

Avaliação do potencial citotóxico e mutagênico/genotóxico do látex de janaúba (*Synadenium grantii* Hook. f., Euphorbiaceae)

Evaluation of the cytotoxic, mutagenic, and genotoxic potential of *Synadenium grantii* Hook. f. (Euphorbiaceae) latex

Juliane Fernanda do Nascimento Fernandes¹, Bruna Soares de Souza Silva¹, Rayssa Mychelle Sousa Fontes¹, Wesley Pimenta Cândido¹, Natália Vallejo Malavasi¹

¹ Centro Universitário Luterano de Ji-Paraná, Departamento de Biomedicina, Ji-Paraná, Rondônia, Brasil

RESUMO

OBJETIVO: Avaliar a mutagenicidade/genotoxicidade e citotoxicidade *in vivo* do látex de janaúba (*Synadenium grantii* Hook. f., Euphorbiaceae). **MATERIAIS E MÉTODOS:** O látex foi diluído em água destilada e, utilizando o teste de *Allium cepa* (cebola), foi feita a medição das raízes, verificada a presença de micronúcleos e de aberrações cromossômicas, e calculado o índice mitótico. Foram utilizados os seguintes tratamentos: controle negativo com água destilada; controle positivo com 0,0006 mg/L de sulfato de cobre; e os grupos teste 0,8%, 0,4%, 0,2%, 0,1%, 0,05% e 0,025%, contendo o látex diluído, com 10 repetições cada. A avaliação estatística dos dados foi realizada no programa Graphpad Prism[®] v5.01 com a análise de variância ANOVA, seguida do teste de Tukey com nível de significância de $p < 0,05$. **RESULTADOS:** O látex demonstrou ação antiproliferativa citotóxica sobre o ciclo celular das raízes das cebolas, influenciando o processo de divisão celular, pois foi observado um aumento do número de prófase, as quais não progrediram para a próxima fase do ciclo mitótico, indicando atividade citotóxica. **CONCLUSÃO:** O presente estudo evidenciou um efeito mutagênico/genotóxico do látex da planta em células meristemáticas de *Allium cepa*, pois todos os tratamentos, com exceção da concentração de 0,4%, apresentaram médias elevadas de micronúcleos em comparação com o grupo controle.

Palavras-chave: Testes de Mutagenicidade; Cebolas; Fitoterapia; Índice Mitótico; Testes para Micronúcleos.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To evaluate the mutagenicity, genotoxicity, and *in vivo* cytotoxicity of *Synadenium grantii* Hook, f. (Euphorbiaceae) latex. **MATERIALS AND METHODS:** The latex was diluted in distilled water and the *Allium cepa* (onion) test was used to measure the roots, verify the presence of micronuclei and chromosomal aberrations, and calculate the mitotic index. The following treatments were used: negative control with distilled water; positive control with 0.0006 mg/L copper sulphate; and the test groups 0.8%, 0.4%, 0.2%, 0.1%, 0.05%, and 0.025% containing the diluted latex with 10 replicates each. Data statistical analysis was performed using Graphpad Prism[®] v5.01 with ANOVA variance analysis, followed by the Tukey test with significance level of $p < 0.05$. **RESULTS:** Latex showed cytotoxic antiproliferative action on the cell cycle of onions roots, influencing the process of cell division as an increase in the number of prophase was observed, which did not progress to the next phase of the mitotic cycle, indicating cytotoxic activity. **CONCLUSION:** The present study evidenced a mutagenic/genotoxic effect of plant latex on *Allium cepa* meristematic cells, since all treatments, except for the concentration of 0.4%, presented high micronuclei media in comparison with the control group.

Keywords: Mutagenicity Tests; Onions; Phytotherapy; Mitotic Index; Micronucleus Tests.

Correspondência / Correspondence:

Natália Vallejo Malavasi

Centro Universitário Luterano de Ji-Paraná, Departamento de Biomedicina

Av. Engenheiro Manoel Barata Almeida da Fonseca, 762. Bairro: Jardim Aurélio Bernardi – CEP: 76907-438 – Ji-Paraná, Rondônia, Brasil –

Tel.: +55 (69) 98167-1367

E-mail: malavasinv@gmail.com

INTRODUÇÃO

O uso de plantas para fins medicinais é adotado pela população para o tratamento de diversas enfermidades¹, sendo conhecido por ser uma prática milenar construída a partir de sabedoria popular, cultura e costumes. Por acreditar que as plantas medicinais possuem origem natural e, por isso, seriam menos tóxicas que drogas de origem sintética, são comumente consumidas pela população nas formas de garrafadas (preparações constituídas da combinação de plantas medicinais e outros complementos), chás e outros^{2,3,4,5}.

São inúmeras as plantas utilizadas com finalidade terapêutica; no entanto, a maioria das espécies não foi totalmente estudada, principalmente no que diz respeito aos seus compostos com efeitos citotóxicos, mutagênicos ou genotóxicos, os quais podem gerar danos à saúde humana⁶. Uma planta muito utilizada pela população como medicamento natural é a *Synadenium grantii* Hook. f., conhecida popularmente pelos nomes de janaúba, cancerosa, leitossinha, colanota, dentre outros, variando conforme a região em que se encontra⁷.

O gênero *Synadenium* pertence à família Euphorbiaceae e possui 19 espécies identificadas, incluindo a *S. grantii* que é uma planta de origem africana e americana. No Brasil, a espécie é encontrada principalmente na Região Amazônica e no estado do Mato Grosso, apresentando-se na forma de arbusto, podendo atingir até 5 m de altura⁸. É cultivada pela população para uso como ornamento e também como medicamento em diversos países. Foram isolados diversos metabólitos secundários, como ésteres de forbol, tripertenos, dipertenos, antocianinas, lecitinas e até algumas serino-proteases⁹. O látex dessa planta tem como característica uma alta toxicidade, podendo causar lesões dérmicas e oftálmicas em pessoas e animais que entrarem em contato com a mesma⁵. O látex é empiricamente recomendado para tratar inflamações, gastrite, úlcera péptica, doenças neoplásicas e outras patologias. A administração ocorre em forma de garrafada, obtida pela diluição de 18 gotas do látex em 1 L de água pura e fresca, ingerida em pequenas doses três vezes ao dia⁹.

Para garantir a segurança dos fitoterápicos como medicamentos populares, podem ser utilizados biomarcadores que demonstrem o acometimento de danos durante o ciclo celular, devido à presença de substâncias nocivas. O teste de *Allium cepa* é muito utilizado para realizar esse monitoramento^{10,11}, que consiste em usar a cebola comum (*Allium cepa* L.) para avaliar alterações cromossômicas durante o ciclo celular nas células meristemáticas e também a presença de micronúcleos, uma vez que as raízes ficam em contato direto com a substância testada, permitindo a avaliação de diferentes concentrações da mesma. É um teste eficaz, devido a sua elevada sensibilidade, rapidez, baixo custo, facilidade de manipulação e boa correlação com células de mamíferos^{12,13,14,15}. Esse sistema permite também

avaliar o potencial citotóxico pelas alterações do índice mitótico e anomalias morfológicas nas células analisadas¹⁶.

Dessa forma, o presente estudo objetivou avaliar o potencial citotóxico e mutagênico/genotóxico do látex da planta *Synadenium grantii*, em diferentes concentrações, utilizando o teste de *Allium cepa*.

MATERIAIS E MÉTODOS

COLETA DA AMOSTRA

O látex da planta *S. grantii* foi obtido na chácara Santa Lurdes, situada na linha 126, no município de Presidente Médici, estado de Rondônia, Brasil, entre o paralelo 11°0'35.32" de latitude sul e o meridiano 61°46'52.24" de longitude oeste. A coleta ocorreu no mês de agosto de 2015 e foi realizada utilizando materiais devidamente esterilizados. O tronco do arbusto foi higienizado com álcool 70% e, em seguida, foram feitas incisões com bisturi, a fim de se obter o látex. Logo após, a amostra foi acondicionada em caixa isotérmica, com temperatura aproximada de 4 °C, e encaminhada para o Laboratório de Biologia Molecular do Centro Universitário Luterano de Ji-Paraná (CEULJI/ULBRA) no município de Ji-Paraná, Rondônia.

O material foi submetido aos processos de herborização e, posteriormente, identificado com o auxílio de literatura específica. O espécime *S. grantii* foi incorporado ao acervo do Herbário Antônio Dalla Martha do CEULJI/ULBRA sob o nº 253.

TESTE EM RAÍZES DE *A. CEPA*

Para a realização deste estudo, foram obtidas cebolas (*A. cepa*) de tamanho pequeno, não germinadas e de aspecto sadio, provenientes de uma fonte comercial na cidade de Presidente Médici, em Rondônia, e colocadas por 2 h em água potável para a retirada dos resíduos tóxicos¹⁶.

As diferentes concentrações foram preparadas, a partir da concentração de 0,8%, em diluições seriadas em razão de 2 com água destilada, obtendo-se assim, como concentrações testes, 0,8, 0,4, 0,2, 0,1, 0,05 e 0,025%. Como controle positivo, foi utilizado o sulfato de cobre na concentração de 0,0006 mg/L e, como controle negativo, a água destilada. Foram empregadas 10 unidades de *A. cepa* para cada concentração e controles positivo e negativo⁸. Posteriormente, os bulbos de cada unidade foram imersos nas diferentes concentrações do látex e nos controles positivo e negativo, em potes coletores estéreis, por 72 h à temperatura de 25 °C. Após essa etapa, as raízes foram cortadas com o auxílio de bisturi, medidas com régua milimetrada e colocadas em tubo Eppendorf de 1,5 mL com solução de Carnoy 3:1 (álcool etílico: ácido acético glacial) para fixação do material. Após 24 h na solução, as raízes foram lavadas três vezes com 1 mL de água destilada estéril, hidrolisadas com HCl 1N por 10 min em banho-maria a 60 °C e resfriadas em água corrente. Em seguida, as radículas foram novamente lavadas três vezes com água destilada estéril.

As lâminas foram confeccionadas em duplicata, pela técnica de esmagamento descrita por Guerra e Souza¹⁷, para visualização das células meristemáticas, e coradas com Kit Panótico Rápido (Laborclin, Pinhais, Paraná, Brasil), composto por triarilmetano a 0,1%, xantenos a 0,1% e tiazinas a 0,1%. As lâminas foram analisadas por microscopia óptica nos aumentos de 400 X e 1000 X com óleo de imersão. Foram contabilizadas 2.000 células para cada exemplar, totalizando 20.000 células por concentração, observando-se as diferentes fases da mitose para se obter o índice mitótico (IM), utilizando a seguinte fórmula: $IM = (\text{número de células em mitose} / \text{total de células}) \times 100$, em cada grupo de tratamento¹⁸.

Os dados obtidos dos tamanhos das raízes e do índice mitótico foram tabulados em planilhas do programa Microsoft Excel; e as avaliações estatísticas foram realizadas no programa Graphpad Prism® v5.01 com análise de variância ANOVA, seguida do teste de Tukey com nível de significância de $p < 0,05$.

RESULTADOS

A tabela 1 demonstra o resultado da média do índice mitótico e o tamanho radicular dos meristemas

de *A. cepa* quando submetidas às diferentes concentrações do látex da planta. Os resultados dos tamanhos das raízes mostraram que o grupo controle negativo com água destilada apresentou um valor de 1,98 cm, enquanto o grupo controle positivo com sulfato de cobre apresentou 0,34 cm. Os comprimentos das raízes variaram entre 1,46 cm e 2,33 cm nas concentrações de 0,8% e 0,025%, respectivamente, não obtendo diferença significativa quando comparados ao controle negativo. Porém, em relação ao índice mitótico, os valores variaram entre 14,89% e 38,75% para as concentrações de 0,8% e 0,025%, respectivamente; enquanto que, para os grupos controles positivo e negativo, os valores foram de 3,07% e 42,00%, respectivamente.

Na tabela 2, estão apresentadas as médias do número total de células analisadas (16.000 células por tratamento) em intérfase e em diferentes fases do ciclo celular de *A. cepa* (prófase, metáfase, anáfase e telófase). Em relação às médias das diferentes etapas da fase mitótica, foi possível observar que as raízes expostas ao látex da planta e os controles positivo e negativo, apresentaram um aumento na fase de prófase significativamente maior do que as demais fases.

Tabela 1 – Análise da citotoxicidade de raízes de *A. cepa* expostas às diferentes concentrações do látex de *S. grantii* (médias \pm desvio padrão)

Concentrações	Índice mitótico (%)	Tamanho das raízes (cm)
0,8%	14,89 \pm 7,13*	1,46 \pm 0,69
0,4%	19,04 \pm 2,04*	1,77 \pm 0,50
0,2%	28,17 \pm 1,81*	1,85 \pm 0,60
0,1%	28,13 \pm 3,66*	2,19 \pm 0,95
0,05%	28,64 \pm 3,83*	2,38 \pm 0,64
0,025%	38,75 \pm 5,14	2,33 \pm 0,81
Controle negativo	42,00 \pm 3,85	1,98 \pm 0,84
Controle positivo	3,07 \pm 0,62*	0,34 \pm 0,25*

* $p < 0,0001$ (ANOVA – teste de Tukey), em relação ao controle negativo.

Tabela 2 – Média dos números de células em mitose, conforme as diferentes concentrações do látex de *S. grantii* sobre o sistema teste de *Allium cepa*

Concentrações	Intérfase	Fase mitótica			
		Prófase	Metáfase	Anáfase	Telófase
0,8%	851,10	148,83	–	0,07	–
0,4%	809,60	190,33	–	0,07	–
0,2%	718,29	281,71	–	–	–
0,1%	718,70	280,88	0,21	0,21	–
0,05%	713,51	285,95	–	0,54	–
0,025%	612,60	387,30	–	0,1	–
Controle negativo	580,00	420,00	–	–	–
Controle positivo	969,29	30,71	–	–	–

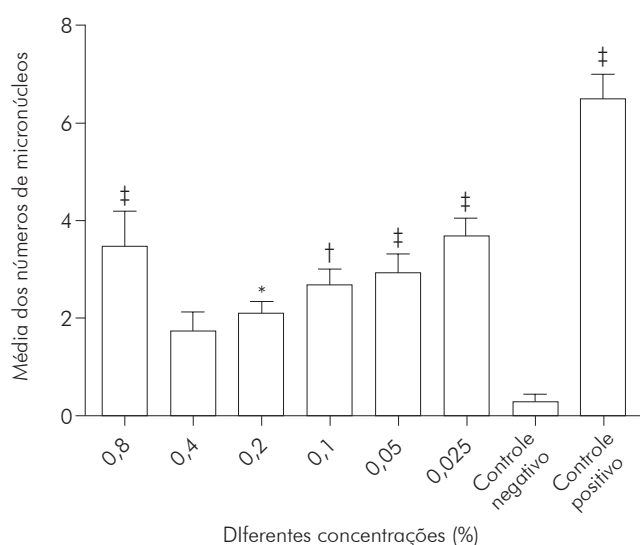
Sinal convencional utilizado: – Dado numérico igual a zero, não resultante de arredondamento.

A avaliação da mutagenicidade, obtida pelas frequências de micronúcleos em raízes expostas às diferentes concentrações do látex de *S. grantii*, está apresentada na tabela 3 e na figura 1, onde foram apontadas as médias das frequências de micronúcleos para as diferentes concentrações. Os dados revelaram que houve diferença altamente significativa quando submetidas às concentrações de 0,8%, 0,1%, 0,05% e 0,025% do látex da planta, quando comparado ao controle negativo, enquanto a concentração de 0,4% não demonstrou diferença significativa. A figura 2 mostra as diferentes fases da divisão celular e micronúcleos encontrados nas células de *A. cepa* tratadas com a concentração de 0,1% do látex da planta.

Tabela 3 – Médias e desvios padrão da frequência de micronúcleos para as diferentes concentrações do látex de *S. grantii* sobre o sistema teste de *Allium cepa*

Concentrações	Micronúcleos
0,8%	3,50 ± 2,00 [‡]
0,4%	1,75 ± 1,10
0,2%	2,06 ± 0,78*
0,1%	2,67 ± 1,00 [†]
0,05%	2,91 ± 1,23 [‡]
0,025%	3,67 ± 1,03 [‡]
Controle negativo	0,28 ± 0,44
Controle positivo	6,50 ± 0,71 [‡]

* p < 0,05 (ANOVA – teste de Tukey), em relação ao controle negativo;
 † p < 0,001 (ANOVA – teste de Tukey), em relação ao controle negativo;
 ‡ p < 0,0001 (ANOVA – teste de Tukey), em relação ao controle negativo.



* p < 0,05 (ANOVA – teste de Tukey), em relação ao controle negativo;
 † p < 0,001 (ANOVA – teste de Tukey), em relação ao controle negativo;
 ‡ p < 0,0001 (ANOVA – teste de Tukey), em relação ao controle negativo.

Figura 1 – Total de micronúcleos formados (%) nas células analisadas em função das concentrações aplicadas sobre o sistema teste de *Allium cepa*

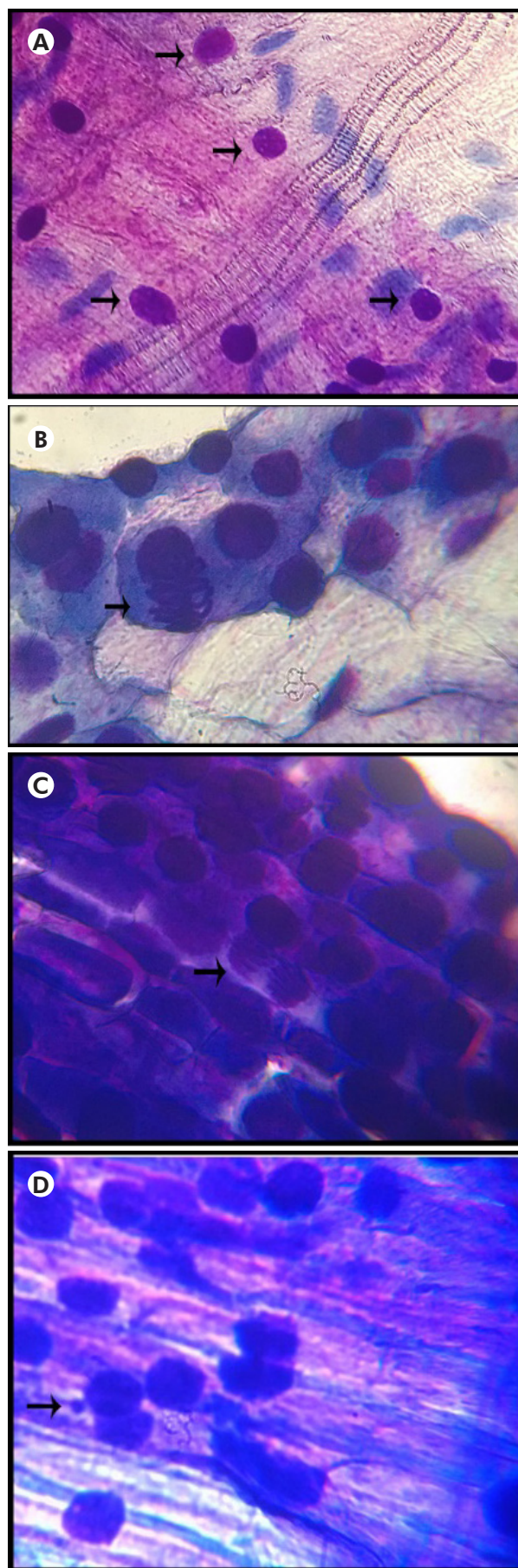


Figura 2 – Fases da divisão celular das células de *A. cepa* analisadas na concentração de 0,1% do látex de *S. grantii*

DISCUSSÃO

Os dados demonstrados na tabela 1 expressam a ocorrência de uma redução significativa do índice mitótico, conforme a diminuição da concentração do látex da *S. grantii*, apresentando diferença altamente significativa em relação ao controle negativo ($p < 0,0001$). Essa redução no índice mitótico, segundo Lucio Neto¹⁶, é resultado de ações químicas que podem inibir a síntese de DNA, reduzindo o processo de mitose. O índice mitótico é fundamental para a avaliação da toxicidade celular de muitas substâncias, as quais permitem que haja um aumento ou diminuição desse índice, devido à citotoxicidade presente em algum composto químico.

É possível observar que não houve diferença significativa no tamanho das raízes quando comparadas as diferentes concentrações com o controle negativo. No entanto, houve uma estabilidade do índice mitótico, visto que as células estacionaram na fase de prófase com severa depressão dos valores de metáfase, anáfase e telófase. O processo de divisão celular pode ser alterado conforme a produção de alguns compostos, devido aos efeitos alelopáticos, que não agem sobre a germinação, mas sobre a velocidade de germinação. Esse efeito pode inibir ou estimular o processo germinativo e de divisão celular, assim como interferir no processo germinativo de outras plantas¹⁹.

O resultado presente na tabela 2 assemelha-se ao encontrado no estudo realizado por Conceição²⁰ sobre a divisão celular de células meristemáticas no sistema teste de *Allium cepa* frente às concentrações da erva mate, em que foi possível observar que as células apresentaram inibição significativa dos índices de metáfase, anáfase e telófase, exceto o de prófase. Os resultados do presente estudo demonstraram um efeito antiproliferativo citotóxico ao observar uma inibição da divisão celular, porém com algum efeito tóxico no fuso mitótico, devido ao tamanho das raízes não estar compatível com o índice mitótico. Efeitos altamente tóxicos promovem atraso do ciclo celular ou, ainda, morte celular, caso as lesões no DNA não sejam reparadas. O prolongamento da prófase pode ter sido resultado de toxicidade nas fibras do fuso mitótico²¹.

O presente estudo mostrou que a concentração de 0,4% foi a que apresentou menor frequência de micronúcleos, quando comparada às demais concentrações, e apresentou efeito citotóxico, o que pode levar posteriormente à formação de tecidos tumorais.

Não foi possível observar uma concentração segura e eficaz para a população que faz uso dessa planta. Os medicamentos devem ser aplicados dentro da zona terapêutica ideal, ou seja, na metade da sua faixa terapêutica, que compreende a concentração

mínima eficaz e a máxima resposta ao medicamento; portanto, qualquer concentração acima da faixa terapêutica pode ocasionar toxicidade²².

O látex da planta *S. grantii* possui em sua constituição ésteres de forbol e glicosídeos cianogênicos, que são compostos potencialmente tóxicos a um grande número de organismos vivos, demonstrando riscos na administração dessa planta. Os ésteres de forbol são substâncias tóxicas que induzem a formação de tumores. Os glicosídeos cianogênicos são substâncias presentes em vários alimentos, mas, quando ingeridas em grande quantidade, são capazes de provocar dispneia acentuada, taquicardia e até levar à morte^{5,23}.

Há vários estudos relatando que as plantas cianogênicas mais importantes do Brasil pertencem à família Euphorbiaceae, por apresentarem, em sua composição, cianetos tóxicos²⁴ capazes de causar lesões degenerativas no cérebro, perdas de células do tálamo e também bócio²⁵. No bócio, os glicosídeos transformados em substâncias atóxicas no fígado atuam no impedimento da absorção do iodo pela tireoide, levando ao aumento de volume dessa glândula²⁵. De acordo com Bagatini et al.²⁶, estudos citogenéticos de espécies vegetais informam sobre as possíveis alterações cromossômicas, que podem ser decorrentes do próprio metabolismo ou devido à presença de agentes mutagênicos.

CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou o efeito antiproliferativo citotóxico em todas as concentrações analisadas e o efeito mutagênico nas concentrações de 0,8%, 0,2%, 0,1%, 0,05% e 0,025% do látex da planta *S. grantii* frente a células meristemáticas de *A. cepa*. Os efeitos do uso de *S. grantii* como medicamento podem contribuir para o desenvolvimento de patologias graves, representando um risco para seus usuários.

AGRADECIMENTOS

Ao CEULJI/ULBRA, pelo apoio na realização desta pesquisa.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declararam não ter havido qualquer conflito de interesse.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Todos os autores contribuíram com a idealização do estudo, a análise e a interpretação dos dados e com a redação do manuscrito, aprovando a versão final publicada. Declaram-se responsáveis pelo conteúdo integral do artigo, garantindo sua precisão e integridade.



REFERÊNCIAS

- 1 Linhares JFP, Hortegal EV, Rodrigues MIA, Silva PSS. Etnobotânica das principais plantas medicinais comercializadas em feiras e mercados de São Luís, Estado do Maranhão, Brasil. *Rev Pan-Amaz Saude*. 2014 set;5(3):39-46.
- 2 Azeredo FS. Avaliação da toxicidade pré-clínica do látex e do extrato etanólico das folhas de *Synadenium umbellatum* PAX [dissertação]. Goiânia (GO): Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Farmácia; 2008. 101 p.
- 3 Silva SA, Ribeiro SG, Bender AEN, Timm FC, Garcias GL, Martino-Roth MG. Estudo da atividade mutagênica das plantas, *Euphorbia milii* Des Moulins e *Ricinus communis* L através do teste de *Allium cepa*. *Rev Bras Farmacogn*. 2009 abr-jun;19(2A):418-22.
- 4 Sturbelle RT, Pinho DS, Restani RG, Oliveira GR, Garcias GL, Martino-Roth MG. 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*. 2010 jun-jul;20(3):409-15.
- 5 Oliveira TL. Estudo fitoquímico e avaliação antitumoral do látex de *Synadenium grantii* Hook. f. (Euphorbiaceae) [dissertação]. Ponta Grossa (RS): Universidade Estadual de Ponta Grossa, Departamento de Ciências Farmacêuticas; 2013. 46 p.
- 6 Lima LR, Cavalcante RRL, Martins MCC, Parente DM, Cavalcante AAMC. Avaliação da atividade antiedematogênica, antimicrobiana e mutagênica das sementes de *Amburana cearenses* (A. C. Smith) (Imburana-de-cheiro). *Rev Bras Plantas Med*. 2013;15(3):415-22.
- 7 Costa LLG. *Screening* fitoquímico e estudo biológico de *Synadenium grantii* Hook. f. (Euphorbiaceae) [dissertação]. Ponta Grossa (RS): Universidade Estadual de Ponta Grossa, Departamento de Ciências Farmacêuticas; 2011. 69 p.
- 8 Fão F, Zan RA, Brondani FMM, Ramos LJ, Meneguetti DUO. Análise do potencial mutagênico da seiva da casca de *Croton lechleri* (Müll. Arg), no estado de Rondônia, Amazônia Ocidental. *SaBios: Rev Saude e Biol*. 2012 jan-abr;7(1):91-8.
- 9 Munhoz ACM. Avaliação fitoquímica e da atividade antioxidante e antimicrobiana de cascas do caule de *Synadenium grantii* Hook. f. (Euphorbiaceae) [dissertação]. Ponta Grossa (RS): Universidade Estadual de Ponta Grossa, Departamento de Ciências Farmacêuticas; 2013. 86 p.
- 10 Bucker A, Carvalho W, Alves-Gomes JA. Avaliação da mutagênese e genotoxicidade em *Eigenmannia virescens* (Teleostei: Gymnotiformes) expostos ao benzeno. *Acta Amaz*. 2006;36(3):357-64.
- 11 Fachinetto JM, Bagatini MD, Durigon J, Silva ACF, Tedesco SB. Efeito anti-proliferativo das infusões de *Achyrocline satuireioides* DC (Asteraceae) sobre o ciclo celular de *Allium cepa*. *Rev Bras Farmacogn*. 2007 jan-mar;17(1):49-54.
- 12 Stange VS, Gomes TDUH, Andrade MA, Batitucci MC. Avaliação do efeito mutagênico do extrato hidroalcoólico bruto, por meio de bioensaios *in vivo* e prospecção fitoquímica de *Cecropia glaziovii* Sneth (embaúba), Cecropiaceae. *Rev Bras Farmacogn*. 2009 abr-jun;19(2B):637-42.
- 13 Belcavello L, Cunha MRH, Andrade MA, Batitucci MC. Citotoxicidade e danos ao DNA induzidos pelo extrato de *Zornia diphylla*, uma planta medicinal. *Nat On-line*. 2012;10(3):140-5.
- 14 Cuchiara CC, Borges CS, Bobrowski VL. Sistema teste de *Allium cepa* como bioindicador da citogenotoxicidade de curso d'água. *Tecnol Cien Agropec*. 2012 mar;6(1):33-8.
- 15 Dias NS, Silva TC, Barcelos Filho GP, Badreddine JF, Matozinho HHS, Resende MR, et al. Estudo dos efeitos mutagênicos e citotóxicos do confrei (*Symphytum officinale*) no ciclo celular de *Allium cepa*. *Rev Eletronica Farm*. 2013 jul;10(3):20-9.
- 16 Lucio Neto MP. Avaliação tóxica, citotóxica, genotóxica e mutagênica do composto 3-(2-cloro-6-fluorobenzil)-imidazolidina-2,4-diona em células eucarióticas [dissertação]. Teresina (PI): Universidade Federal do Piauí, Departamento de Farmácia; 2011. 130 p.
- 17 Guerra M, Souza MJ. Como observar cromossomos: um guia de técnicas em citogenética vegetal, animal e humana. Ribeirão Preto: FUNPEC; 2002. 131 p.
- 18 Pires NM; Souza IRP, Prates HT, Faria TCL, Pereira Filho IA, Magalhães PC. Efeito do extrato aquoso de leucena sobre o desenvolvimento, índice mitótico e atividade da peroxidase em plântulas de milho. *Rev Bras Fisiol Veg*. 2001;13(1):55-65.
- 19 Iganci JRV, Bobrowski VL, Heiden G, Stein VC, Rocha BHG. Efeito do extrato aquoso de diferentes espécies de boldo sobre a germinação e índice mitótico de *Allium cepa* L. *Arq Inst Biol*. 2006 jan-mar;73(1):79-82.
- 20 Conceição TS. Efeito antiproliferativo, mutagênico e antineoplásico de produtos comerciais da erva mate (*Ilex paraguariensis*) [dissertação]. Campo Grande (MS): Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Instituto de Ciências da Saúde; 2010. 72 p.
- 21 Chandra S, Gonzalez EM. Polyphenolic compounds, antioxidant capacity, and quinone reductase activity of an aqueous extract of *Ardisia compressa* in comparison to mate (*Ilex paraguariensis*) and green (*Camellia sinensis*) teas. *J Agric Food Chem*. 2004 Jun;52(11):3583-9.

- 22 Clayton BD, Stock YN. Farmacologia na prática de enfermagem. 15. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2012. 912 p.
- 23 Bueso F, Sosa I, Chun R, Pineda R. Phorbol esters seed content and distribution in Latin American provenances of *Jatropha curcas* L.: potential for biopesticide, food and feed. Springerplus. 2016 Apr;5:445.
- 24 Machado AA. Caracterização fitoquímica e avaliação da citotoxicidade de *Synadenium carinatum* Boiss (Euphorbiaceae) [dissertação]. Curitiba (PR): Universidade Federal do Paraná, Departamento de Farmácia; 2008. 78 p.
- 25 Amorim SL, Medeiros RMT, Riet-Correa F. Intoxicações por plantas cianogênicas no Brasil. Cienc Anim. 2006;16(1):17-26.
- 26 Bagatini MD, Silva ACF, Tedesco SB. Uso do sistema teste de *Allium cepa* como bioindicador de genotoxicidade de infusões de plantas medicinais. Rev Bras Farmacogn. 2007 jul-set;17(13): 444-7.

Recebido em / Received: 6/3/2017
Aceito em / Accepted: 3/12/2017

Como citar este artigo / How to cite this article:

Fernandes JFN, Silva BSS, Fontes RMS, Cândido WP, Malavasi NV. Avaliação do potencial citotóxico e mutagênico/genotóxico do látex de janaúba (*Synadenium grantii* Hook. f., Euphorbiaceae). Rev Pan-Amaz Saude. 2018 jan-mar;9(1):59-65. Doi: <http://dx.doi.org/10.5123/S2176-62232018000100008>