

Efeitos mutagênicos e citotóxicos do óleo essencial de *Lantana camara* usando Teste do Micronúcleo em medula óssea de camundongos

Mutagenic and cytotoxic effects of Lantana camara essential oil using the micronucleus test in the bone Marrow of Mice

Aline Carneiro Gomes Figueira^{1,4}, Maria Alice Montes de Sousa^{2,4}, Lucas Rodrigues Sampaio^{1,4}
Hiago Vieira de Jesus^{3,4}, Ana Paula Vilela Machado Maia^{2,4}, Susy Ricardo Lemes^{4,5*}
João Antonio Xavier Manso^{5,8}, Calebe Bertolino Marins de Campos^{6,8}, Lucas Henrique Nascimento Silva Rodrigues^{6,8},
Jakeline Soares Fortes^{7,8}, Sabrina Sara Moreira Duarte^{7,8}, Daniel Ferreira de Sousa^{7,8}, Cláudio Carlos da Silva^{1,8},
Paulo Roberto de Melo Reis^{1,3,4}

- 1 Programa de Pós-Graduação em Genética, Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Área IV, Campus I. Rua 235, n. 40 – Setor Universitário. CEP 74605-010970 – Goiânia - GO.
- 2 Programa de Pós-Graduação em Ciências Ambientais e Saúde, Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Área V, Campus I. Rua 232, n. 128, 3º andar – Setor Universitário. CEP 74605-140970 – Goiânia - GO.
- 3 Curso de Biomedicina, Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas, Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Área IV, Campus I. Av. Universitária, n. 1.440 – Setor Universitário. CEP 74605-010970 – Goiânia - GO.
- 4 Laboratório de Estudos Experimentais e Biotecnológicos, Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Área V, Campus I. Rua 232, n. 128, 3º andar, Sala 5 – Setor Universitário. CEP 74605-140970 – Goiânia - GO.
- 5 Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia e Biodiversidade, Universidade Federal de Goiás. Campus Samambaia. Avenida Esperança s/n – Setor Itatiaia. CEP 74001-970 – Goiânia - GO.
- 6 Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, Instituto de Ciências Biológicas IV, Universidade Federal de Goiás, Campus Samambaia. Avenida Esperança s/n – Setor Itatiaia. CEP 74690-900970 – Goiânia - GO.
- 7 Curso de Biologia, Escola de Ciências Agrárias e Biológicas, Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Campus II. Avenida Engler, s/n – Jardim Mariliza. CEP 74885-460970 – Goiânia - GO.
- 8 Núcleo de Pesquisas Replicon, Escola de Ciências Agrárias e Biológicas, Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Área IV, Campus I. Rua 235, n. 40 – Setor Universitário. CEP 74605-010970 – Goiânia - GO.

Resumo: este estudo objetivou avaliar as atividades mutagênicas e antimutagênicas, citotóxicas e anticitotóxicas do óleo essencial de *Lantana camara* através do teste do micronúcleo em medula óssea de camundongos. Foram utilizados 40 camundongos divididos em 8 grupos de 5 animais cada. Para a avaliação da mutagenicidade os camundongos receberam doses intraperitoneais de 300 mg/kg, 600 mg/kg e 1200 mg/kg do óleo essencial de *Lantana camara*. Para a avaliação da antimutagenicidade e anticitotoxicidade os animais receberam as mesmas doses do óleo essencial concomitantemente com doxorrubicina 2 mg/kg (controle positivo). O óleo de soja foi usado como controle negativo. A avaliação das atividades mutagênicas e antimutagênicas foi feita através da determinação da frequência de eritrócitos policromáticos micronucleados (EPCMN), enquanto que a avaliação das atividades citotóxicas e anticitotóxica ocorreu pela razão de eritrócitos policromáticos (ENC)/eritrócitos normocromáticos (ENC). Os resultados mostraram que na avaliação das atividades mutagênicas e citotóxicas, apenas as doses de 600 mg/kg e 1200 mg/kg apresentaram diferenças significativas em relação ao controle negativo. Nenhuma das três doses do óleo essencial administradas juntamente com doxorrubicina apresentou diferença significativa quando comparadas ao controle positivo. Concluiu-se que o óleo essencial de *Lantana camara* apresentou atividades mutagênicas e citotóxicas apenas nas doses de 600 mg/kg e 1200 mg/kg, porém nenhuma das doses testadas apresentou atividades antimutagênicas e anticitotóxicas.

Palavras-chave: Mutagenicidade. Citotoxicidade. *Lantana camara*.

Abstract: this study aimed at assessing the mutagenic, antimutagenic, cytotoxic and anticytotoxic activity of *Lantana camara* essential oil using the micronucleus test in the bone marrow of mice. A total of 40 mice divided into 8 groups of 5 animals each were used. To assess mutagenicity, the mice received intraperitoneal doses of 300 mg/kg, 600 mg/kg and 1200 mg/kg of *Lantana camara* essential oil. To evaluate antimutagenicity and anticytotoxicity, the animals were

DOI 10.18224/evs.v46i1.6520

Autor correspondente: susynzr@gmail.com



Este artigo está licenciado com uma Licença Creative Commons. Atribuição Sem Derivações 4.0 CC BY-NC-ND.

administered the same doses of essential oil concomitantly with doxorubicin 2 mg/kg (positive control). Soybean oil was used as negative control. Mutagenic and antimutagenic activities were assessed by determining the frequency of micronucleated polychromatic erythrocytes (MPEs), whereas cytotoxic and anticytotoxic activity assessment used the polychromatic erythrocyte/normochromatic erythrocyte (EPC/ENC) ratio. Mutagenic and cytotoxic assessment showed that only doses of 600 mg/kg and 1200 mg/kg exhibited significant differences compared to the negative control. None of the three doses of essential oil administered with doxorubicin displayed a significant difference when compared to the positive control. It was concluded that *Lantana camara* essential oil showed mutagenic and cytotoxic activity only at doses of 600 mg/kg and 1200 mg/kg, but none of the doses tested demonstrated antimutagenic and anticytotoxic activity.

Keywords: Mutagenicity. Cytotoxicity. *Lantana camara*.

Introdução

Desde as primeiras civilizações, o ser humano tem utilizado as plantas para fins terapêuticos, sendo por inúmeras vezes empregadas na prevenção, tratamento e cura de enfermidades¹⁻⁴. O uso dos vegetais na medicina popular se deve em especial à diversidade de princípios ativos presentes em sua composição, despertando assim o interesse em novas pesquisas e fomentando a busca por novos fármacos⁵⁻⁹.

Apesar de serem utilizadas a vários anos na medicina popular, ainda existe a crença de que o uso de preparações feitas a partir das plantas medicinais são inócuas, o que não é verdade, pois as plantas podem produzir substâncias nocivas à saúde humana, que ao interagirem com o material genético, podem causar efeitos citotóxicos, genotóxicos e/ou mutagênicos como morte celular, células micronucleadas, mutações e aberrações genéticas, entre outros¹⁰⁻¹².

Algumas espécies de plantas medicinais que apresentam propriedades citotóxicas, genotóxicas e/ou mutagênicas são a *Synadenium umbellatum*, *Hypericum adenotrichum*, *Bauhinia platypetala*, *Plectranthus barbatus*¹³⁻¹⁶. Devido à diversidade de compostos ativos existentes nas plantas, é necessário que novas pesquisas sejam conduzidas a fim de elucidar as diferentes propriedades terapêuticas, bem como avaliar também possíveis atividades citotóxicas e mutagênicas, promovendo assim a busca por novos fármacos de origem vegetal, além de assegurar a qualidade, eficácia e segurança no uso desta terapia^{13,17}.

Devido ao fato de muitos compostos poderem possuir tanto propriedades terapêuticas quanto tóxicas, é importante que durante as fases iniciais do desenvolvimento de novas moléculas farmacológicas sejam realizados testes de mutagenicidade a fim de avaliar o potencial mutagênico/antimutagênico e citotóxico/anticitotóxico da molécula em estudo, visando assim a obtenção de

terapias mais seguras e eficazes^{13, 18-21}. Atualmente existem várias metodologias que podem ser utilizados para a avaliação da segurança de novos fármacos, sendo que uma das mais exigidas e adotadas pelas agências regulatórias é o ensaio do micronúcleo^{13,22}.

Descrito e desenvolvido primeiramente por Heddle e Schmidt por volta de 1970, o ensaio do micronúcleo é um dos testes de mutagenicidade mais utilizados para avaliar se um agente pode ou não causar lesões celulares e/ou genéticas (danos citogenéticos) em um indivíduo, podendo ser usado também na detecção de possíveis agentes antimutagênicos e/ou anticitotóxicos²³⁻²⁵. Esse teste é amplamente empregado para avaliar se uma substância leva ou não à formação micronúcleos, geralmente provenientes de fragmentos cromossômicos (causados por substâncias clastogênicas), ou provenientes de disfunções no aparato mitótico (induzidas por substâncias aneugênicas), que levaram a uma má-segregação cromossômica, fazendo assim com que cromossomos inteiros e/ou cromátides não fossem incluídos no núcleo filho formado durante a mitose²⁶⁻²⁸.

Conhecidos na hematologia como “corpúsculos de Howell-Jolly”, os micronúcleos são pequenos corpúsculos cromatídicos resultantes de cromossomos que sofreram danos causados por agentes clastogênicos ou aneugênicos, podendo ainda ser formados espontaneamente como por exemplo em linfócitos humanos^{22,26}. Possuem diâmetro variando de 1/16 a 1/3 em relação ao núcleo principal, apresentam cor e textura semelhantes ao núcleo principal²⁷. Podem ser encontrados em diferentes tipos celulares como linfócitos humanos, eritrócitos da medula óssea de roedores, células epiteliais esfoliadas, sendo que sua contagem pode ser feita em cultura de células, pássaros, plantas e mamíferos^{27,28,29,30}.

A avaliação da frequência de eritrócitos policromáticos micronucleados (EPCMN) obtidos a partir da

medula óssea de camundongos é um dos testes mais utilizados para avaliar a mutagenicidade/antimutagenicidade de uma substância, sendo que a detecção de uma alta frequência de EPCMN indica a ocorrência de efeitos mutagênicos^{12,22}. Além disso o ensaio do micronúcleo em medula óssea de camundongos também permite a avaliação da citotoxicidade/anticitotoxicidade de uma substância através da razão entre eritrócitos policromáticos (EPC) e eritrócitos normocromáticos (ENC), sendo que uma diminuição desta razão indica efeitos citotóxicos^{31,32}.

A *Lantana camara* é uma planta pertencente à família Verbenaceae, popularmente conhecida como “Cambará”, trata-se de uma espécie que apresenta muitas propriedades terapêuticas, é popularmente utilizada em diversas partes do mundo. Nativa das regiões da América Central, este vegetal apresenta uma ampla distribuição geográfica, podendo ser encontrado em diversos locais do mundo, principalmente em regiões tropicais e subtropicais³³⁻⁴⁰.

Dentre as propriedades biológicas apresentadas pela *Lantana camara* se destacam: antifúngica, antimicrobiana, antiparasitária, antitussígena, cardioprotetora, anti-hiperglicêmica, anti-hipertensiva, antimutagênica, antineoplásica, antitumoral, antiproliferativa, citotóxica, antioxidante, antipirética, antiulcerogênica, anti-inflamatória, analgésica, cicatrizante, entre outras^{41,47}.

A diversidade de atividades biológicas apresentadas pela *Lantana camara* se deve às diferentes substâncias ativas presentes em sua composição fitoquímica. Dados da literatura apontam que principais classes de compostos presente nesta espécie são monoterpenos, sesquiterpenos e hidrocarbonetos alifáticos. O óleo essencial da *Lantana camara* possui diversos constituintes, onde os mais abundantes são a davanona, β -cariofileno, α -curcumeno, sabineno, linalool, α -humuleno, β -bisaboleno, γ -cadineno, 1,8-cineol, biciclogermacreno e óxido de cariofileno^{38, 43, 48-50}.

Apesar das muitas atividades biológicas encontradas na *Lantana camara*, ainda existem poucas informações sobre a mutagenicidade e citotoxicidade do óleo essencial desta planta. Diante disto, esta pesquisa objetivou avaliar as atividades mutagênicas/antimutagênicas e citotóxicas/anticitotóxicas do óleo essencial de *Lantana camara* através do teste do micronúcleo em medula óssea de camundongos.

Material e Métodos

Este estudo teve a aprovação da Comissão de Ética em Uso de Animais (CEUA) da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, sob o Protocolo 9217091215, em 19 de Março de 2017. Foram adquiridos dois frascos do óleo essencial das folhas de *Lantana camara* da distribuidora Laszlo Aromaterapia Ltda, lote 002322 com validade em novembro de 2018, sendo armazenados de acordo com as orientações do fabricante (Argila Ind. e Com. de Cosméticos Ltda). Cada frasco de óleo essencial contém 10,1 ml, 100% puro e natural. O óleo essencial foi extraído a partir das folhas da planta através do método de arraste à vapor. A diluição do óleo essencial de *Lantana camara* ocorreu em concentrações compatíveis com as doses de 300, 600 e 1200 mg/kg de peso corpóreo.

A avaliação das atividades mutagênicas e antimutagênicas, citotóxicas e anticitotóxicas ocorreu pelo do teste do micronúcleo em medula óssea hematopoiética de camundongos. Como controle negativo foi utilizado o óleo de soja (Óleo de soja Liza®, lote 05 R, validade em novembro de 2016), a doxorrubicina na dose de 2,0 mg/kg (Oncodox® lote 140294, validade em julho de 2017) foi usada como controle positivo.

Foram utilizados 40 camundongos heterogênicos, saudáveis, da espécie *Mus musculus* “out bread” linhagem Swiss Webster, com peso corpóreo entre 30 e 40 gramas e faixa etária entre 45 e 60 dias, fornecidos pelo Biotério da Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

Os camundongos foram divididos em 8 grupos de 5 animais cada, sendo alojados em caixas tipo gaiola de polipropileno de dimensões 30x20x13 cm. As caixas foram forradas com maravalha. Os animais foram alocados em laboratório à uma temperatura de 24±2°C e umidade do ar de 55±5%, com ciclo de luz natural (12 horas de claro/escuro), sendo nutridos com ração (Algomix®) e água *ad libitum*.

Para a avaliação da mutagenicidade e citotoxicidade foram usados 3 grupos de 5 animais cada, sendo que, cada grupo recebeu injeções intraperitoneais, i.p., do óleo essencial de *Lantana camara* nas doses de 300, 600 e 1200 mg/kg. O grupo controle negativo foi tratado, via i.p., com óleo de soja.

Para a avaliação da antimutagenicidade e anticitotoxicidade foram usados 3 grupos de 5 animais cada,

sendo que, cada grupo recebeu injeções, via i. p., do óleo essencial de *Lantana camara* nas doses de 300, 600 e 1200 mg/kg concomitantemente com doxorrubicina na dose de 2 mg/kg. O grupo controle positivo foi tratado com injeções i.p. de 2 mg/kg de doxorrubicina.

Após 24 horas de tratamento, os animais foram anestesiados com Tiopental na dose 30 mg/kg e em seguida eutanasiados por deslocamento cervical. Os fêmures foram retirados, as epífises femorais removidas e a medula óssea lavada com 1 mL de soro fetal bovino. Posteriormente, a medula óssea foi centrifugada a 1000 rpm por 5 minutos e procedeu-se confecção dos esfregaços em lâminas, os quais depois de secos à temperatura ambiente, foram fixados em metanol absoluto por 5 minutos e corados por corante Panótico Rápido (Laboreclin®).

A quantificação da frequência de eritrócitos policromáticos micronucleados (EPCMN) foi realizada pela análise de duas lâminas por camundongo. As lâminas foram visualizadas em objetivas de imersão (aumento de 100x) utilizando-se para isto um microscópio óptico Nikon Eclipse E200. Na avaliação da mutagenicidade e antimutagenicidade foi determinada a frequência de EPCMN analisando-se 2000 eritrócitos policromáticos (EPCs) por lâmina. Para a avaliação da citotoxicidade e anticitotoxicidade foi determinada

a razão EPC/ENC contando-se simultaneamente 2000 eritrócitos normocromáticos (ENCs). O teste do micronúcleo foi realizado determinando-se a frequência de EPCMN e a razão EPC/ENC segundo o método de Schmid⁵¹.

A análise estatística foi realizada através do software *BioEstat versão 5.3* calculando-se a média e desvio padrão de cada tratamento. Na avaliação das atividades mutagênicas e antimutagênicas, citotóxicas e anticitotóxicas, os dados foram analisados pela análise de variância ANOVA (um critério) – teste Tukey^{14,23}. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados significativamente diferentes, com intervalo de confiança de 95%.

Resultados

Na avaliação das atividades mutagênicas e citotóxicas do óleo essencial de *Lantana camara*, observa-se que a frequência de EPCMN e a razão EPC/ENC das doses 600 mg/kg e 1200 mg/kg foram significativamente diferentes quando comparadas ao controle negativo. Já a dose de 300 mg/kg não se mostrou significativamente diferente em relação ao controle negativo. A frequência de EPCMN e a razão EPC/ENC da avaliação das atividades mutagênicas e citotóxicas são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Frequência de EPCMN e relação entre EPC/ENC após 24 horas do tratamento em diferentes doses com óleo essencial de *Lantana camara* e substâncias controles.

Doses do óleo essencial de <i>Lantana camara</i> (mg/kg peso corporal)	Número animais	Eritrócitos policromáticos micronucleados (EPCMN)				
		de	Dados Individuais	MN/2000 Média ± DP	EPC	Relação EPC/ENC Média ± DP
300	5		2-4-2-4-2		2,8 ± 1,10 ^a	0,85 ± 0,09 ^c
600	5		5-6-6-7-8		6,4 ± 1,14 ^b	0,78 ± 0,08 ^d
1200	5		13-14-11-12-11		12,2 ± 1,30 ^b	0,64 ± 0,06 ^d
Óleo de soja (controle negativo)*	5		3-1-2-1-2		2,2 ± 0,84 ^a	0,96 ± 0,12 ^c
Doxorrubicina (controle positivo)**	5		20-17-18-25-14		18,8 ± 4,09	0,50 ± 0,10

Legenda: ANOVA – teste Tukey. Letras iguais não possuem diferença significativa ($p > 0,05$) quando comparados ao controle negativo (óleo de soja); Letras diferentes possuem diferença significativa ($p < 0,05$) quando comparados ao controle negativo (óleo de soja). *Controle negativo: óleo de soja; **Controle positivo: doxorrubicina (2 mg/kg peso corporal).

Na avaliação da mutagenicidade e citotoxicidade as frequências de EPCMN e a razão EPC/ENC foram comparadas com o controle negativo. Na avaliação antimutagenicidade e anticitotoxicidade as frequências de EPCMN e a razão EPC/ENC foram comparadas com o controle positivo.

Na avaliação das atividades antimutagênicas e anticitotóxicas, observa-se que nenhuma das dosagens

do óleo essencial administradas concomitantemente com doxorubicina apresentaram diferenças significativas na frequência de EPCMN e na razão EPC/ENC quando comparadas comparadas ao controle positivo. A frequência de EPCMN e a razão EPC/ENC da avaliação das atividades antimutagênicas e anticitotóxicas são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2. Frequência de EPCMN e relação entre EPC/ENC após 24 horas de tratamento simultâneo de diferentes doses do óleo essencial de *Lantana camara* com o controle positivo.

Doses do óleo essencial de <i>Lantana camara</i> (mg/kg peso corporal) administradas concomitantemente com Doxorubicina (mg/kg peso corporal)	Número de animais	Eritrócitos policromáticos micronucleados (EPCMN)		
		Dados Individuais MN/2000 EPC	MN/2000 EPC Média ± DP	Relação EPC/ENC Média ± DP
300 + Doxo	5	20-11-16-10-18	15,0 ± 4,36 ^a	0,51 ± 0,11 ^e
600 + Doxo	5	13-15-23-14-17	16,4 ± 3,97 ^a	0,46 ± 0,08 ^e
1200 + Doxo	5	9-17-15-11-13	13,0 ± 3,16 ^a	0,57 ± 0,10 ^e
Óleo de soja (controle negativo)*	5	3-1-2-1-2	2,2 ± 0,84	0,96 ± 0,12
Doxorubicina (controle positivo)**	5	20-17-18-25-14	18,8 ± 4,09 ^a	0,50 ± 0,10 ^e

Legenda: ANOVA– teste Tukey. Letras iguais não possuem diferença significativa ($p > 0,05$) quando comparados ao controle positivo (doxorubicina 2 mg/kg); *Controle negativo: óleo de soja; **Controle positivo: doxorubicina (2 mg/kg peso corporal).

Discussão

A detecção das atividades mutagênicas e citotóxicas do óleo essencial de *Lantana camara* estão de acordo com outros estudos que, também encontraram atividades mutagênicas e citotóxicas, porém, em outros organismos como células MRC-5 (fibroblastos pulmonares normais de humano), células V79 (fibroblastos pulmonares de hamster chinês) e em *Artemia salina*^{44,52}.

Apesar disso, os resultados desta pesquisa divergem dos resultados de outros estudos, que por sua vez encontraram atividades antimutagênicas em alguns compostos presentes no extrato clorofórmico da *Lantana camara*⁴¹.

Acredita-se que os efeitos tóxicos apresentados pelo óleo essencial de *Lantana camara* possam ser

causados por compostos terpênicos presente em sua composição como, por exemplo, os monoterpenos e sesquiterpenos. Alguns relatos apontam que a *Lantana camara* apresenta substâncias hepatotóxicas como os lantadenos (triterpenoides pentacíclicos) que, por sua vez, podem causar efeitos tóxicos tanto no homem quanto em animais ruminantes e não ruminantes^{42,53-56}.

É importante destacar também que alguns sesquiterpenos atuam através de proteínas que podem levar à formação de espécies reativas de oxigênio (ROS – espécies reativas de oxigênio)^{57,58}. Porém, não existem indícios de que danos genéticos causados por sesquiterpenos sejam resultado de uma interação direta com a molécula de ácido desoxirribonucleico (DNA), mas sugere-se um mecanismo apoptótico, como é o caso de muitas substâncias utilizadas no tratamento de neoplasias^{43,53-56,59}.

Diante dos resultados obtidos neste estudo, concluiu-se que o óleo essencial de *Lantana camara* apresentou nas condições testadas atividade mutagênica apenas nas doses de 600 mg/kg e 1200 mg/kg. Não foram observadas atividades antimutagênicas e anticitotóxicas em nenhuma das doses testadas.

Agradecimentos

Aline Carneiro Gomes Figueira agradece à FAPEG – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás pela concessão da bolsa de mestrado através da chamada pública nº 03/2016.

Referências

1. FOGLIO, M. A., SOUSA, I. M. O., & RODRIGUES, R. A. F. 2006. Plantas medicinais como fonte de recursos terapêuticos: um modelo multidisciplinar. *MultiCiência: Construindo a História dos Produtos Naturais*, 7:1-8.
2. LUZ, A. C., PRETTI, I. R., DUTRA, J. C. V., & BATITUCCI, M. C. P. 2012. Avaliação do potencial citotóxico e genotóxico de *Plantago major* L. em sistemas teste *in vivo*. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, 14(4): 635-642.
3. SILVA, M. N. 2013. *Da terra para o coração: a utilização de plantas medicinais em distúrbios cardíacos*. 35 f. Trabalho de Conclusão de Curso, Universidade Estadual da Paraíba. 35 p.
4. SILVA, V. A., GONÇALVES, G. F., PEREIRA, M. S. V., GOMES, I. F., FREITAS, A. F. R., DINIZ, M. F. F. M., & PESSÔA, H. L. F. 2013. Assessment of mutagenic, antimutagenic and genotoxicity effects of *Mimosa tenuiflora*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 23(2): 329-334.
5. ALVES, H. de M. 2001. A diversidade química das plantas como fonte de fitofármacos. *Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola*, 3: 11-15.
6. ALENCAR, M. V. O. B., SILVA, M. B. S., PAZ, M. F. C. J., MORAES, G. P., NUNES, A. T., & CAVALCANTE, A. A. C. 2013. Genotoxicidade e nefrotoxicidade da *Morinda citrifolia* em estudos pré-clínicos: riscos à saúde pública. *Revista Interdisciplinar*, 6(1): 1-8.
7. SILVA, S. 2014. *Conhecimento e uso de plantas medicinais em uma comunidade rural no município de Cuitagi, Paraíba, Nordeste, Brasil*. Trabalho de Conclusão de Curso, Universidade Estadual da Paraíba. 64 p.
8. VARANDA, E. A. 2006. Atividade mutagênica de plantas medicinais. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 27(1): 1-7.
9. ZANUTTO, F. B. 2013. *Estudo químico e atividades mutagênica e antiradicalar de Paepalanthus Chiquitensis Herzog (Eriocaulaceae)*. Dissertação de Mestrado, Universidade Estadual Paulista. 75p.
10. CAMPOS, S. C., SILVA, C.G., CAMPANA, P.R.V., & ALMEIDA, V.L. 2016. Toxicidade de espécies vegetais. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, 18(1): 373-382.
11. CASTRO, D. B., SANTOS, S. C., & CHEN, L. 2004. Atividades mutagênica e citotóxica do extrato de *Cochlospermum regium* Mart. (algodãozinho-do-campo) em camundongos. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, 6(3): 5-19.
12. SPONCHIADO, G., ADAM, M. L., MELLO-SAMPAYO, C., CABRINI, D. A., CORRER, C. J., & OTUKI, M. F. 2016. Quantitative genotoxicity assays for analysis of medicinal plants: a systematic review. *Journal of Ethnopharmacology*, 178: 289-296.
13. BEZERRA, C. M., DINELLY, C. M. N., & OLIVEIRA, M. A. S. 2016. Avaliação da toxicidade, citotoxicidade e genotoxicidade do infuso de malva-santa *Plectranthus barbatus* (Lamiaceae) sobre o ciclo celular de *Allium cepa*. *Electronic Journal of Pharmacy*, 13(3): 220-228.
14. MELO-REIS, P. R., BEZERRA, L. S., CANHÊTE, R. F., & CHEN-CHEN, L. 2011. Assessment of the mutagenic and antimutagenic activity of *Synadenium umbellatum* Pax latex by micronucleus test in mice. *Brazilian Journal of Biology* 71(1): 169-174, 2011.
15. SANTOS, F. J. B., MOURA, D. J., PÉRES, V. F., SPEROTTO, A. R., CARAMÃO, E. B., CAVALCANTE, A. A. C. M., & SAFFI, J. 2012. Genotoxic and mutagenic properties of *Bauhinia platyptala* extract, a traditional Brazilian medicinal plant. *Journal of Ethnopharmacology*, 144(3): 474-482.

16. SARIMAHMUT, M., BALIKCI, N., CELIKLER, S., ARI, F., ULUKAYA, E., GULERYUZ, G., & OZEL, M. Z. 2016. Evaluation of genotoxic and apoptotic potential of *Hypericum adenotrichum* Spach. *in vitro*. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 74: 137-146.
17. SERPELONI, J. M., BISARRO, M. R., RODRIGUES, J., CAMPANER, L. S., VILEGAS, W., VARANDA, E. A., DOKKEDAL, AL. L., & CÓLUS, I. M. 2008. *In vivo* assessment of DNA damage and protective effects of extracts from *Miconia* species using the comet assay and micronucleus test. *Mutagenesis*, 23960: 501-507.
18. BORIOLLO, M. F. G., RESENDE, M. R., da SILVA, T. A., PÚBLIO, J. Y., SOUZA, L. S., DIAS, C. T. dos S., & FIORINI, J. E. 2014. Evaluation of the mutagenicity and antimutagenicity of *Ziziphus joazeiro* Mart. bark in the micronucleus assay. *Genetics and Molecular Biology*, 37(2): 428-438.
19. FLORES, M.; & YAMAGUCHI, M. U. 2008. Teste do micronúcleo: uma triagem para avaliação genotóxica. *Revista Saúde e Pesquisa*, 1(3): 337-340.
20. MENDONÇA, E. D., da SILVA, J., dos SANTOS, M. S., CARVALHO, P., PAPKE, D. K., ORTMANN, C. F., PICADA, J. N., REGINATTO, F. H., & de BARROS, F. F. A. 2016. Genotoxic, mutagenic and antigenotoxic effects of *Cecropia pachystachya* Trécul aqueous extract using *in vivo* and *in vitro* assays. *Journal of Ethnopharmacology*, 193:214-220.
21. RECIO, L., HOBBS, C., CASPARAY, W., & WITT, K. L. 2010. Dose-response assessment of four genotoxic chemicals in a combined mouse and rat micronucleus (MN) and comet assay protocol. *The Journal of Toxicological Sciences*, 35(2): 149-162.
22. ARALDI, R. P., MELO, T. C., MENDES, T. B., SÁ-JÚNIOR, P. L., NOZIMA, B. H., ITO, E. T., CARVALHO, R. F., SOUZA, E. B., & CASSIA, S. R. 2015. Using the comet and micronucleus assays for genotoxicity studies: a review. *Bio-medicine & Pharmacotherapy*, 72: 74-82.
23. CARNEIRO, C. C., COSTA SANTOS, S., SOUZA LINO, Jr., BARA, M. T., CHAIBUB, B. A., MELO REIS, P. R., CHAVES, D. A., SILVA, A. J., SILVA, L. S., MELO E SILVA, D., & CHEN-CHEN, L. 2016. Chemopreventive effect and angiogenic activity of punicalagin isolated from leaves of *Lafoensia pacari* A. St.-Hil. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 310: 1-8.
24. HAYASHI, M. 2016. The micronucleus test-most widely used *in vivo* genotoxicity test. *Genes and Environment*, 38(18): 1-6.
25. HINTZSCHE, H., HEMMAN, U., POTH, A., UTESCH, D., LOTT, J., & STOPPER, H. 2017. Fate of micronuclei and micronucleated cells. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 771: 85-98.
26. SILVA, C. R., BORGES, F. F. V., BERNARDES, A., PEREZ, C. N., SILVA, D. M., & CHEN-CHEN, L. 2015. Genotoxic, cytotoxic, antigenotoxic, and anticytotoxic effects of sulfonamide chalcone using the ames test and the mouse bone marrow micronucleus test. *PLoS One*, 10(9): 1-11.
27. SAMANTA, S., & DEY, P. 2012. Micronucleus and its applications. *Diagnostic Cytopathology*, 40(1): 84-90.
28. SERPELONI, J. M., GROTTTO, D., AISSA, A. F., MERCADANTE, A. Z., BIACHI, M.L., & ANTUNES, L. M. 2011. An evaluation, using the comet assay and the micronucleus test, of the antigenotoxic effects of chlorophyll b in mice. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 725 (1-2): 50-56.
29. BAESSE, C. Q., TOLENTINO, V. C. M., SILVA, A. M., SILVA, A. A., FERREIRA, G. A., PANIAGO, P. M., NEPOMUCENO, J. C., & MELO, C. 2015. Micronucleus as biomarker of genotoxicity in birds from Brazilian cerrado. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 115: 223-228.
30. BHATIA, A., & KUMAR, Y. 2013. Cancer cell micronucleus: an update on clinical and diagnostic applications. *APMIS: Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica*, 121(7): 569-581.
31. MAISTRO, E. L. 2014. The *in vivo* rodent micronucleus test. In: Sierra, L. M., & Gaivão I. *Genotoxicity and DNA Repair. Methods in Pharmacology and Toxicology*. pp. 103-113. Springer Nature, New York. 486p.
32. VIEIRA, P. M., SANTOS, S. C., & CHEN-CHEN, L. 2010. Assessment of mutagenicity and cytotoxicity of *Solanum paniculatum* L. extracts using *in vivo* micronucleus test in mice. *Brazilian Journal of Biology*, 70(3): 601-606.
33. DASH, S. S., BAG, B. G., & HOTA, P. 2015. *Lantana camara* Linn leaf extract mediated green synthesis of gold nanoparticles and study of its catalytic activity. *Applied Nanoscience*, 5(3): 343-350.
34. GARCIA, A. F., ZANOLI, J. C. C., & MINGATTO, F. E. 2009. *Lantana* e câncer: uma revisão sistemática. IN: V Simpósio de Ciências e VI Encontro de Zootecnia da UNESP, Dracena - SP, 2009. Disponível em: <<http://www.dracena.unesp.br/Home/Eventos/SICUD2009/0442009.pdf>>. Acesso em: 10 set. 2017.

35. GHISALBERTI, E. L. 2000. *Lantana camara* L. (Verbenaceae). *Fitoterapia*, 71(5): 467-486.
36. HIASA, G. R. O. 2013. *Caracterização farmacognóstica das variedades de Lantana camara* L. Trabalho de Conclusão de Curso, Faculdade de Pindamonhangaba. 30 p.
37. KALITA, S., KUMAR, G., KARTHIK, L., VENKATA, K., & RAO, B. 2012. A review on medicinal properties of *Lantana camara* Linn. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 5(6): 711-715.
38. KHAN, M., MAHMOOD, A., & ALKHATHLAN, H. Z. 2016. Characterization of leaves and flowers volatile constituents of *Lantana camara* growing in central region of Saudi Arabia. *Arabian Journal of Chemistry*, 9(6): 764-774.
39. LONARE, M. K., SHARMA, M., HAJARE, S. W., & BOREKAR, V. I. 2012. *Lantana camara*: overview on toxic to potent medicinal properties. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 3(9): 3031-3035.
40. PRIYANKA, N., & JOSHI, P. K. 2013. A review of *Lantana camara* studies in India. *International Journal of Scientific and Research Publications*, 3(10): 1-11.
41. BARRE, J. T., BOWDEN, B. F., COLL, J. C., de JESUS, J., De La Fuente, V. E., JANAIRO, G. C., & RAGASA, C. Y. 1997. A bioactive triterpene from *Lantana camara*. *Phytochemistry*, 45(2): 321-324.
42. BARROS, L. M., DUARTE, A. E., MORAIS-BRAGA, M. F., WACZUK, E. P., VEJA, C., LEITE, N. F., de MENEZES, I. R., COUTINHO, H. D., ROCHA, J. B., & KAMDEM, J. P. 2016. Chemical characterization and trypanocidal, leishmanicidal and cytotoxicity potential of *Lantana camara* L. (Verbenaceae) essential oil. *Molecules*, 21(2): 1-9.
43. COSTA, J. G. M., SOUZA, E. O., RODRIGUES, F. F. G., LIMA, S. G., & BRAZ-FILHO, R. 2009. Composição química e avaliação das atividades antibacteriana e de toxicidade dos óleos essenciais de *Lantana camara* L. e *Lantana* sp. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 19(3): 710-714.
44. MEDEIROS, L. B. P., ROCHA, M. S., LIMA, S. G., SOUSA-JÚNIOR, G. R., CITÓ, A. M. G. L., SILVA, D., LOPES, J. A. D., MOURA, D. J., SAFFI, J., MOBIN, M., & COSTA, J. G. M. 2012. Chemical constituents and evaluation of cytotoxic and antifungal activity of *Lantana camara* essential oils. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 22(6): 1259-1267.
45. OMOREGIE, E. H., ALIYUL, I. J., DORIS, E. U., GRACE, U., & IBRAHIM, W. M. 2015. Phytochemical screening chromatographic profiling and pharmacognostic analysis on leaves of *Lantana camara* Linn. *International Journal of Basic and Applied Sciences*, 4(4): 206-211.
46. SHARMA, C., AL KAABI, J. M., NURULAIN, S. M., GOVAL, S. N., KAMAL, M. A., & OJHA, S. 2016. Polypharmacological properties and therapeutic potential of β -caryophyllene: a dietary phytocannabinoid of pharmaceutical promise. *Current Pharmaceutical Design*, 22(21): 3237-3264.
47. SONIBARE, O. O., & EFFIONG, I. 2008. Antibacterial activity and cytotoxicity of essential oil of *Lantana camara* L. leaves from Nigeria. *African Journal of Biotechnology*, 7(15): 2618-2620.
48. NGASSOUM, M. B., YONKEU, S., JIROVETZ, L., BUCHBAUER, G., & SCHMAUS, G. 1999. Chemical composition of essential oils of *Lantana camara* leaves and flowers from Cameroon and Madagascar. *Flavour and Fragrance Journal*, 14(4): 245-250.
49. RANDRIANALJAONA, J. A., RAMANOELINA, P. A. R., RASOARAHONA, J. R. E., & GAYDOU, E. M. 2005. Seasonal and chemotype influences on the chemical composition of *Lantana camara* L. essential oils from Madagascar. *Analytica Chimica Acta*, 545(1): 46-52.
50. RANDRIANALJAONA, J. A., RAMANOELINA, P. A. R., RASOARAHONA, J. R. E., & GAYDOU, E. M. 2006. Chemical compositions of aerial part essential oils of *Lantana camara* L. chemotypes from Madagascar. *Journal of Essential Oil Research*, 18(4): 405-407.
51. SCHMID, W. 1975. The micronucleus test. *Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects*, 31(1): 9-15.
52. SATYAL, P., CROUCH, R. A., MONZOTE, L., COS, P., AWADH, A. N. A., ALHAI, M. A., SETZER, W. N. 2016. The chemical diversity of *Lantana camara*: analyses of essential oil samples from Cuba, Nepal, and Yemen. *Chemistry & Biodiversity*, 13(3): 336-342.
53. FERREIRA, A. R. A. 2014. Uso de óleos essenciais como agentes terapêuticos. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa. 73 p.

54. SANTOS, P. B. P. 2014. *Preparação e caracterização físico-química de complexos de inclusão de limoneno em α e β -ciclodextrina*. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Sergipe. 123 p.
55. SILVEIRA, S. M. 2012. *Avaliação da atividade antimicrobiana e antioxidante de extratos vegetais e óleos essenciais e aplicação do óleo essencial de louro (*L. nobilis*) como agente conservador natural em embutido cárneo fresco*. Tese de Doutorado, Universidade Federal de Santa Catarina. 215 p.
56. SUNDUFU, A. J., & SHOUSHAN, H. 2004. Chemical composition of the essential oils of *Lantana camara* L. occurring in south China. *Flavour and Fragrance Journal*, 19(3): 229-232.
57. AHMED, A. A., MAHMOUD, A. A., & EL-GAMAL, A. A. 1999. A xanthanolide diol and a dimeric xanthanolide from *Xanthium* species. *Planta Medica*, 65(5): 470-472.
58. BERRA, C. M., MENCK, C. F. M., & MASCIO, P. D. 2006. Estresse oxidativo, lesões no genoma e processos de sinalização no controle do ciclo celular. *Química Nova*, 29(6): 1340-1344.
59. RAMOS, A., RIVERO, R., VISOZO, A., PILOTO, J., & GARCÍA, A. 2002. Parthenin, a sesquiterpene lactone of *Parthenium hysterophorus* L. is a high toxicity clastogen. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 514(1): 19-27.