N.F. Antimicrobial activity of kaurenoic acid derivatives substituted on carbon- 15. **Brazilian Journal of Medicinal Biology**, Res 22: p.1127-1129, 1989.
- DUKE, J.A. Toxins: their toxicity and distribution in plant genera. In: \_\_\_\_\_. **Handbook of medicinal herbs**. : CRC Press, p.525-68. 2000.
- EL-SHAHABY, A.O. et al. Genotoxicity screening of industrial wastewater using the *Allium Cepa* chromosome aberration Assay. **Pakistan Journal of Biological Science**, v.42, n.6, p.181-189, 2003.
- FACHINETTO, J.M.; TEDESCO, S.B. Atividade antiproliferativa e mutagênica dos extratos aquosos de *Baccharis trimera* (Less.) A. P. de Candolle e *Baccharis articulata* (Lam.) Pers. (Asteraceae) sobre o sistema teste de *Allium cepa*. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v.11, p.360-367, 2009.
- FACHINETTO, J.M. et al. Efeito anti-proliferativo das infusões de *Achyrocline satureioides* DC (Asteraceae) sobre o ciclo celular de *Allium cepa*. **Revista Brasileira de Farmacologia**, v.17, p.49-54, 2007.
- FIERRO I.M. et al. Studies on the anti-allergic activity of *Mikania glomerata*. **Journal of Ethnopharmacology**, v.66: p.19-24, 1999.

- FRESCURA, V. D. S. **Avaliação do potencial antiproliferativo, genotóxico e antimutagênico das espécies *Psychotria brachypoda* (Müll. Arg.) Britton e *Psychotria birotula* Smith & Downs (Rubiaceae)**. 2012. 74f. Dissertação (Mestrado em Agrobiologia) Universidade Federal de Santa Maria. Santa Maria, RS.
- GUERRA, M.; SOUZA, M.J. **Como observar cromossomos: um guia de técnicas em citogenética vegetal, animal e humana**. Ribeirão Preto: FUNPEC, 191p, 2002.
- HERRERO, O. et al. Toxicological evaluation of three contaminants of emerging concern by use of the *Allium cepa* test. En: **Mutation Research**. vol. 743. p. 20-24. 2012.
- HERZ, W. et al. New *ent*-clerodane-type diterpenoids from *Baccharis trimera*. **Journal of Organic Chemistry**, v.42, p.3913-3917, 1977.
- HOLMES, W.C. A review preparatory to an infrageneric classification of *Mikania* (Tribe : Eupatorieae) In : HIND, D.J.N. & POPE, G.V. **Advances in Compositae Systematics**. Royal Botanic Gardens, p. 239-254, 1995.
- KING, R.M. ; ROBINSON, H. The genera of the Eupatorieae (Asteraceae). In : **Monographs in Systematic Botany**, Missouri Botanical Garden, v.22, p.419, 1987.
- KNOLL, M.F. et al. Effects of *Pterocaulon polystachyum* DC. (Asteraceae) on onion (*Allium cepa*) root-tip cells. **Genetics and Molecular Biology**, v.29, n.3, 2006.
- KRÜGER, R. A. **Análise da toxicidade e da genotoxicidade de agrotóxicos utilizados na agricultura utilizando bioensaios com *Allium cepa***. 2009. 43p. Dissertação (Mestrado em Qualidade Ambiental)–Universidade FEEVALE, Novo Hamburgo, RS.
- LEME, D.; MARIN-MORALES, M. *Allium cepa* test in environmental monitoring: a review on its application, **Mutation Research**, v. 682, p. 71–81, 2009.
- LORENZI, H.; MATOS, F.J.A. **Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas cultivadas**. Nova Odessa, SP, Instituto Plantarum, 2000.
- MA, T.H. et al. The improved *Allium/Vicia* root tip micronucleus assay for clastogenicity of environmental pollutants. **Mutation Research**, v. 334, n.5, p.185-195, 1995.
- MARTINS E.R. et al. **Plantas medicinais**, Viçosa: UFV, 1998.
- MOGHADASIAN, M.H. Pharmacological properties of plant sterols – In vivo and in vitro observations. **Life Scientist**, v.67, n.6, p.605-615, 2000.
- MORS, W.B. et al. Plant natural products active against snake bite – the molecular approach. **Phytochemistry**, v.55, n.6, p.627-642, 2000.
- NATARAJAN, A.T. Chromosome aberration: past, present and future. **Mutation Research**, v.504, n.6, p. 3-16, 2002.
- OBE, G. et al. Chromosomal aberrations: formation, identification and distribution. **Mutation Research**, v.504, n.5, p. 17-36, 2004.
- OLIVEIRA, F.; ALVARENGA, M.A.; AKISUE, M.K. Isolamento e identificação de componentes químicos de *Mikania glomerata* Sprengel e de *Mikania laevigata* Schultz Bip. Ex Baker. **Revista de Farmácia e Bioquímica da Universidade de São Paulo**, v.20, p.169-183, 1984.
- OLIVEIRA, P.A.; TURATTI, I.C.C.; OLIVEIRA, D.C.R. Comparative analysis of triterpenoids from *Mikania cordifolia* collected from four different locations. RBCF. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.42, p.547-552, 2006.
- OSVENA, Z.; VACHALKOVA, A.; HORVATHOVA, K. Taraxasterol and beta-sitosterol: new compounds with chemoprotective/chemopreventive effects - Minireview. **Neoplasma**, v.51, n.6, p.407-414, 2004.
- PAULSEN, E. Contact sensitization from Compositae containing herbal remedies and cosmetics. **Contact Dermatitis**, v.47, p.189-98, 2002.
- PEDROSO, A.P.D. et al. Isolation of syringaldehyde from *Mikania laevigata* medicinal extract and its influence on the fatty acid profile of mice. **Revista Brasileira de Farmacognosia** v.18, p.63-69, 2008.
- PELUSO, G. et al. Studies on the inhibitory effects of caffeoylquinic acids on monocyte migration and superoxide ion production. **Journal of Natural Products**, v.58, p.639-649, 1995.
- SALEEN, M. et al. Lupeol modulates NF-kappaB and PI3K/Akt pathways and inhibits skin cancer in CD-1 mice. **Oncogene**, v.23, n.30, p.5023-5214, 2004.
- SERRANO, S.M. et al. In vitro screening of american plant extracts on *Trypanosoma cruzi* and *Trichomonas vaginalis*. **Journal of Ethnopharmacology**, v.71, p.101-107, 2000.
- SILVA JÚNIOR, A.A. et al. Plantas medicinais: caracterização e cultivo. Florianópolis: **Epagri**, 1994.
- SIMÕES, C.M.O. et al. (org.) **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 3.ed. Porto Alegre/ Florianópolis: Editora da Universidade UFRGS / Editora da UFSC, 2001.
- SOUZA, L.F. et al. Genotoxic potential of aqueous extracts of *Artemisia verlotorum* on the cell cycle of *Allium cepa*. **International Journal of Environmental Studies** 67: 871-877. 2010.
- SULTANA, S. et al. Lupeol, a triterpene, prevents free radical mediated macromolecular damage and alleviates benzoyl peroxide induced biochemical alterations in murine skin. **Indian Journal of Experimental Biology**, v.41, n.8, p.827-831, 2003.
- TALEB-CONTINI S.H. et al. Differences in secondary metabolites from leaf extracts of *Mikania glomerata* (Spreng.) obtained by micropropagation and cuttings. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.16 (Supl.) p.596-598, 2006.
- TEIXEIRA, R.O. et al. Assessment of two medicinal plants, *Psidium guajava* L. and *Achillea millefolium* L. in *in vivo* assays. **Genetics and Molecular Biology**, v.26, p.551-5, 2003.
- VICENTINI, V.E.P. et al. *Averrhoa carambola* L., *Syzygium cumini* (L.) Skeels and *Cissus sicyoides* L.: medicinal herbal tea effects on vegetal and test systems. **Acta Scientiarum**, v.23, p.593-598, 2001.
- VIEIRA, D.; VICENTINI, V.E.P. Estudo do efeito mutagênico do floxacina em *Allium cepa*. **Genet Mol Biol Supplement**. 42º Congresso Nacional de Genética, Goiânia, Brazil. 1997.