

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
CURSO DE ODONTOLOGIA

REBECA CÍCERA MENDES DE OLIVEIRA SILVA

AVALIAÇÃO DO POTENCIAL GENTÓXICO DOS EXTRATOS DE *Psidium guineense* SW (ARAÇÁ VERDADEIRO) EM CÉLULAS DA MUCOSA ORAL

PATOS-PB
2019

REBECA CÍCERA MENDES DE OLIVEIRA SILVA

AVALIAÇÃO DO POTENCIAL GENTÓXICO DOS EXTRATOS DE *Psidium guineense* SW (ARAÇÁ VERDADEIRO) EM CÉLULAS DA MUCOSA ORAL

Trabalho de Conclusão do Curso (TCC) apresentado à Coordenação do Curso de Odontologia da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Abrahão Alves de Oliveira Filho

PATOS-PB
2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO CSRT DA UFCG

S586a Silva, Rebeca Cícera Mendes de Oliveira
Avaliação do potencial gentóxico dos extratos de *Psidium guineense sw* (araçá verdadeiro) em células da mucosa oral /
Rebeca Cícera Mendes de Oliveira Silva . – Patos, 2019.
34f.: il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Odontologia) – Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Saúde e Tecnologia Rural, 2019.

“Orientação: Prof. Dr. Abrahão Alves de Oliveira Filho”.

Referências.

1. Fitoterapia. 2. Genotoxicidade. 3. Odontologia. I. Título.

CDU

577.1:616.314

REBECA CÍCERA MENDES DE OLIVEIRA SILVA


AVALIAÇÃO DO POTENCIAL GENTÓXICO DOS EXTRATOS DE *Psidium guineense* SW (ARAÇÁ VERDADEIRO) EM CÉLULAS DA MUCOSA ORAL

Trabalho de Conclusão do Curso (TCC) apresentado à Coordenação do Curso de Odontologia da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Odontologia.

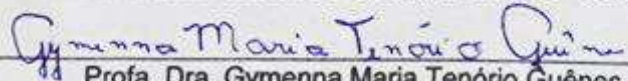
Orientador: Prof. Dr. Abrahão Alves de Oliveira Filho

Aprovado em 29/05/2019

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Abrahão Alves de Oliveira Filho – Orientador
Universidade Federal de Campina Grande – UFCG



Profa. Dra. Gymenna Maria Tenório Guênes
Universidade Federal de Campina Grande – UFCG



Profa. Dra. Maria Angélica Sátyro Gomes Alves
Universidade Federal de Campina Grande – UFCG

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar gostaria de agradecer a DEUS por estar comigo durante toda esta caminhada, por sempre cuidar de mim e mesmo em meio a qualquer luta que apareceu na minha vida sempre pude ver a presença dEle e o Seu amor por mim. Toda a força que ele me concedeu todos esses anos, mesmo eu não sendo merecedora de tamanha graça. Obrigada meu SENHOR, te amo meu PAI eterno, obrigada por cada alegria e cada momento que aos meus olhos eram difíceis, porque eu sei que em tudo o SENHOR sempre está comigo.

Agradeço aos meus pais Adevânio e Jailma por todo amor dedicado a mim e todo o esforço para me proporcionar o melhor que estava ao alcance deles durante toda minha vida. Obrigada por todo incentivo para que eu estudasse e pela liberdade que me concederam de escolher a profissão que foi da minha vontade. Não poderia deixar de agradecer por todo mimo, carinho, cada abraço e beijo, sou muito grata a DEUS por ter me concedido o enorme presente de ser filha de dois seres humanos tão maravilhosos. Que DEUS cuide de vocês sempre. Amo vocês!

Quero agradecer ao meu marido Caetano por ter entrado na minha vida enviado por DEUS, por todo o apoio que me deu durante esses anos que estamos unidos, obrigada por me incentivar a estudar e até por ficar “pegando no meu pé” para eu me esforçar mais. Obrigada por aguentar as noites tensas antes de provas e só rir e me abraçar quando eu estava tão estressada. Agradeço por todos os planos, sonhos e expectativas que compartilhamos, e por seu olhar tão orgulhoso quando diz: “minha mulher estuda Odonto na UFCG”. Te amo e que DEUS esteja sempre conosco.

Obrigada a toda minha família, avós, avôs, primos (as), tios (as), sou muito grata a DEUS pelas vidas de vocês, agradeço por todo amor, carinho e torcida para que eu estivesse concluindo essa graduação. Que DEUS os guie sempre e sou grata a Ele pela vida de cada um de vocês.

Também agradeço ao meu orientador Dr Abrahão Alves de Oliveira por ter me dado essa oportunidade de realizar pesquisa durante a graduação, obrigada por todo apoio e paciência durante essa caminhada, muito me orgulha fazer parte da LAFBIM, obrigada a todo grupo pela receptividade. E desejo que DEUS o preserve com esse coração tão humano e que se importa com o próximo, também abençoe sua família sempre.

Agradeço a todos os meus colegas e amigos que estão comigo desde o início do curso, como todos que surgiram ao longo dos anos, DEUS abençoe todos

vocês. O meu obrigada também á turma 2014.2 por me acolher e me fazer sentir bem nesse grupo de pessoas lindas, que DEUS traga sucesso a todos.

Agradeço aos professores e componentes da LADO, por esses dois anos de convivência e aprendizado, obrigado aos professores pela oportunidade, que DEUS os abençoe.

Obrigada às professoras Dra. Gymenna Maria e Dra. Maria Angélica Sátyro por aceitarem o convite de fazer parte desse momento especial na minha vida, pela disponibilidade em meio a correria do dia a dia. Que DEUS as abençoe, juntamente com suas famílias.

Por isso não tema, pois estou com você; não tenha medo, pois sou o seu Deus. Eu o fortalecerei e o ajudarei; Eu o segurarei com a minha mão direita vitoriosa.

Isaías 41:10

Obrigada SENHOR!

SILVA, R.C.M.O. **Avaliação do potencial genotóxico dos extratos de *Psidium guineense* sw (araçá verdadeiro) em células da mucosa oral.** Patos, Universidade Federal de Campina Grande – UFCG, 2019, 34p.

RESUMO

O estudo e fabricação de inovações terapêuticas de origem vegetal incluem diversas etapas. No decorrer dos estudos pré-clínicos, experimentos são realizados com o objetivo de determinar a segurança da utilização daquele composto que foi isolado da planta em seres humanos, então são efetuados testes para avaliar a toxicidade do produto, bem como se o mesmo possui a possibilidade de causar efeitos mutagênicos e carcinogênicos. A *Psidium guineense* Sw, que popularmente recebe vários nomes como “araçá verdadeiro”, “araçá do campo” e “goiabinha selvagem” pertence à família Myrtaceae e já apresentou vários efeitos biológicos publicados na literatura, no entanto, poucos são os estudos toxicológicos realizados com os seus extratos. Com base nisto, o objetivo deste estudo foi analisar o potencial genotóxico dos extratos da planta *Psidium guineense* SW, frente a células da cavidade oral. Com base nos resultados encontrados pode-se perceber que nenhum extrato testado apresentou altos índices de micronúcleo, binucleação, cariólise e cariorrexe nas células da mucosa oral em comparação com o controle positivo. Portanto, conclui-se que os extratos de *Psidium guineense* SW apresentam um baixo potencial genotóxico.

Palavras-chave: Fitoterapia, Genotoxicidade, Odontologia.

ABSTRACT

The study and manufacture of therapeutic innovations of plant origin include several steps. In the course of preclinical studies, experiments are performed to determine the safety of the use of that compound that has been isolated from the plant in humans, then tests are performed to evaluate the toxicity of the product, as well as whether it has the possibility cause mutagenic and carcinogenic effects. The *Psidium guinean Sw*, which is popularly called "true arachis", "araçá do campo" and "wild guava" belongs to the family Myrtaceae and has already presented several biological effects published in the literature, however, few toxicological studies are conducted with their extracts. Based on this, the objective of this study was to analyze the genotoxic potential of the extracts of the plant *Psidium guineense SW*, against cells of the oral cavity. Based on the results, it can be seen that no extract tested showed high micronucleus, binucleation, caryolysis and karyorrhexis levels in the oral mucosa cells in comparison to the positive control. Therefore, it is concluded that *Psidium guineense SW* extracts present a low genotoxic potential.

Key words: Phytotherapy, Genotoxicity, Dentistry.

LISTA DE FIGURAS:

Figura 1: Alterações Morfológicas Nucleares..... 18

LISTA DE TABELAS:

Tabela 1: Resultados do potencial genotóxico dos extratos de <i>P. guineense</i> Sw sobre células da mucosa oral.....	27
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

LISTA DE ABREVIATURAS:

CIM- Concentração Inibitória Mínima

CRO- Conselho Regional de Odontologia

EA- Extrato Acetato de Etila

EH- Extrato Hexânico

EM- Extrato Metanólico

P.- Psidium

PNPIC- Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares

Sumário

1. INTRODUÇÃO	11
2. REFERENCIAL TEÓRICO	13
2.1. FITOTERAPIA NA ODONTOLOGIA.....	13
2.2. FAMÍLIA MYRTACEAE – <i>PSIDIUM GUINEENSE</i> SW (ARAÇÁ VERDADEIRO)	14
2.3. TOXICIDADE DE PRODUTOS NATURAIS	15
2.4. GENOTOXICIDADE	17
3. REFERÊNCIAS	19
4. ARTIGO	22
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	32
6. ANEXOS	33

1. INTRODUÇÃO

O emprego de vegetais como base para elaboração de medicamentos terapêuticos está presente desde o princípio da história dos seres humanos, antigamente eram empregados por não haverem outras alternativas ou por razões religiosas, sendo passado ao longo dos anos saberes adquiridos sobre as plantas por várias gerações. (SOUZA, 2015). Mesmo em meio a evolução das drogas de origem sintética, os medicamentos advindos de plantas naturais são equivalentes a 25% das indicações terapêuticas por profissionais no mundo. Várias são as causas que motivam a procura por produtos naturais inovadores provenientes de plantas, como a dificuldade de grande parte da população de adquirirem medicamentos atuais, devido ao seu elevado custo. Outra motivação consiste na eficácia encontrada em algumas drogas contra o câncer. Contudo, a utilização incorreta desses medicamentos, devido ao falso pensamento pregado que produtos de origem natural não causam efeitos colaterais e podem ser utilizados indiscriminadamente, podem levar a população a desacreditar em sua eficácia (CARVALHO, 2006).

O estudo e fabricação de inovações terapêuticas de origem vegetal incluem diversas etapas, sendo iniciado pela busca de informações sobre a planta e um correto reconhecimento da mesma, estando relacionado a essa procura o conhecimento sobre os vegetais já utilizados na medicina popular e que demonstram princípios ativos já eficazes (CARVALHO, 2006). Além disso, essas etapas consistem em todo um sistema complexo, que dura um longo tempo e geralmente possuem um alto custo, sendo que se o conjunto desses processos obtiver sucesso nessas etapas, isso resultará em um notório aumento na qualidade de vida de várias comunidades pelo mundo (GUIDO; ANDRICOPULO; OLIVA, 2010; GUIDO et al., 2008). Após comprovado que o vegetal possui propriedades terapêuticas, são iniciados os experimentos *in vitro* com a planta para analisar suas peculiaridades biológicas e características importantes como a farmacocinética e farmacodinâmica em seres vivos, sendo essa segunda etapa faz parte dos estudos pré-clínicos, e ainda não envolve testes em seres humanos. Outra fase desses estudos consiste em proceder com os estudos clínicos em seres humanos, dividindo-se essa etapa em quatro fases: I, II, III e IV (NASCIUTTI, 2012).

No decorrer dos estudos pré-clínicos experimentos são realizados com o objetivo de determinar a segurança da utilização daquele composto que foi isolado da planta em seres humanos, então são efetuados testes para avaliar a toxicidade do produto, bem como se o mesmo possui a possibilidade de causar efeitos mutagênicos e carcinogênicos, também serão estudados se o composto possui alguma capacidade de interferir na fertilidade e reprodução do indivíduo (NASCIUTTI, 2012). Para a primeira comprovação sobre a segurança do uso do vegetal, podem ser realizados testes em células sanguíneas recolhidas de seres humanos, ou também células da cavidade oral, dependendo do propósito ou meio de ingestão do produto que se visa desenvolver. Esse período pré-clínico utiliza geralmente animais para fazer avaliações toxicológicas, sendo esse processo regulamentado pelas leis pertinentes. Durante a fase I dos estudos clínicos determina-se o grau de tolerância aceito pelo corpo humano e também qual será a dose diária que poderá ser consumida (NASCIUTTI, 2012). Existindo todos esses processos para que se consiga uma maior confiabilidade no emprego da futura nova forma terapêutica.

Em meio às verificações sobre o potencial tóxico de um composto, é de fundamental importância o estudo sobre os efeitos genotóxicos que o mesmo possa conter, pois este consiste na capacidade de um composto em lesar o material genético humano (DNA), sendo que quando constatado esse potencial, a substância não se torna inutilizável, devendo-se avaliar sua capacidade de induzir a mutação celular ou câncer (NAI et al., 2015). Esse estudo pode proceder através da verificação do aparecimento de Micronúcleo (MN) nas células exposta a um determinado agente. O MN é um núcleo adicional e separado do núcleo principal de uma célula, formado por cromossomos ou fragmento de cromossomos que não são incluídos no núcleo principal durante a mitose (RIEGER, 1968; SCHMID, 1975; RAMIREZ; SALDANHA, 2002). Essa alteração na estrutura do DNA ocorre devido a mudanças no arranjo sequencial dos cromossomos em consequência de causas externas (CARRAD, et al 2007).

Diante do exposto, torna-se importante realizar a análise do potencial genotóxico dos extratos da planta *Psidium (P.) guineense SW*, popularmente conhecido como Araçá Verdadeiro, frente a células da cavidade oral.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. FITOTERAPIA NA ODONTOLOGIA

O ser humano na busca para melhorar sua saúde, sempre fez uso de produtos terapêuticos de origem natural. Essa sabedoria foi tornando-se aperfeiçoada e engrandecida com o passar dos anos, iniciada dentro dos lares da população, ganhou maior ênfase com o passar do tempo. Devido ao surgimento das revoluções industrial e científica, soluções terapêuticas sem eficácia comprovada por estudos científicos passaram a ser desacreditadas, então os medicamentos industrializados ganharam ênfase devido ao seu respaldo científico, sendo assim inseridos no dia a dia da população. Porém no Brasil, nos anos 80 esses medicamentos industrializados, devido ao fato de causarem reações adversas, passaram a desagradar em parte às pessoas e também pelos preços altos que os mesmos possuíam. Por isso houve um ressurgimento da utilização dos fitoterápicos em conjunto com os fármacos tradicionais, passando a serem normalizados pelos devidos órgãos competentes (ALVIM. et al. 2006; BADKE et al. 2012; FEITOSA et al. 2016).

No ano de 2006, no Brasil, foram implementadas regras para o emprego de produtos naturais dentro dos sistemas públicos de saúde de acordo com a Portaria nº. 971, Decreto nº 5813, no dia 03 de maio desse mesmo ano, onde foi reconhecida a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC), dentro do Sistema Único de Saúde (SUS), possibilitando assim a inovação dos comércios e vencendo obstáculos que eram vistos como insuperáveis. Sendo que a utilização de plantas medicinais pelos profissionais na Odontologia só foi aceita e regimentada como exercício que faz parte e auxilia na saúde oral pelo CRO- Conselho Regional de Odontologia, no ano de 2008, dia 19 de novembro, por meio da Resolução nº 082/2008-CFO (EVANGELISTA et al., 2013).

Um estudo realizado em Manaus-AM, sobre a utilização de fitoterápicos na Odontologia, com 150 Cirurgiões-Dentistas, observou que apenas 8% desses profissionais indicaram métodos terapêuticos com produtos naturais e que 83,33% não conheciam a utilização de plantas medicinais por parte dos pacientes. 90% dos Cirurgiões-Dentistas não se achavam preparados para prescrever essa terapia

(EVANGELISTA et al., 2013). Outro estudo feito na cidade de Anápolis-GO, com 105 Cirurgiões-Dentistas, mostrou que apesar de 61,9% dos profissionais tenham julgado possível a introdução de fitoterápicos no meio clínico, apenas 12,4% afirmaram indica-los e 36,2% perguntam a suas pacientes se utilizam plantas medicinais (DOS REIS et al., 2014).

De acordo com Castro et al. (2014), em uma revisão bibliográfica realizada sobre material científico publicado entre os anos de 2002 e 2012 em relação do uso de plantas medicinais na Odontologia, os estudos brasileiros publicados a respeito do uso de fitoterápicos na Odontologia são insuficientes; sendo em grande parte realizados em laboratórios e que averiguam o potencial antifúngico e antibacteriano das plantas. Dedicou ênfase também à progressão dos estudos para ensaios clínicos, sustentados pelas pesquisas *in vitro* (CASTRO et al., 2014).

2.2. FAMÍLIA MYRTACEAE –*guineense Psidium SW* (ARAÇÁ VERDADEIRO)

Existem uma grande diversidade de espécies vegetais dentro da Família Myrtaceae que se espalham pelos vários biomas do Brasil, dentre eles a Caatinga, sendo incluídos cerca de 100 gêneros e 3.500 espécies nessa família, um dos gêneros conhecidos é o *Psidium (P)*, que abrange aproximadamente 110 espécies, ganhando destaques o *P. cattleyanum*, *P. guineense Sw.*, *P. guajava*, *P. myrtoides*, *P. australis*. Na região Nordeste do Brasil identifica-se entre 34 a 110 espécies, estando assim em segundo lugar no país na maior quantidade de espécies desse gênero (BRITO, 2018; ARAÚJO, 2010).

Algumas das características das espécies *Psidium* incluem folhas simples, antagônicas, comumente cruzadas, flores sozinhas, pétalas livres com cor brancas ou de cor creme, é espontaneamente pertencente ao clima neotropical (CAMPOS, 2010; SOARES-SILVA & PROENÇA, 2008). Dentre as muitas espécies desse gênero, estão os araçarazeiros, que são amplamente usados para finalidades domésticas dos seus frutos e exploração da madeira, aproveitando-se também a casca, raiz e folhas como terapias populares de doenças. Os frutos desses vegetais possuem muitas sementes, e algumas podem gerar frutos de tamanho grande que possuam até 250 sementes pequenas (CAMPOS, 2010).

A *Psidium guineense* Sw tem como sinônimo botânico *Psidium araçá* Raddi (SOBRAL et al., 2015), popularmente recebe vários nomes como “araçá verdadeiro”, “araçá do campo” e “goiabinha selvagem”, se apresenta geralmente como uma árvore pequena de 6 metros de estatura, possuindo brotos aveludados e seu fruto varia entre subgloboso e elipsoidal, comumente possui polpa amarelada e de 22 a 100 sementes, sendo que o fruto pode possuir até 250 sementes e também uma abundante quantidade de vitamina C (CAMPOS, 2010). Essa espécie apresenta-se com uma importante capacidade financeira pois é utilizada para diversos fins, como por exemplo, fabricação de produtos alimentícios como doces, geleias ou sorvetes, (SANTOS et al., 2016), também apresenta um considerável potencial antimicrobiano (GONZÁLEZ et al., 2005; FERNANDES et al., 2012), farmacológico e antibacteriano (RODRIGUES et al., 2014).

O Araçá verdadeiro (*P. guineense* Sw) já possui pesquisas que abordam suas propriedades medicinais. Um estudo realizado na Universidade Federal de Campina Grande com o intuito de examinar a atividade antibacteriana dos extratos metanólico, hexânico e acetado de etila dessa espécie sobre cepas de *Klebsiella pneumoniae*, por meio da Concentração Inibitória Mínima (CIM), obteve bons resultados, que mostraram que todos os extratos foram capazes de inibir moderadamente as cepas de *Klebsiella pneumoniae* (BRITO, 2018).

VIEIRA et al. (2012) realizou uma pesquisa que buscava avaliar o potencial antibacteriano e antiaderente *in vitro* do extrato hidroalcoólico das folhas do araçá (*P. guineense* Sw) em meio a microrganismos orais, também através da CIM, onde obteve respostas positivas, validando ainda mais as propriedades terapêuticas dessa espécie.

2.3. TOXICIDADE DE PRODUTOS NATURAIS

Os medicamentos fitoterápicos estão exercendo um personagem notório na medicina atual, a princípio por oferecer princípios ativos complicados de serem adquiridos por meios sintéticos, despertando assim o interesse das indústrias farmacêuticas, que hoje em dia estão dedicando-se mais nas manipulações que utilizam fitoterápicos. Visto a grande relevância das fórmulas fitoterápicas, impulsionou-se o estudo de características valiosas, como a efetividade e segurança

na utilização desses fármacos, pois o emprego habitual de vegetais para fins terapêuticos fundamentados no saber popular, geralmente acredita que um produto natural não provoca malefícios. Porém já se tem conhecimento que muitos vegetais são capazes de provocar reações adversas, devido a seus elementos constituintes, a contaminações ou ainda pela presença de alterações na própria fabricação do medicamento fitoterápico. (TUROLLA; NASCIMENTO, 2006) Sendo errônea a ideia de que produtos naturais utilizados com finalidades terapêuticas são seguros devido ao fato de serem usados ao longo dos anos pelas comunidades no mundo (MEIRELES, 2017; VEIGA-JÚNIOR, 2008).

A maioria da população possui o pensamento que plantas medicinais não oferecem perigo nem causam reações secundárias, porém há vegetais que são venenosos devido a terem na sua composição toxinas fortes com capacidade para causar até a morte. Também existem produtos de origem vegetal com diferentes estágios de provocar toxicidade, valendo ressaltar, da mesma forma, produtos de origem vegetal capazes de provocar interações quando em associação com outros medicamentos. Plantas julgadas tóxicas elaboram produtos no seu metabolismo que através da inspiração, consumo ou do tato, são capazes de provocar mudanças mórbidas no ser humano e em animais. Existem espécies vegetais que conseguem provocar várias alterações, a partir de processos alérgicos, podendo alcançar problemas no coração ou nos sistemas respiratório e neurológico, podendo chegar à morte (MEIRELES, 2017).

A quantidade de reações tóxicas no ano de 2012, em todo o território brasileiro, provocadas por vegetais chegou a 1026 fatos registrados, equivalente a 1,2% das reações tóxicas em seres humanos (MEIRELES, 2017). Em um estudo realizado na Cidade de Campina Grande entre os anos de 2006 e 2007, visando analisar os fatores benéficos e maléficos da utilização de plantas medicinais, foi observado que 50% dos vendedores de plantas medicinais declaravam a inofensividade das plantas medicinais, os outros 50% declararam que existe muitos vegetais tóxicos. Também foi visto que 78,56% desses comerciantes não empregam nenhuma norma para venda de plantas medicinais, comercializando para todo cidadão, inclusive pessoas de idade avançadas, que estão passando por degenerações naturais devido a idade, o que pode prejudicar a direção do fármaco fitoterápico no corpo humano, ou crianças com menos de um ano de nascimento

que detém órgãos que ainda não atingiram seu completo desenvolvimento, e são responsáveis por dissociar compostos e banir do organismo (FRANÇA et al., 2008).

2.4. GENOTOXICIDADE

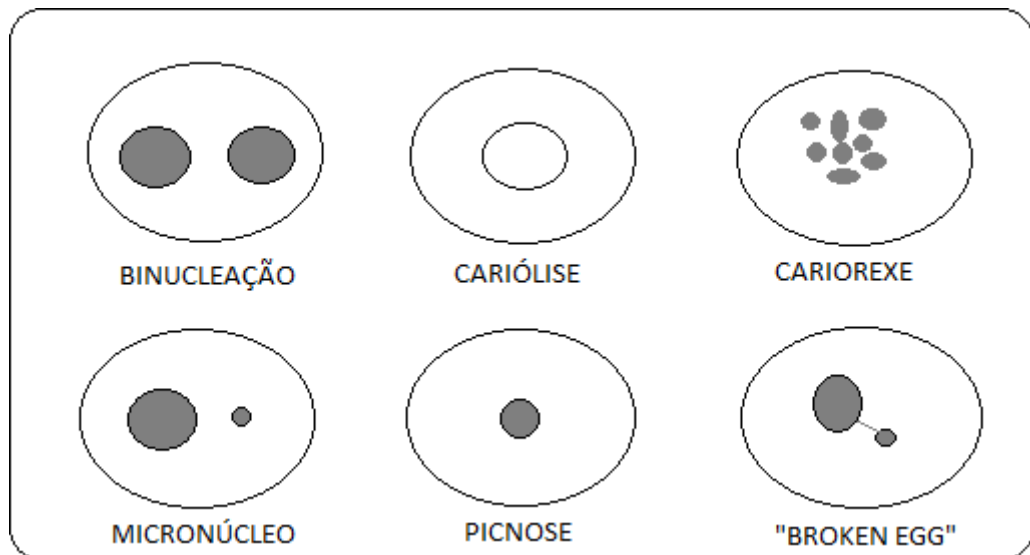
O sentido da palavra genotóxico diz respeito ao produto que é capaz de provocar algum prejuízo ao DNA, modificação ou as duas alterações. Essas alterações no DNA são devido a defeitos ocorridos em um ser vivo por reações de síntese e degradação com liberação de energia, ou ainda por causa de fatores intrínsecos ou extrínsecos. Os infortúnios ao DNA sozinhos não são considerados mutações pois normalmente não modificam o segmento contínuo de ácidos nucleicos, enquanto as mutações provocam a perda de continuidade na cadeia de ácidos nucléicos, sendo causadas pelo esforço da célula para consertar a deformação (SHAUGHNESSY, DEMARINI 2009; SMITH et al., 2016). Essas alterações são catalogadas de acordo com sua posição ou abrangência do genoma humano. Alterações no genoma incluem a repetição ou perda da cadeia de nucleotídeos que formam um cromossomo, podendo enfatizar que desse processo podem surgir micronúcleos, os quais possuem a região do centro do cromossomo semelhante ao núcleo normal, ou até mesmo um fenômeno de perda ou ganho de cromossomos que é nomeado de aneuploidia (SMITH et al., 2016).

A avaliação sobre a presença de micronúcleos é comumente empregado para verificar o potencial de um produto para romper cadeias cromossômicas ou até prejudicar o desenvolvimento do fuso acromático e/ou da placa cromossômica metafásica, sendo que esses dois processos podem promover o arranjo diferente dos cromossomos enquanto ocorre a segmentação de células. Esses experimentos originam efeitos que detém grande valia, sendo bastante empregado como um instrumento de escolha para definir a seguridade de vários produtos e ordená-los de acordo com seu potencial de serem carcinogênicos ou não. Devido a simplicidade da realização dos experimentos com micronúcleos, isso guiou a aceitação propagada no mundo para usar os experimentos sobre genotoxicidade como modelo para verificar o perigo dos produtos utilizados popularmente (NAI et al., 2015).

Os micronúcleos consistem em pedaços de cromossomos ou podem ser também os cromossomos por completo devido ao fato de terem sido eliminados por meio da divisão celular, através de um processo nomeado clastogênico, que são

agentes capazes de fragmentar cromossomos, também existem agentes aneugênicos, que promovem interferência na divisão celular (ANTONIO et al., 2017; BELIEN et al, 1995). Também existem outras alterações nucleares que são retratadas por Tolbert; Shy e Allen (1992) sendo estas: Cariorrexe (fragmentação do núcleo), Cariólise (o núcleo apresenta-se ausente na célula), Células binucleadas (dois núcleos presentes na célula), Núcleo picnótico (a cor do núcleo aparece mais intensa), "Broken Egg" (são semelhantes aos micronúcleos, diferenciando-se por serem ligados ao núcleo por um ligamento) (CARRARD et al., 2007). Essas alterações são mostradas na figura a baixo:

Figura 1: Alterações Morfológicas Nucleares.



(Fonte: Autoria própria)

REFERÊNCIAS

ALVIM, N. A. T.; FERREIRA, M. A.; CABRAL, I. E.; ALMEIDA FILHO, A. J. O uso de plantas medicinais como recurso terapêutico: das influências da formação profissional às implicações éticas e legais de sua aplicabilidade como extensão da prática de cuidar realizada pela enfermeira. **Rev Lat- Am Enfermagem**. v.14, n.3, p.316-323, 2006.

ANTONIO, E. L.; NASCIMENTO, A. J.; LIMA, A. A. S; LEONART, M S. S.; FERNANDES, A. Genotoxicidade e citotoxicidade dos raios x em crianças submetidas à radiografia panorâmica. **Rev. paul. pediatr.** [s.l.], v. 35, n. 3, p.296-301, 2017.

ARAÚJO, É. R. S. **Avaliação da Biocompatibilidade e Determinação da Atividade Antimicrobiana de Psidium guineense Swartz**. 2010. 87 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Patologia Geral, Universidade Federal do Pernambuco, Recife, 2010.

BADKE, M. R.; BUDÓ, M. L. D.; ALVIM, N. A. T.; ZANETTI, G. D; HEISLER, E. V. Saberes e práticas populares de cuidado em saúde com o uso de plantas medicinais. **Texto contexto-enferm** . v. 21, n.2, p.363-370, 2012.

BELIEN, J. A.; COPPER, M. P.; BRAAKHUIS, B. J.; SNOW, G. B; BAAK, J. P. Standardization of counting micronuclei: definition of a protocol to measure genotoxic damage in human exfoliated cells. **Carcinogenesis**. v.16, p. 2395-400, 1995.

BRITO, Emmily Vieira de Oliveira. **AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DOS EXTRATOS DE Psidium guineense Swartz SOBRE CEPAS DE Klebsiella pneumoniae**. 2018. 30 f. TCC (Graduação) - Curso de Ciências Biológicas), Universidade Federal de Campina Grande, Patos, 2018.

CAMPOS, L. Z. O. **ETNOBOTÂNICA DO GÊNERO Psidium L. (Myrtaceae) no CERRADO BRASILEIRO**. 07. 71 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Botânica, Pós Graduação, Universidade de Brasília, Brasília, 2010.

CARRAD, V. C.; COSTA, C. H.; FERREIRA, L. A.; LAUXEN, I. S.; RADOS, P. V. Teste dos Micronúcleos – Um Biomarcador de Dano Genotóxico em Células Descamadas da Mucosa Bucal Células Descamadas da Mucosa Bucal. **Rev. Fac. Odontol**, Porto Alegre, v. 48, n. 1/3, p.77-81, 2007.

CARVALHO, João Ernesto de. **Atividade Antiulcerogênica e Anticâncer de Produtos Naturais e de Síntese**. Divisão de Farmacologia e Toxicologia CPQBA/Unicamp. 2006.

CASTRO, R.D.; OLIVEIRA, J.Á.; VASCONCELOS, L.C.; MACIEL, P.P.; BRASIL, V.L.M. Brazilian scientific production on herbal medicines used in dentistry. **Ver. Brasileira de Plantas Medicinai**s, [s.l.], v. 16, n. 3, p.618-627, set. 2014.

DOS REIS, L. B. M.; FRAIAS, A. L.; BOLLELLA, A. P.; SILVA, H. K. M. et al. Conhecimentos, atitudes e práticas de Cirurgiões-Dentistas de Anápolis-GO sobre a fitoterapia em odontologia. **Rev Odontol UNESP**, v. 43, n. 5, p. 319-325, 2014.

- EVANGELISTA, S. S.; SAMPAIO, F. C.; PARENTE, R. C.; BANDEIRA, M. F. C. Fitoterápicos na odontologia: estudo etnobotânico na cidade de Manaus. **Rev. Brasileira de Plantas Mediciniais**, [s.l.], v. 15, n. 4, p.513-519, 2013.
- FEITOSA, M. H. A.; SOARES, L. L.; BORGES, G. A.; ANDRADE, M. M.; COSTA, S. M. Inserção do Conteúdo Fitoterapia em Cursos da Área de Saúde. **Ver. Brasileira de Educação Médica**, [s.l.], v. 40, n. 2, p.197-203, 2016.
- FERNANDES, T. G.; MESQUITA, A. R.; RANDAU, K. P.; FRANCHITTI, A. A.; XIMENES, E. A. In vitro synergistic effect of *Psidium guineense* (Swartz) in combination with antimicrobial agents against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains. **The Scientific World Journal**, 2012(2012), Article ID 158237, 7p.
- FRANÇA, I. S. X.; SOUZA, J. A.; BATISTA, R. S.; BRITTO, V. R. S. Medicina popular: benefícios e malefícios das plantas medicinais. **Rev Bras Enferm**, [s.l.], v. 61, n. 2, p.201-208, 2008.
- GONZÁLEZ, A.M.N.; GONZÁLEZ, M.B.R.; PINTO, N.L.S. Estudio fitoquímico e actividad antibacterial de *Psidium guineense* Sw (choba) frente a *Streptococcus mutans*, agente causal de caries dentales. **Rev Cubana Plant Med**, v.1, n.10, p.3-4, 2005.
- GUIDO, R. V. C.; ANDRICOPULO, A. D.; OLIVA, G. Virtual screening and its integration with modern drug design technologies. **Curr. Med. Chem.**, v.15, n.1, p.37-46, 2008.
- GUIDO, R. V. C.; ANDRICOPULO, A. D.; OLIVA, G. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. **Estudos Avançados**, [s.l.], v. 24, n. 70, p.81-98, 2010.
- MEIRELES, D. R. P. **Avaliação da Atividade Farmacológica e Toxicológica do Flavonoide isolado de *Lonchocarpus araripensis* (Leguminosae): Estudos in silico e in vitro**. 2017. 121 f. Tese (Doutorado) - Curso de Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2017.
- NAI, G. A.; OLIVEIRA, M. C.; TAVARES, G. O.; PEREIRA, L. F. F. et al. Evaluación de la genotoxicidad inducida por la administración repetida de anestésicos locales: un estudio experimental en ratones. **Brazilian Journal of Anesthesiology (Edición en Español)**, v. 65, n. 1, p. 21-26, 2015.
- NASCIUTTI, Priscilla Regina. DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS. 2012. Disponível em: <http://ppgca.evz.ufg.br/up/67/o/1%C2%B0_Semin%C3%A1rio_PRISCILLA_NASCIUTTI.pdf?1350665635>. Acesso em: 12 nov. 2018.
- RAMIREZ, A.; SALDANHA, P. H. Micronucleus investigation of alcoholic patients with oral carcinomas. **Genet Mol Res**, v. 1, n. 3, p. 246-260, 2002.
- RIEGER, R.M.A.; GREEN, M. M. **A Glossary of Genetics and Cytogenetics**. London: Allen and Unwin, p. 507, 1968.

RODRIGUES, C. G.; FERREIRA, P. R. B; MENDES, C. S. O.; JÚNIOR, R. R. et al. Antibacterial activity of tannins from *Psidium guineense* Sw. (Myrtaceae). **Journal of Medicinal Plants Research**, v.8, n.35, p.1095-1100, 2014.

SANTOS, M. A. C; REGO, M. M.; QUEIROZ, M. A.; DANTAS, B. F.; OTONI, W. C. SYNCHRONIZING THE in vitro GERMINATION OF *Psidium guineense* Sw. SEEDS BY MEANS OF OSMOTIC PRIMING. **Rev. Árvore**, [s.l.], v. 40, n. 4, p.649-660, ago. 2016.

SCHMID, W. The Micronucleus Test. **Mutat. Res. Mutat.** . Res. Amsterdam, v. 31, no. 1, p. 9-15, Feb. 1975.

SHAUGHNESSY DT, DEMARINI DM. In: **Quimioprevenção do Câncer e Dano ao DNA por Fatores Dietéticos (Knasmüller S, DeMarini DM, Johnson I, Gerhäuser C, eds)** Weinheim, Alemanha: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2009. Tipos e conseqüências de danos no DNA.

SMITH, M. T.; GUYTON, K. Z; GIBBONS, C. F.; FRITZ, J. M; et al. Key characteristics of carcinogens as a basis for organizing data on mechanisms of carcinogenesis. **Environmental health perspectives**, v. 124, n. 6, p. 713-721, 2015.

SOARES-SILVA, L. H.; PROENÇA, C. E. B. A new species of *Psidium* L. (Myrtaceae) from southern Brazil. **Botanical Journal of the Linnean Society**, v. 158, p. 51-54, 2008

SOBRAL, M., PROENÇA, C., SOUZA, M., MAZINE, F., LUCAS, E. 2015. Myrtaceae in Lista de Espécies da Flora do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB171>>.

SOUZA, L. J. **A INVESTIGAÇÃO DO CONHECIMENTO E USO DE PLANTAS MEDICINAIS NA REGIÃO DO DISTRITO PRATA, MUNICÍPIO DE MONTE ALEGRE DE GOIÁS-GO.** 2015. 37 f. TCC (Graduação) - Curso de Licenciatura em Educação do Campo, Universidade de Brasília - Unb, Planaltina, 2015.

TOLBERT, P. E.; SHY, C. M.; ALLEN, J. W. Micronuclei and other nuclear anomalies in buccal smears: a field test in snuff user. **American Journal of Epidemiology**, v. 134, p. 840–850, 1991.

TUROLLA, M. S. R.; NASCIMENTO, E. S. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. **Ver. Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, [s.l.], v. 42, n. 2, p.289-306, jun. 2006.

VIEGAS-JÚNIOR, C.; BOLZANI, V. S; BARREIRO, E. J. 2008. Os Produtos Naturais e a Química Medicinal Moderna. **Quim Nova** 29 (2): 326-337.

VIEIRA, T. I.; GONDIM, B. L. C; SANTIAGO, B. M.; VALENÇA, A. M. G. In vitro antibacterial and non-stick activity of extracts from leaves of *Psidium guineense* Sw. and *Syzygium cumini* (L.) Skeels on oral microorganisms/Atividade antibacteriana e antiaderente in vitro dos extratos das folhas de *Psidium guineense* Sw. e *Syzygium cumini* (L.) Skeels sobre microrganismos orais. **RGO-Rev. Gaúcha de Odontologia**, v. 60, n. 3, 2012.

4. ARTIGO

Avaliação do potencial genotóxico dos extratos de *psidium guineense sw* (araçá verdadeiro) em células da mucosa oral

Rebeca Cícera Mendes de Oliveira Silva*

José Lucas Soares Ferreira*

Daniele de Souza Siqueira*

Joyce Natielle Miranda Cavalcante*

Cássio Ilan Soares Medeiros**

João Paulo Medeiros Lucena Lima***

Abrahão Alves Oliveira Filho****

RESUMO

O estudo e fabricação de inovações terapêuticas de origem vegetal, incluem diversas etapas. No decorrer dos estudos pré-clínicos, experimentos são realizados com o objetivo de determinar a segurança da utilização daquele composto que foi isolado da planta em seres humanos, então são efetuados testes para avaliar a toxicidade do produto, bem como se o mesmo possui a possibilidade de causar efeitos mutagênicos e carcinogênicos. A *Psidium guineense Sw*, que popularmente recebe vários nomes como “araçá verdadeiro”, “araçá do campo” e “goiabinha selvagem” pertence à família Myrtaceae e já apresentou vários efeitos biológicos publicados na literatura, no entanto, poucos são os estudos toxicológicos realizados com os seus extratos. Com base nisto, o objetivo deste estudo foi analisar o potencial genotóxico dos extratos da planta *Psidium guineense SW*, frente a células da cavidade oral. Com base nos resultados encontrados pode-se perceber que nenhum extrato testado apresentou altos índices de micronúcleo, binucleação, cariólise e cariorrexe nas células da mucosa oral em comparação com o controle positivo. Portanto, conclui-se que os extratos de *Psidium guineense SW* apresentam um baixo potencial genotóxico

Palavras-chave: Fitoterapia, Genotoxicidade, Odontologia.

*Graduando (a) do curso de Odontologia, Universidade Federal de Campina Grande; **Mestre em Farmacologia, Patos-PB; ***Graduando Faculdades Integrada de Patos

**** Professor Adjunto do Curso de Odontologia da Universidade Federal de Campina Grande, Doutor em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos pela Universidade Federal da Paraíba.

ABSTRACT

The study and manufacture of therapeutic innovations of plant origin include several steps. In the course of preclinical studies, experiments are performed to determine the safety of the use of that compound that has been isolated from the plant in humans, then tests are performed to evaluate the toxicity of the product, as well as whether it has the possibility cause mutagenic and carcinogenic effects. The *Psidium guinean Sw*, which is popularly called "true arachis", "araçá do campo" and "wild guava" belongs to the family Myrtaceae and has already presented several biological effects published in the literature, however, few toxicological studies are conducted with their extracts. Based on this, the objective of this study was to analyze the genotoxic potential of the extracts of the plant *Psidium guineense SW*, against cells of the oral cavity. Based on the results, it can be seen that no extract tested showed high micronucleus, binucleation, caryolysis and karyorrhexis levels in the oral mucosa cells in comparison to the positive control. Therefore, it is concluded that *Psidium guineense SW* extracts present a low genotoxic potential.

Key words: Phytotherapy, Genotoxicity, Dentistry.

INTRODUÇÃO

O emprego de vegetais como base para elaboração de medicamentos terapêuticos está presente desde o princípio da história dos seres humanos, antigamente eram empregados por não haverem outras alternativas ou por razões religiosas, sendo passado ao longo dos anos saberes adquiridos sobre as plantas por várias gerações. (SOUZA, 2015). Mesmo em meio a evolução das drogas de origem sintética, os medicamentos advindos de plantas naturais são equivalentes a 25% indicações terapêuticas por profissionais no mundo. Várias são as causas que motivam a procura por produtos naturais inovadores provenientes de plantas, como a dificuldade de grande parte da população de adquirirem medicamentos atuais, devido ao seu elevado custo. Outra motivação consiste na eficácia encontrada em algumas drogas contra o câncer. Contudo, a utilização incorreta desses medicamentos, devido ao falso pensamento pregado que produtos de origem natural não causam efeitos colaterais e podem ser utilizados indiscriminadamente, podem levar a população a desacreditar em sua eficácia (CARVALHO, 2006).

O estudo e fabricação de inovações terapêuticas de origem vegetal incluem diversas etapas, sendo iniciado pela busca de informações sobre a planta e um correto reconhecimento da mesma, estando relacionado a essa procura o conhecimento sobre os vegetais já utilizados na medicina popular e que demonstram princípios ativos já eficazes (CARVALHO, 2006). Além disso, essas etapas consistem em todo um sistema complexo, que dura um longo tempo e geralmente possuem um alto custo, sendo que se o conjunto desses processos obtiver sucesso nessas etapas, isso resultará em um notório aumento na qualidade de vida de várias comunidades pelo mundo (GUIDO; ANDRICOPULO; OLIVA, 2010; GUIDO et al., 2008).

Após comprovado que o vegetal possui propriedades terapêuticas, são iniciados os experimentos *in vitro* com a planta para analisar suas peculiaridades biológicas e características importantes como a farmacocinética e farmacodinâmica em seres vivos, sendo essa segunda etapa nomeada de pré-clínica, e ainda não envolve testes em seres humanos. E a terceira fase desses estudos consiste em proceder com os estudos clínicos em seres humanos, dividindo-se essa etapa em quatro fases: I, II, III e IV (NASCIUTTI, 2012).

No decorrer dos estudos pré-clínicos experimentos são realizados com o objetivo de determinar a segurança da utilização daquele composto que foi isolado da planta em seres humanos, então são efetuados testes para avaliar a toxicidade do produto, bem como se o mesmo possui a possibilidade de causar efeitos mutagênicos e carcinogênicos, também serão estudados se o composto possui alguma capacidade de interferir na fertilidade e reprodução do indivíduo (NASCIUTTI, 2012). Para a primeira comprovação sobre a segurança do uso do vegetal, podem ser realizados testes em células sanguíneas recolhidas de seres humanos, ou também células da cavidade oral, dependendo do propósito ou meio de ingestão do produto que se visa desenvolver. Esse período pré-clínico utiliza geralmente animais para fazer avaliações toxicológicas, sendo esse processo regulamentado pelas leis pertinentes. Durante a fase I dos estudos clínicos determina-se o grau de tolerância aceito pelo corpo humano e também qual será a dose diária que poderá ser consumida (NASCIUTTI, 2012). Existindo todos esses processos para que se consiga uma maior confiabilidade no emprego da futura nova forma terapêutica.

Em meio às verificações sobre o potencial tóxico de um composto, é de fundamental importância o estudo sobre os efeitos genotóxicos que o mesmo possa conter, pois este consiste na capacidade de um composto em lesar o material genético humano (DNA), sendo que quando constatado esse potencial, a substância não torna-se inutilizável, devendo-se avaliar sua capacidade de induzir a mutação celular ou câncer (NAI et al., 2015). Esse estudo pode proceder através da verificação do aparecimento de Micronúcleo (MN) nas células exposta a um determinado agente. O MN é um núcleo adicional e separado do núcleo principal de uma célula, formado por cromossomos ou fragmento de cromossomos que não são incluídos no núcleo principal durante a mitose (RIEGER, 1968; SCHMID, 1975; RAMIREZ; SALDANHA, 2002). Essa alteração na estrutura do DNA ocorre devido a mudanças no arranjo sequencial dos cromossomos em consequência de causas externas (CARRAD, et al 2007).

Diante do exposto, torna-se importante realizar a análise do potencial genotóxico dos extratos da planta *Psidium (P.) guineense* SW, popularmente conhecido como Araçá Verdadeiro, frente a células da cavidade oral.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal, de objetivo explicativo para analisar a capacidade do *P. guineense Sw* de causar alterações nucleares nas células da mucosa oral através de uma abordagem quantitativa e experimental feita sobre o número de células alteradas encontradas nas lâminas feitas durante os estudos. Para realização dessa pesquisa foram utilizados os extratos Metanólico (EM), Hexânico(EH) e Acetato de Etila (EA) de *P. guineense Sw*, gentilmente cedidos pela equipe da Prof^a Dr^a Yanna Teles da Universidade Federal da Paraíba.

Experimento foi realizado utilizando a técnica de Luz et al., 2012, com poucas modificações. As células da cavidade oral foram recolhidas na região das bochechas, através de *cytobrusher*, que são escovas ginecológicas para recolher material da região cervical (KASSIE et al., 2001), em seguida as células obtidas são colocadas em meio a 5 mL de solução salina (0,9% de NaCl), pois é apontada como uma boa solução de preservação de células até o início dos outros processos do experimento. Os meios de comparação usados foram: controle negativo (células sem alteração causada pelos extratos) e controle positivo (peróxido de hidrogênio-0,0005%), e os extratos Metanólico (EM), Hexânico (EH) e Acetado de Etila (EA) do *P. guineense Sw*. (Araçá Verdadeiro), em diferentes concentrações. Foram preparadas duas lâminas por controle de cada extrato.

As amostras de células foram lavadas duas vezes em solução salina e centrifugadas por 10 min a 1.500 rpm seguido de remoção do sobrenadante e substituição da solução sempre no volume final de 5 mL de solução salina. Numa terceira lavagem foram expostas *ex-vivo* aos extratos por 30 min.. Em seguida foi centrifugado e retirado o sobrenadante. Antes da preparação do esfregaço as lâminas foram pré-aquecidas a 37° C. As células foram homogeneizadas no vórtex e colocadas sobre as lâminas para serem deixadas em temperatura ambiente para a secagem durante 15 minutos na chapa quente. A fixação foi feita com metanol: ácido acético (3:1) por 15 min (CERQUEIRA et al. 2004; THOMAS et al., 2008). Após a fixação, as lâminas ficaram em temperatura ambiente durante 12 horas e em seguida foram imersas em água destilada durante 1 min antes da coloração com Giemsa a 2% (GABRIEL et al., 2006). A observação das células foi feita com o uso de microscópio óptico. Cerca de 1000 células foram observadas por lâmina (TOLBERT et al., 1991).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Fundação Francisco Mascarenhas/ Faculdades Integradas de Patos, com o CEP 58704-000, Protocolo de N°2.373.249.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com a realização da pesquisa foi possível observar o surgimento de alterações celulares compatíveis com danos tóxicos, no entanto, estes achados estiveram mais presentes nos grupos expostos a solução de peróxido de hidrogênio (controle positivo). Os grupos expostos as diferentes concentrações dos extratos de *P. guineense Sw.* induziram poucas alterações celulares, em comparação com o controle positivo, apresentando resultados, após uma análise qualitativa, próximos aos do grupo controle negativo (Tabela 1).

Tabela 1- Resultados do potencial genotóxico dos extratos de *P. guineense Sw* sobre células da mucosa oral.

Grupo	Cariólise	Cariorrexe	Micronúcleo	Binucleação	Normal	Total
Controle Negativo	1,5%	2%	2,75%	0,25%	93,5%	100%
Controle positivo	4%	10,75%	6,5%	1%	76,5%	100%
EA 1000 µg/mL	3%	3%	2,5%	1%	90,5%	100%
EA 500 µg/mL	1,5%	1%	4%	0,5%	93%	100%
EA 100 µg/mL	2,5%	1%	0%	0,5%	96%	100%
EA 50 µg/mL	1,5%	1,5%	0,5%	1%	95,5%	100%
EH 1000 µg/mL	1%	1%	3,5%	0,5%	94%	100%
EH 500 µg/mL	1%	3%	1%	0,5%	94,5%	100%
EH 100 µg/mL	1,5%	1,5%	2%	0%	95%	100%
EH 50	1,5%	1%	0,5%	1%	96%	100%

μg/mL						
EM 1000	2,5%	2%	1,5%	0%	94%	100%
μg/mL						
EM 500	1%	1,5%	2,5%	0,5%	94,5%	100%
μg/mL						
EM 100	0%	2%	1%	0%	97%	100%
μg/mL						
EM 50	1,5%	3%	2,5%	1%	92%	100%
μg/mL						

Luz et al. (2012) ao estudar o efeito genotóxico do chá branco (*Camellia sinensis*) concluiu que, com relação ao teste de micronúcleos em mucosa oral *ex-vivo*, as concentrações testadas não apresentaram efeitos genotóxicos pela frequência de micronúcleo. Não há indicativos de citotoxicidade nas células de mucosa oral *ex-vivo* devido a não significância de células binucleadas. No entanto, indicativos apoptóticos foram encontrados através da frequência de cariorrexe.

A avaliação sobre a presença de micronúcleos é comumente empregada para verificar o potencial de um produto para romper cadeias cromossômicas ou até prejudicar o desenvolvimento do fuso acromático e/ou da placa cromossômica metafásica, sendo que esses dois processos podem promover o arranjo diferente dos cromossomos enquanto ocorre a segmentação de células. Esses experimentos originam efeitos que detêm grande valia, sendo bastante empregados como um instrumento de escolha para definir a seguridade de vários produtos e ordená-los de acordo com seu potencial de serem carcinogênicos ou não. Devido a simplicidade da realização dos experimentos com micronúcleos, isso guiou a aceitação propagada no mundo para usar os experimentos sobre genotoxicidade como modelo para verificar o perigo dos produtos utilizados popularmente (NAI et al., 2015).

Os micronúcleos consistem em pedaços de cromossomos ou podem ser também os cromossomos por completo devido ao fato de terem sido eliminados por meio da divisão celular, através de um processo nomeado clastogênico, que são agentes capazes de fragmentar cromossomos, também existem agentes aneugênicos, que promovem interferência na divisão celular (ANTONIO et al., 2017; BELIEN et al, 1995). Também existem outras alterações nucleares que são retratadas por Tolbert; Shy e Allen (1991) sendo estas: Cariorrexe

(fragmentação do núcleo), Cariólise (o núcleo apresenta-se ausente na célula), Células binucleadas (dois núcleos presentes na célula), Núcleo Picnótico (a cor do núcleo aparece mais intensa), “Broken Egg” (são semelhantes aos micronúcleos, diferenciando-se por serem ligados ao núcleo por um ligamento) (CARRAD et al, 2007).

Um estudo realizado na Universidade Federal da Paraíba (UFPB) com o intuito de observar algum efeito tóxico, na fase clínica I, de um medicamento fitoterápico que possui em sua composição a *Eucalyptus globulus Labill*, que é uma espécie da família Myrtaceae, demonstrou que depois da ingestão do produto da pesquisa pelos voluntários, não houve alterações significativas nos exames clínicos e laboratoriais realizados nos voluntários, assim como também não apresentou reações adversas relevantes para a pausa da pesquisa (PAULO et al., 2009). Em outro estudo realizado por Silva et al. (2018) com o óleo essencial de *Myrcia Rostrata Dc.* também pertencente a família Myrtaceae, para testar sua composição e atividade antinociceptiva em camundongos, observou que não houveram mortes dos animais, nem indícios de toxicidade dos mesmo, também não houve perda de peso dos animais.

Já Valente et al. (2009) em um estudo intitulado como “Estudo toxicológico pré-clínico (agudo) do extrato do *Syzygium aromaticum* (L) em roedores”, popularmente conhecido como cravo-da-índia, uma espécie da família Myrtaceae, de onde se extrai o eugenol que é amplamente utilizado na odontologia, observou que o extrato do cravo-da-índia apresentou toxicidade, porém sob circunstâncias pontuais, sendo importante levar em consideração aspectos como dose, tempo e frequência do uso e a maneira que o mesmo é administrada no paciente.

CONCLUSÃO

Com base no exposto e após uma análise dos resultados obtidos nesta pesquisa observa-se que, independente do extrato testado, a espécie *P. guineense Sw.* induz baixa genotoxicidade em células da mucosa oral, no entanto, mais estudos devem ser realizados para comprovar a baixa toxicidade da espécie *P. guineense Sw.*

REFERÊNCIAS

- ANTONIO, E. L.; NASCIMENTO, A. J.; LIMA, A. A. S; LEONART, M S. S.; FERNANDES, A. Genotoxicidade e citotoxicidade dos raios x em crianças submetidas à radiografia panorâmica. **Rev. paul. pediatr.** [s.l.], v. 35, n. 3, p.296-301, 2017.
- BELIEN, J. A.; COPPER, M. P.; BRAAKHUIS, B. J.; SNOW, G. B; BAAK, J. P. Standardization of counting micronuclei: definition of a protocol to measure genotoxic damage in human exfoliated cells. **Carcinogenesis.** v.16, p. 2395-400, 1995.
- CARRAD, V. C.; COSTA, C. H.; FERREIRA, L. A.; LAUXEN, I. S.; RADOS, P. V. Teste dos Micronúcleos – Um Biomarcador de Dano Genotóxico em Células Descamadas da Mucosa Bucal Células Descamadas da Mucosa Bucal. **R. Fac. Odontol**, Porto Alegre, v. 48, n. 1/3, p.77-81, 2007.
- CARVALHO, João Ernesto de. **Atividade Antiulcerogênica e Anticâncer de Produtos Naturais e de Síntese.** Divisão de Farmacologia e Toxicologia CPQBA/Unicamp. 2006.
- CERQUEIRA, E.M.M. et al. Genetic damage in exfoliated cells from oral mucosa of individuals exposed to X-rays during panoramic dental radiographies. **Mutation Research**, v. 562, p. 11-117, 2004.
- DOS REIS, L. B. M.; FRAIAS, A. L.; BOLLELLA, A. P.; SILVA, H. K. M. et al. Conhecimentos, atitudes e práticas de Cirurgiões-Dentistas de Anápolis-GO sobre a fitoterapia em odontologia. **Rev Odontol UNESP**, v. 43, n. 5, p. 319-325, 2014.
- GABRIEL, H.E.; CROTT, J. W.; GHANDOUR, H.; DALLAL, G. E.; et al. Chronic cigarette smoking is associated with diminished folate status, altered folate form distribution, and increased genetic damage in the buccal mucosa of healthy adults. **Am. j. clin. nutr.**, v. 83, p. 835–841, 2006.
- GUIDO, R. V. C.; ANDRICOPULO, A. D.; OLIVA, G. Virtual screening and its integration with modern drug design technologies. **Curr. Med. Chem.**, v.15, n.1, p.37-46, 2008.
- GUIDO, R. V. C.; ANDRICOPULO, A. D.; OLIVA, G. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. **Estudos Avançados**, [s.l.], v. 24, n. 70, p.81-98, 2010.
- KASSIE, F.; DARROUDI, F.; KUNDI, M.; SCHULTE- HERMANN, R. et al. Khat (*Catha edulis*) consumption causes genotoxic effects in humans. **International Journal of Cancer**, v. 92, n. 3, p. 329-332, 2001.
- LUZ, E. B.; SILVA, R. P.; REIS, T. A.; TEIXEIRA, R. C. S.; LEITE, A. S.; LIMA M. M. O. Avaliação da resposta do chá branco (*Camellia sinensis*) industrializado frente aos testes *Allium cepa* e micronúcleo ex-vivo em mucosa oral. **VII CONNEPI - Congresso Norte Nordeste de Pesquisa e Inovação.** 2012.
- NAI, G. A.; OLIVEIRA, M. C.; TAVARES, G. O.; PEREIRA, L. F. F. et al. Evaluación de la genotoxicidad inducida por la administración repetida de anestésicos locales: un estudio experimental en ratones. **Brazilian Journal of Anesthesiology (Edicion en Espanol)**, v. 65, n. 1, p. 21-26, 2015.

NASCIUTTI, Priscilla Regina. DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS. 2012. Disponível em: <http://ppgca.evz.ufg.br/up/67/o/1%20B0_Semin%20C3%A1rio_PRISCILLA_NASCIUTTI.pdf?1350665635>. Acesso em: 12 nov. 2018.

PAULO, Patrícia Trindade C. et al. Ensaios clínicos toxicológicos, fase I, de um fitoterápico composto (Schinus terebinthifolius Raddi, Plectranthus amboinicus Lour e Eucalyptus globulus Labill). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19, n. 1, p.68-76, mar. 2009. Elsevier BV.

RAMIREZ, A.; SALDANHA, P. H. Micronucleus investigation of alcoholic patients with oral carcinomas. **Genet Mol Res**, v. 1, n. 3, p. 246-260, 2002.

RIEGER, R.M.A.; GREEN, M. M. **A Glossary of Genetics and Cytogenetics**. London: Allen and Unwin, p. 507, 1968.

SCHMID, W. The Micronucleus Test. **Mutat. Res. Mutat. . Res.** Amsterdam, v. 31, no. 1, p. 9-15, Feb. 1975.

SILVA, Aline et al. COMPOSIÇÃO QUÍMICA E ATIVIDADE ANTINOCICEPTIVA EM MODELO ANIMAL DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Myrcia rostrata* DC. (MYRTACEAE). **Química Nova**, [s.l.], p.982-988, 2018. Sociedade Brasileira de Química (SBQ).

SOUZA, L. J. **A INVESTIGAÇÃO DO CONHECIMENTO E USO DE PLANTAS MEDICINAIS NA REGIÃO DO DISTRITO PRATA, MUNICÍPIO DE MONTE ALEGRE DE GOIÁS-GO.** 2015. 37 f. TCC (Graduação) - Curso de Licenciatura em Educação do Campo, Universidade de Brasília - Unb, Planaltina, 2015.

THOMAS, P.; HARVEY, S.; GRUNER, T.; FENECH, M. The buccal cytome and micronucleus frequency is substantially altered in Down's syndrome and normal ageing compared to young healthy controls. **Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 638, n. 1-2, p. 37-47, 2008.

TOLBERT, P. E.; SHY, C. M.; ALLEN, J. W. Micronuclei and other nuclear anomalies in buccal smears: a field test in snuff user. **American Journal of Epidemiology**, v. 134, p. 840-850, 1991.

VALENTE, Rômulo O. H. et al. Estudo toxicológico pré-clínico (agudo) do extrato do *Syzygium aromaticum* (L) em roedores. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [s.l.], v. 19, n. 2, p.557-560, jun. 2009. Elsevier BV.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base no exposto e após uma análise dos resultados obtidos nesta pesquisa observa-se que, independente do extrato testado, a espécie *P. guineense Sw.* induz baixa genotoxicidade em células da mucosa oral, no entanto, mais estudos devem ser realizados para comprovar a baixa toxicidade da espécie *P. guineense Sw.*

ANEXO

COOPEX FIP - NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

1. A Revista COOPEX-FIP (ISSN: 2177-5052) publica trabalhos científicos inéditos em português nas áreas de conhecimento relacionados com os cursos de Economia, Fisioterapia, Biomedicina, História, Geografia, Letras, Pedagogia, Sistema de Informação, Jornalismo, Enfermagem, Direito, Nutrição, Odontologia, Educação Física, e Serviço Social, que são resultado das pesquisas desenvolvidas na FIP através da COOPEX – Coordenação de Pesquisa e Extensão. Os artigos científicos deverão ser destinados com exclusividade.

2. Todos os trabalhos deverão seguir a seguinte formatação geral: Usar processador: Word para Windows, versão 6.0 ou posterior em folha com tamanho A4 (210 x 297mm), espaço entre linhas 1,5, fonte Times New Roman, tamanho 12. O número de laudas será entre 10 e 15 para os artigos científicos. Tabelas, gráficos e figuras deverão estar inseridos no texto logo após a primeira chamada (Tabela 1, Gráfico 1, Figura 1 etc.). As margens superior e esquerda deverão ter 3 cm e direita e inferior 2 cm. A paginação deverá ser no lado superior direito, com a página capitular sem numeração.

3. Os artigos científicos deverão conter: Título: (máximo 12 palavras, centralizado, apenas a primeira letra maiúscula). Resumo: parágrafo único (100-500 palavras); espaço simples e justificado. Palavras-chave (três a cinco); Abstract: Keywords; Introdução com Revisão de Literatura; Material e Métodos; Resultados e Discussão; Considerações finais e Referências. Se necessário, fazer nota de rodapé junto ao título com Agradecimento(s), Apoios e outras Fontes Financiadoras (quando houver).

4. Os Resumos dos Projetos aprovados no Edital 02/2008 deverão conter Título (máximo 12 palavras, centralizado, apenas a primeira letra maiúscula) e Resumo contendo entre 150 e 500 palavras, justificado e espaçamento entre linhas simples. Palavras-chaves (três a cinco).

5. Todas as citações dos trabalhos seguirão as Normas da ABNT NBRs 6023/2005 (referências) e 10520/2005 (citações).

6. Os nomes dos(as) autores(as) deverão ser colocados por extenso (fonte 12), à direita logo abaixo do título, seguidos de asterisco(s) que serão repetidos no rodapé (fonte 10), para especificação (profissão, titulação e instituição) e indicação de endereço eletrônico. Número de autores: 05.

A apresentação dos originais deverá seguir a seguinte ordem:

1. Os originais deverão ser encaminhados em duas vias impressas, sendo que uma delas deverá ter todas as páginas rubricadas pelo (a) autor(a), como também trazer uma cópia do artigo em cd Após a avaliação da COOPEX, o trabalho poderá ser devolvido para correção.

2. Os originais deverão vir acompanhados de uma carta de encaminhamento, assinada pelo(a) autor(a), atestando que o artigo não fere as normas éticas da sua profissão.

3. Os conceitos e afirmações contidos nos artigos serão de inteira responsabilidade dos(as) autores(as).

4. Os autores serão comunicados sobre o recebimento dos originais pela COOPEX.

5. Os originais recebidos pela COOPEX serão submetidos à apreciação pelos membros do Conselho Editorial de acordo com a afinidade da área.

6. A COOPEX ressalta o compromisso de cada pesquisador (a) de submeter trabalhos redigidos com base em suas atividades desenvolvidas na pesquisa/extensão.