

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

SILVÂNIA NARIELLY ARAÚJO LIMA

**ATIVIDADE CITOTÓXICA, GENOTÓXICA E MUTAGÊNICA DE EXTRATOS
DE *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) e *Justicia rubrobracteata* (Alcantara & G.
Soares) SOBRE O TESTE *Allium cepa***

CUITÉ – PB

2024

SILVÂNIA NARIELLY ARAÚJO LIMA

**ATIVIDADE CITOTÓXICA, GENOTÓXICA E MUTAGÊNICA DE EXTRATOS
DE *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) e *Justicia rubrobracteata* (Alcantara & G.
Soares) SOBRE O TESTE *Allium cepa***

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Coordenação do Curso de Bacharelado em Farmácia do
Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal
de Campina Grande – Campus Cuité, como requisito
obrigatório para obtenção do grau de Bacharela em
Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos
Coorientadora: Me. Amanda Marques de Lima

CUITÉ-PB

2024

FICHA CATALOGRÁFICA

L732a	<p>Lima, Silvânia Narielly Araújo. Atividade citotóxica, genotóxica e mutagênica de extratos de <i>Arrabidaea chica</i> (Humb. & Bonpl.) e <i>Justicia rubrobracteata</i> (Alcantara & G. Soares) sobre o teste <i>Allium cepa</i>. / Silvânia Narielly Araújo Lima. - Cuité, 2024. 66 f. : il. color.</p> <p>TCC (Curso de Bacharelado em Farmácia) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2024. "Orientação: Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos; Me. Amanda Marques de Lima". Referências.</p> <p>1. Plantas medicinais. 2. Atividade citotóxica. 3. Atividade genotóxica. 4. Atividade mutagênica. 5. <i>Arrabidaea chica</i>. 6. <i>Justicia rubrobracteata</i>. 7. <i>Allium cepa</i>. 8. Plantas medicinais – uso medicinal. I. Santos, Igor Luiz Vieira de Lima. II. Lima, Amanda Marques de. III. Título.</p> <p style="text-align: right;">CDU 633.88(043)</p>
-------	---

REGISTRO DE PRESENÇA E ASSINATURAS
FOLHA DE ASSINATURAS PARA TRABALHO DE CONCLUSÃO
DE CURSO

CANDIDATO(A):

SILVÂNIA NARIELLY ARAÚJO LIMA.


TÍTULO DO TCC:

"ATIVIDADE CITOTÓXICA, GENOTÓXICA E MUTAGÊNICA DE
EXTRATOS DE *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) e *Justicia rubrobracteata*
(Alcantara & G. Soares) SOBRE CEPAS DE *Allium cepa*".


Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 20 de fevereiro de 2024.


BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 **IGOR LUIZ VIEIRA DE LIMA SANTOS**
Data: 29/02/2024 17:25:54-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos - Orientador - (Titular/UFCG)

Documento assinado digitalmente
 **GIVANILSON BRITO DE OLIVEIRA**
Data: 29/02/2024 18:02:45-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Me. Givanilson Brito de Oliveira - Avaliador - UFCG

Documento assinado digitalmente
 **JAQUELINE FERREIRA RAMOS**
Data: 01/03/2024 15:12:08-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Me. Jaqueline Ferreira Ramos - Avaliadora - UFRPE

Dedico este trabalho em memória ao meu avô, Pedro Marques de Araújo, que mesmo sem estudos sempre me incentivou a estudar, espero que onde estiver tenha orgulho de mim, agradeço por ser até hoje luz em minha vida.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de expressar minha gratidão a Deus pela oportunidade de concluir este curso e pela força que Ele me proporcionou ao longo dessa jornada. Agradeço de coração à minha família, em especial à minha mãe e à minha irmã, Maria Eduarda Araújo. Um agradecimento especial à minha irmã, Maria Eduarda Araújo, por seu constante apoio e por nunca deixar que eu desistisse dos meus sonhos. Espero que essa conquista sirva de inspiração para que você também persevere em seus objetivos. Você merece toda felicidade do mundo.

Expresso minha sincera gratidão a meu orientador, professor Igor Luiz Vieira de Lima Santos, pela orientação, conselhos e pela valiosa experiência compartilhada durante esta jornada acadêmica, desde a extensão até a iniciação científica.

Agradeço também à minha coorientadora, Amanda Marques de Lima, pelo apoio incondicional e pelo carinho demonstrado. Mais do que uma coorientadora, você é minha amiga, companheira e uma professora inspiradora. Sou imensamente grata por tudo que me ensinou, sua contribuição foi fundamental para essa conquista.

Aos meus amigos, quero expressar minha gratidão, desde aquelas que estão distantes até as mais próximas. Um agradecimento especial à Laura Lavínia e sua mãe, Maria Inês, que sempre foram como uma família para mim, acolhendo-me desde pequena e oferecendo conselhos valiosos para continuar e prosseguir na graduação.

Agradeço também aos amigos que fiz em Cuité, mencionando-os em ordem alfabética: Amanda Geovana, Bruna Gerlane, Francisco Gabriel, Gabrielle Maniçoba, Maria da Vitória e Maria Vivia. Minhas amigas e colegas de quarto Maria da Vitória e Maria Vivia, vocês são muito especiais para mim. E aos amigos que fiz durante a graduação, Francisco Gabriel, Gabrielle Maniçoba e Maria da Vitória, quero expressar minha gratidão pelas risadas compartilhadas, pelas festas, noites de estudo, momentos de desabafo e pelo apoio mútuo para não desistirmos. Espero que nossa amizade perdure para sempre.

Não posso deixar de agradecer às colegas de laboratório, com uma menção especial à Aline Katiane.

Aos meus preceptores, Amanda e Luiz Joardan, expresso minha profunda gratidão por tudo que me ensinaram sobre a prática farmacêutica e por serem exemplos a seguir. Admiro profundamente o comprometimento de vocês com a profissão. Agradeço também às funcionárias Patrícia Santos, Lidiane e Detinha, que estiveram ao meu lado durante o estágio. Além dos ensinamentos profissionais, considero que conquistei amizades valiosas que me auxiliaram a me tornar uma profissional melhor.

Por fim, agradeço ao PIBITI/PIBIC/CAPES pelo incentivo e apoio financeiro, os quais foram de suma importância para essa jornada.

RESUMO

As plantas medicinais são amplamente empregadas no tratamento de diversas enfermidades, embora algumas possam conter substâncias citotóxicas, genotóxicas e mutagênicas, exigindo estudos para identificação dessas propriedades. Entre as plantas brasileiras, destaca-se a *Arrabidaea chica*, da família Bignoniaceae, reconhecida por suas propriedades medicinais no tratamento de diarreia, enfermidades da pele, cólica intestinal, anemia e cicatrização de feridas. Outra família relevante é a Acanthaceae, especialmente o gênero *Justicia*, que recentemente foi descoberta uma nova espécie, a *Justicia rubrobracteata*, ainda não estudada quanto a suas propriedades terapêuticas ou segurança. Esse trabalho teve como objetivo avaliar a atividade citotóxica, genotóxica e mutagênica de extratos da *Arrabidaea chica* e *Justicia rubrobracteata* através do teste de *Allium cepa*. Para tal, foram preparados extratos aquosos em diferentes concentrações, por infusão, decocção e maceração (para a *Arrabidaea chica*) e apenas por infusão (para a *Justicia rubrobracteata*). Os testes foram conduzidos utilizando a água destilada como controle negativo e metamizol como controle positivo. Por meio da análise do índice mitótico foi possível investigar a citotoxicidade dos extratos, enquanto a genotoxicidade foi avaliada por meio de análises microscópicas. Os resultados revelaram citotoxicidade nos extratos da *Arrabidaea chica* e *Justicia rubrobracteata*, evidenciada pela diminuição do índice de divisão celular. A *Arrabidaea chica* não demonstrou efeito genotóxico ou mutagênico no teste *Allium cepa*. Todavia, a *Justicia rubrobracteata* apresentou efeito genotóxico, sendo observadas células com botão nuclear, lesão nuclear, núcleo fragmentado, corpos apoptóticos, alterações morfológicas, ruptura nuclear e núcleo alongado. Não foi observado atividade mutagênica devido à ausência de micronúcleos. Portanto, esta pesquisa destaca não apenas os resultados obtidos, mas também ressalta a importância de futuras investigações, visando fortalecer a compreensão dessas plantas específicas e fornecer orientações mais amplas sobre o uso seguro de plantas medicinais na medicina tradicional. Assim, as descobertas realizadas neste trabalho sobre extratos de *Arrabidaea chica* e *Justicia rubrobracteata* abrem novas perspectivas para a aplicação biotecnológica destes no tratamento de diversas enfermidades. Apesar dos resultados satisfatórios, ainda são necessários mais estudos sobre as propriedades dessas plantas.

Palavras-chave: Plantas medicinais; *Allium cepa*; micronúcleo; atividade antiproliferativa; Citogenotoxicidade.

ABSTRACT

Medicinal plants are widely used in the treatment of various diseases, although some substances may contain cytotoxic, genotoxic and mutagenic substances, requiring studies to identify these properties. Among Brazilian plants, *Arrabidaea chica*, from the Bignoniaceae family, stands out, recognized for its medicinal properties in the treatment of diarrhea, skin diseases, intestinal colic, anemia and wound healing. Another relevant family is the Acanthaceae, especially the genus *Justicia*, in which a new species was recently discovered, *Justicia rubrobracteata*, which has not yet been studied regarding its therapeutic properties or safety. This work aimed to evaluate the cytotoxic, genotoxic and mutagenic activity of extracts of *Arrabidaea chica* and *Justicia rubrobracteata* through the *Allium cepa* test. To this end, aqueous extracts were prepared in different concentrations, by infusion, decoction and maceration (for *Arrabidaea chica*) and by infusion alone (for *Justicia rubrobracteata*). The tests were continuous using distilled water as a negative control and metamizole as a positive control. By analyzing the mitotic index, it was possible to investigate the cytotoxicity of the extracts, while the genotoxicity was evaluated through microscopic analyses. The results revealed cytotoxicity in the extracts of *Arrabidaea chica* and *Justicia rubrobracteata*, evidenced by the decrease in the cell division rate. *Arrabidaea chica* did not demonstrate a genotoxic or mutagenic effect in the *Allium cepa* test. However, *Justicia rubrobracteata* presented a genotoxic effect, with cells with nuclear button, nuclear lesion, fragmented nucleus, apoptotic bodies, morphological changes, nuclear rupture and elongated nucleus being observed. No mutagenic activity was observed due to the absence of micronuclei. Therefore, this research highlights not only the results obtained, but also highlights the importance of future investigations, strengthening the understanding of these specific plants and providing broader guidance on the safe use of medicinal plants in traditional medicine. Thus, the discoveries made in this work on extracts of *Arrabidaea chica* and *Justicia rubrobracteata* open new perspectives for their biotechnological application in the treatment of various diseases. Despite the overwhelming results, more studies are still needed on the properties of these plants.

Keywords: Medicinal plants; *Allium cepa*; micronucleus; antiproliferative activity; Cytogenotoxicity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: <i>Arrabidaea chica</i>	15
Figura 2: Folhas e flores da <i>Justicia rubrobracteata</i>	16
Figura 3: Ilustração esquemática das diferentes fases do ciclo celular. A interfase é dividida nas fases G1, S e G2. A fase M é ainda dividida em mitose (divisão nuclear) e citocinese (divisão citoplasmática), é presente na citocinese vegetal o fragmoplasto e na animal o anel de actina (setas).....	29
Figura 4: Passo a passo da obtenção das folhas e da preparação dos extratos de <i>Arrabidaea chica</i> e <i>Justicia rubrobracteata</i>	35
Figura 5: Passo a passo da preparação dos extratos para o bioensaio utilizando o teste <i>Allium cepa</i>	36
Figura 6: (a) Bulbos de cebola em água destilada, (b) crescimento das raízes, (c) medição do comprimento das raízes, (d) raízes em contato com os extratos de <i>Arrabidaea chica</i>	38
Figura 7: Folhas de <i>Arrabidaea chica</i>	40
Figura 8: Corte transversal do pecíolo da <i>Arrabidaea chica</i> , evidenciando tricomas (seta)....	40
Figura 9: Corte transversal do pecíolo da <i>Arrabidaea chica</i>	41
Figura 10: Extratos de <i>Arrabidaea chica</i> obtidos por diferentes métodos de extração e solventes. Extratos obtidos por maceração (A_{Mac}), infusão (A_{Inf}) e decocção (A_{Dec}) em uma concentração de 3g/100mL, 6g/100mL e 12g/100mL de droga vegetal para 100mL de água destilada.....	43
Figura 11: Interfase, prófase, metáfase, anáfase e telófase, no controle negativo (CN).....	44
Figura 12: Alterações celulares observadas pela análise de células meristemáticas de raízes de <i>Allium cepa</i> no controle positivo (CP). (a) Anáfase com quebra cromossômica, (b) Anáfase com ponte cromossômica, (c) Telófase com cromossomo retardatário, (d) Metáfase com aderência cromossômica e cromossomo fora da placa, (e) Metáfase com aderência cromossômica (f)-(g) Metáfase com cromossomos isolados, (h) Prófase com micronúcleo (seta).....	44
Figura 13: <i>Justicia rubrobracteata</i>	47
Figura 14: Extratos aquosos de <i>Justicia rubrobracteata</i> obtidos por infusão, nas concentrações de 5, 7,5 e 10 g/100mL.....	48
Figura 15: Aberrações cromossômicas presentes nos extratos de <i>Justicia rubrobracteata</i> : (a) células com botão nuclear (seta); (b) lesão nuclear (seta); (c) células com núcleo fragmentado e corpos apoptóticos e alterações morfológicas das células; (d) ruptura nuclear (seta); (e) núcleo alongado (seta).....	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Atividade bioativa antitumoral e citotóxica da espécie <i>Justicia</i>	25
Tabela 2: Resumo dos grupos de análise planejados para a realização desta pesquisa, dados das concentrações utilizadas e as siglas adotadas para a apresentação dos resultados.....	37
Tabela 3: Porcentagem do IM em diferentes fases nos tratamentos dos extratos de <i>Arrabidaea chica</i> obtidos por maceração (A_{Mac}), infusão (A_{Inf}) e decocção (A_{Dec}). CN e CP são os controles negativo e positivo, respectivamente.....	45
Tabela 4: Porcentagem do IM em diferentes fases nos tratamentos dos extratos de <i>Justicia rubrobracteata</i> , obtidos por infusão (J_{Inf}) em diferentes concentrações. CN e CP são os controles negativo e positivo, respectivamente.....	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A_{Inf} – Extrato de *Arrabidaea chica* obtido por infusão.

A_{Dec} – Extrato de *Arrabidaea chica* obtido por decocção.

A_{Mac} – Extrato de *Arrabidaea chica* obtido por maceração.

CP – Controle positivo.

CN – Controle negativo.

IM - Índice mitótico.

J_{Inf} – Extrato de *Justicia rubrobracteata* obtido por infusão.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
2. OBJETIVOS.....	19
2.1 OBJETIVO GERAL.....	19
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	19
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	20
3.1 PLANTAS MEDICINAIS.....	20
3.1.1 <i>Arrabidaea chica</i>	21
3.1.2 <i>Justicia rubrobracteata</i>	23
3.1.3 Métodos de extração.....	26
3.2 TOXICIDADE.....	27
3.2.1 Ciclo Celular.....	28
4. METODOLOGIA.....	34
4.1 OBTENÇÃO DA DROGA VEGETAL E PREPARAÇÃO DOS EXTRATOS.....	34
4.2 TESTE <i>ALLIUM CEPA</i>	35
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	38
5.1 <i>ARRABIDAEA CHICA</i>	39
5.1.1 Análise do Extrato Aquoso.....	41
5.2 <i>JUSTICIA RUBROBRACTEATA</i>	46
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	51
7. REFERÊNCIAS.....	53

1. INTRODUÇÃO

As plantas medicinais são mundialmente utilizadas para o tratamento de várias enfermidades, seja na forma de infusos, decoctos ou macerados (Assis, 2021; Feleke *et al.*, 2024). A utilização dessas plantas com fins terapêuticos atravessa milênios, sendo observada desde conhecimentos do senso comum até os estudos com pesquisas científicas, caracterizando esse vínculo entre a cultura e a saúde.

Estima-se que aproximadamente 80% da população dos países em desenvolvimento dependa exclusivamente das plantas medicinais no tratamento de diversas doenças, atribuídas à sua ampla distribuição, eficácia e custo acessível (Jardim; Sossae; Ribeiro, 2023). Segundo o Ministério da Saúde, cerca de 40% dos fármacos disponíveis no mercado dispõem de plantas e outros princípios naturais para seu desenvolvimento (Brasil, 2016). A popularidade dessas plantas é impulsionada pelos altos custos, indisponibilidade e/ou potenciais efeitos colaterais associados aos medicamentos sintéticos (Gadelha *et al.*, 2015; Kadiwal *et al.*, 2023). Os estudos realizados sobre plantas medicinais desempenham um papel fundamental ao identificar e introduzir na prática terapêutica as substâncias ativas presentes nelas, destacando a importância contínua dessas fontes naturais de tratamento para a saúde humana (Cunha *et al.*, 2016).

No Brasil, a utilização de plantas tem como base as práticas indígenas, que agregadas aos conhecimentos das culturas europeias e africanas, tornou-se uma prática sociocultural da população brasileira (Gadelha *et al.*, 2015). Assim, a combinação da biodiversidade com o conhecimento tradicional do uso, concedeu ao Brasil o privilégio para o desenvolvimento de novos produtos naturais (Brasil, 2018). A aprovação da Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos (PNPMF) (Brasil, 2006a) e da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (Brasil, 2006b) ocorreu em 2006. O Ministério da Saúde utiliza dessas políticas com o intuito de inserir os fitoterápicos no sistema oficial de saúde, integralizando o acesso às plantas medicinais, eficaz e seguramente, conforme recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Com isso, essas políticas públicas vêm promovendo à população uma melhoria na qualidade de vida.

O Brasil destaca-se como um verdadeiro tesouro de biodiversidade, abrigando uma extensa variedade de plantas com potencial terapêutico. Essa riqueza natural é especialmente evidente na região Norte e Nordeste, que possuem uma flora única e ainda pouco explorada

em termos de suas propriedades. O estudo dessa flora oferece uma oportunidade singular de descobrir novos fármacos e compostos bioativos.

Uma família de plantas encontradas no Brasil com uma ampla gama de propriedades medicinais é a Bignoniaceae (Rahmatullah *et al.*, 2010; Rodrigues, 2023). Dentre as plantas da família Bignoniaceae destaca-se a *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) (Figura 1), conhecida popularmente por carajuru, cipó-pau, carapiranga, cipó-cruz, carajiru ou crajiru (Côrrea, 1984; Rodrigues, 2023). As folhas da *Arrabidaea chica* são popularmente empregadas no tratamento de diarreia com sangramento, enfermidades da pele, cólica intestinal, inflamação uterina, anemia e na cicatrização de feridas (Andrade *et al.*, 2023; Bonfim, 2018). Pesquisas sobre as atividades medicinais da *Arrabidaea chica* podem levar a maiores investimentos pelas indústrias farmacêuticas devido a sua ação como quimiopreventivos, anti-inflamatórios, antimicrobianos e eficácia nos filtros solares devido às propriedades antioxidantes (Bonfim, 2018; Oliveira *et al.*, 2009). Essa planta possui composição rica em pigmentos, como os de coloração vermelha-escuro, que além de uso terapêutico, são utilizados pelas tribos indígenas para pinturas corporais, enfeites, utensílios e vestuários, também como protetor solar e repelente (Cortez de Sá *et al.*, 2016).

Figura 1: *Arrabidaea chica*.



Fonte: própria, 2024.

Outra família predominante no Brasil e que se destaca por suas propriedades medicinais é a Acanthaceae (Irawan *et al.*, 2023; Shinwari *et al.*, 2017). Em geral, as folhas, raízes e outras partes dessas plantas são utilizadas como antipiréticos, antiinflamatórios, antiespasmódicos, antissépticos, antidiabéticos, também são utilizados no tratamento de doenças de pele, tosse, infecções oculares, pneumonia, edema etc. (Irawan *et al.*, 2023; Shinwari *et al.*, 2017).

Em 2020, Alcantara *et al.* encontraram uma nova espécie de Acanthaceae, do gênero *Justicia* (o maior dessa família), durante um estudo botânico de campo de afloramentos rochosos no estado da Paraíba, nordeste do Brasil, a qual foi denominada *Justicia rubrobracteata*. Atualmente, essa nova espécie é encontrada apenas no nordeste do Brasil (Paraíba e Rio Grande do Norte). Na Paraíba, encontra-se no Curimataú, na cidade de Cuité, que pertence à mesorregião do agreste paraibano.

Alcantara *et al.* (2020) descreveram e ilustraram (Figura 2) esta nova espécie para a área de estudo, com particular atenção à sua morfologia polínica. Segundo esses autores, a nova espécie possui hábito arbustivo com inflorescências terminais e axilares e flores vermelhas. Como a *Justicia rubrobracteata* foi descoberta recentemente, ainda não há muitos estudos sobre a mesma, especialmente no que se refere a suas ações, como sua toxicidade.

Figura 2: Folhas e flores da *Justicia rubrobracteata*.



Fonte: própria, 2024.

Conforme Oliveira, Machado e Rodrigues (2014), em geral, o uso das plantas medicinais ocorre indiscriminadamente, podendo ser utilizadas em excesso (gerando risco de intoxicação) ou em quantidade subterapêutica. As plantas, mesmo que utilizadas com finalidades terapêuticas, são xenobióticos, ou seja, um produto estranho que, quando introduzido no organismo humano, sofre biotransformações e pode gerar produtos tóxicos (Nicoletti *et al.*, 2007; Veiga Junior; Pinto; Maciel, 2005). Dessa forma, alguns efeitos colaterais relacionados ao uso de plantas medicinais já foram relatados, como reações alérgicas, irritação gastrointestinal, hemólise, danos a órgãos e carcinogenicidade (Abdualmjid; Sergi, 2013; Van Der Bijl; Van Der Bijl, 2012). A dosagem e a frequência de uso são fatores determinantes para esses efeitos colaterais (Macieli *et al.*, 2018). Devido a esses efeitos tóxicos e a limitação do conhecimento científico sobre a eficácia e segurança de várias plantas, é necessária a utilização de sistemas *in vitro* para identificar a eficácia ou toxicidade das plantas precocemente (Schreiner *et al.*, 2024).

O teste *Allium cepa* é um bioindicador ideal para uma primeira avaliação da toxicidade de extratos, devido a sua acessibilidade, sensibilidade, rapidez, confiabilidade e seu baixo custo (Da Silva *et al.*, 2023; Lessa; Silva; Cariello, 2017). Esse teste utiliza raízes de cebola como um indicador sensível para detectar alterações genéticas em resposta à exposição de substâncias químicas (Lessa; Silva; Cariello, 2017). Assim, avalia alterações na divisão celular, determinando a citotoxicidade por meio do cálculo do índice mitótico (IM), além de facilitar a visualização das aberrações cromossômicas por meio de observações microscópicas (Da Silva *et al.*, 2023). Dessa forma, as observações microscópicas permitem identificar se nas raízes da cebola ocorre um aumento do número basal de aberrações cromossômicas, como quebras cromatídicas, pontes anafásicas, formação de micronúcleo, destruição do cromossomo e alterações no processo de divisão celular (Carvalho, 2018; Leme; Marin-Morales, 2009).

A avaliação da citotoxicidade, mutagenicidade e genotoxicidade de extratos é de suma importância para a avaliação da segurança ou aplicações terapêuticas destes. Por exemplo, plantas que contêm metabólitos secundários que têm atividade citotóxica são bastante usadas no tratamento do câncer devido à sua capacidade de inibir a proliferação celular (Breijyeh *et al.*, 2021; Hister *et al.*, 2017) No entanto, não podem possuir atividade genotóxica ou mutagênica, visto que são prejudiciais ao organismo.

A escolha de se estudar tais propriedades da *Arrabidaea chica* e *Justicia rubrobracteata* é motivada pelo seu amplo uso medicinal e pela sua recente descoberta no

Brasil, destacando a necessidade de compreender mais profundamente se há potencial tóxico. O estudo dessas plantas não apenas visa identificar substâncias promissoras para o desenvolvimento de medicamentos mais eficazes e seguros, mas também contribui significativamente para a preservação da biodiversidade local. A valorização dessas plantas pode inspirar a conservação dos ecossistemas nos quais estão inseridas, promovendo a harmonia entre a saúde humana e o ambiente. Além disso, este trabalho também contribui para expandir o conhecimento sobre a diversidade da flora brasileira.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a atividade citotóxica, genotóxica e mutagênica dos extratos de *Arrabidaea chica* e *Justicia rubrobracteata* através do teste *Allium cepa*.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar busca na região para coleta de matéria-prima;
- Preparar extratos aquosos de folhas de *Arrabidaea chica*, em diferentes concentrações, suprimir por meio de infusão, maceração e decocção;
- Preparar extratos aquosos de folhas de *Justicia rubrobracteata*, em diferentes concentrações e por meio de infusão;
- Realizar o teste com *Allium cepa*;
- Investigar citotoxicidade dos extratos *Arrabidaea chica* e *Justicia rubrobracteata*, utilizando o cálculo do índice mitótico;
- Analisar a genotoxicidade e mutagenicidade da *Arrabidaea chica* e *Justicia rubrobracteata* através do aparecimento de mutações/aberrações (micronúcleos) cromossômicas no teste *Allium cepa*;

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 PLANTAS MEDICINAIS

Desde os tempos antigos, a humanidade tem utilizado plantas medicinais tanto para tratar como para prevenir diversas doenças, adquirindo um vasto conhecimento transmitido por gerações (Ferreira *et al.*, 2019; Mattos *et al.*, 2018; Silva; Furtado; Damasceno, 2021). Tais plantas podem ser utilizadas de diversas maneiras, como na forma de infusos, decoctos ou macerados, sendo os chás as formas mais comuns (Assis, 2021; Feleke *et al.*, 2024).

Plantas medicinais contêm uma variedade de substâncias ou metabólitos secundários que desempenham papéis importantes no tratamento de doenças e na promoção da saúde (Matos, 2021). Essas substâncias instituíram a base terapêutica medicamentosa até a primeira metade do século XX (Assis, 2021). Durante a segunda metade do século XX, com o progresso da medicina alopática, o uso de plantas com finalidades terapêuticas diminuiu (Assis, 2021). No entanto, devido aos altos custos, inacessibilidade, risco de toxicidade e efeitos colaterais dos medicamentos sintéticos, a utilização das plantas para fins terapêuticos continua sendo comum e torna-se uma melhor alternativa (Barros, 2018; Gadelha *et al.*, 2015; Kadiwal *et al.*, 2023). Assim, as plantas medicinais são o recurso terapêutico mais viável para as comunidades menos favorecidas financeiramente e com menor acesso, por serem encontradas em mercados, feiras, domicílios ou nos quintais das residências (Silva, Lobato, Ravena-Canete, 2019).

As plantas medicinais são utilizadas pela indústria farmacêutica para a produção de fitoterápicos e medicamentos. A fitoterapia tem por finalidade estudar as funções terapêuticas das plantas e vegetais para a prevenção e tratamento de doenças (Costa, 2021; Marinho *et al.*, 2022). Diversas pessoas recorrem ao uso de fitoterápicos, principalmente devido a um contexto histórico do uso de plantas medicinais, passado de geração em geração (Marinho *et al.*, 2022).

No contexto da comercialização de fitoterápicos, é imprescindível observar diversos cuidados, inclusive quando se trata de plantas com uso consagrado ao longo dos tempos. Elementos como a correta identificação da planta, tanto por parte do comerciante quanto do fornecedor, a possibilidade de adulteração em extratos, cápsulas contendo o pó da espécie vegetal, assim como o pó da planta comercializado em saquinhos e garrafadas, merecem atenção. Além disso, é crucial abordar as potenciais interações entre plantas medicinais e

medicamentos alopáticos, bem como os riscos associados a superdosagens, reações alérgicas ou toxicidade (Pedroso; Andrade; Pires, 2021; Veiga Junior; Pinto; Maciel, 2005). Quando os fitoterápicos são utilizadas corretamente, possuem menor custo, risco de toxicidade e efeitos colaterais em decorrência do uso de medicamentos industrializados, além de proporcionar a continuação dessa cultura empírica pela população, dentre outros benefícios (Costa, 2021; Kadiwal *et al.*, 2023; Santana *et al.*, 2018).

O Brasil é um dos países com uma ampla gama de plantas medicinais disponíveis, possuindo a maior parcela da biodiversidade mundial (15-20%) (Leite; Camargos; Castilho, 2021). Todavia, a maioria dessa biodiversidade ainda não foi explorada, logo, existe um vasto campo para o desenvolvimento de novos medicamentos fitoterápicos (Leite; Camargos; Castilho, 2021). Além disso, o número de medicamentos fitoterápicos licenciados no Brasil e o número de publicações a respeito do uso de fitoterápicos ainda é pequeno se comparado a outros países (Carvalho *et al.*, 2018; Leite; Camargos; Castilho, 2021). Assim, torna-se evidente a importância de se conduzir pesquisas para melhor compreender e aproveitar esse patrimônio natural brasileiro. Esses estudos possibilitam o conhecimento sobre a diversidade da flora local e fornecem informações relevantes acerca do potencial terapêutico desses recursos naturais (Figueredo; Gurgel; Gurgel Junior, 2014; Magalhães *et al.*, 2019). Assim, a expansão da fitoterapia baseada no uso racional de plantas medicinais e no uso sustentável da biodiversidade brasileira pode melhorar a qualidade de vida da população e levar ao desenvolvimento econômico e tecnológico (Leite; Camargos; Castilho, 2021).

3.1.1 *Arrabidaea chica*

Dentre as plantas medicinais encontradas no Brasil, destaca-se a *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) B. Verlot (Figura 1) (Bonfim, 2018). Essa é uma planta arbustiva trepadeira nativa de florestas tropicais, encontrada na Amazônia. Em 1981, Cronquist classificou a espécie como pertencente à divisão *Magnoliophyta*, classe *Magnoliopsida*, subclasse *Asteridae*, ordem *Scrophulariales*, família *Bignoniaceae*, gênero *Arrabidaea*. A família *Bignoniaceae* compreende aproximadamente 1120 gêneros com cerca de 800 espécies (Barros, 2018; Pauletti; Bolzani; Young, 2003). Apesar de ser uma planta comum na região da Amazônia, é bastante utilizada na medicina popular em diversas regiões brasileiras, por meio de chás, banhos e compressas de suas folhas.

A *Arrabidaea chica* apresenta alguns constituintes como alcaloides, flavonoides, pigmentos flavônicos, bixina, carajurina, carajurona, ferro assimilável, cumarinas, genipina, quinonas, saponinas, taninos, deoxiantociianidina, triterpenos etc. (Alves *et al.*, 2010; Barros, 2018). Com isso, muitas propriedades terapêuticas são relatadas, como na cicatrização de feridas, no tratamento de inflamações, distúrbios intestinais, doenças gastrointestinais, hemorragia, leishmanias, enterocolites, lavagem de ferimentos na pele, anemias, infecções ginecológicas, além ter atividade antimicrobiana e antioxidante (Alves *et al.*, 2010; Bonfim, 2018; Brito *et al.*, 2024; Ferreira *et al.*, 2013; Mafioleti *et al.*, 2013; Moragas-Tellis *et al.*, 2020; Orosco; Mendoza; Meléndez, 2024; Siqueira, 2022; Siraichi *et al.*, 2013). Recentemente, Lima *et al.* (2022) demonstraram que a *Arrabidaea chica* apresenta potencial terapêutico para o tratamento da dor neuropática e/ou adjuvante no tratamento convencional da mesma.

Na *Arrabidaea chica* são encontrados pigmentos como a bixina, genipina e derivados da cajurina, que produzem um corante vermelho-escuro. Assim, essa planta é utilizada por indígenas para pintura corporal, tingir utensílios e roupas (Barros, 2018; Matos, 2021; Siraichi *et al.*, 2013). Além disso, em algumas tribos indígenas, é utilizado o infuso das folhas no tratamento da conjuntivite aguda e sob a forma de cataplasma como método profilático contra picada de mosquitos (Chagas, 2016).

Recentemente, De Souza *et al.* (2022) realizaram uma análise da qualidade da erva medicinal da *Arrabidaea chica* comercializada em Belo Horizonte e observaram que amostras estavam, em geral, adequadas para consumo. De fato, segundo Ferreira *et al.* (2013), em Minas Gerais, essa espécie é comumente utilizada no tratamento de câncer, sendo considerada uma precursora no aumento de células sanguíneas. Isso se dá devido à medicina popular afirmar que a espécie aumenta as concentrações de hemácias e plaquetas durante o tratamento de quimioterapia e/ou radioterapia (Ferreira *et al.*, 2013). Rocha *et al.*, (2019) demonstram pela primeira vez que essa planta influencia positivamente o tratamento do câncer de mama induzido por 7,12-dimetil-1,2-benzantraceno em um modelo animal, induzindo uma redução no estresse oxidativo e na toxicidade da quimioterapia. Isso significa que a *Arrabidaea chica* pode ter implicações clínicas em estudos futuros. Recentemente, o extrato das folhas dessa planta mostrou potencial ação no combate à cardiotoxicidade induzida pela doxorubicina (Barreto *et al.*, 2021).

Portanto, a *Arrabidaea chica* apresenta diversas propriedades terapêuticas promissoras para o tratamento de várias enfermidades. Além disso, cada vez mais novas propriedades

terapêuticas desta planta vêm sendo descobertas. Devido a sua composição química, as pesquisas sobre as propriedades medicinais dessa planta podem levar indústrias farmacêuticas a investir na produção de novos medicamentos baseados nos seus compostos (Barros, 2018). Através destas informações, fica evidente o amplo uso desta planta, realizado com diversas finalidades diferentes, bem como a importância da necessidade de estudos relacionados ao seu uso, com o intuito de garantir a eficácia e segurança da utilização da mesma em diferentes enfermidades.

3.1.2 *Justicia rubrobtactea*

A família Acanthaceae é mundialmente conhecida por possuir várias propriedades medicinais e ter importância cultural e econômica tanto na medicina tradicional quanto na horticultura (Gangaram *et al.*, 2022). Nessa família já foram encontrados metabólitos secundários de suma importância farmacológica, como glicosídeos, flavonoides, alcaloides, triterpenoides e ácidos graxos (Gangaram *et al.*, 2022). Diante disso, são utilizadas como antimicrobiana, antipiréticos, antiinflamatórios, antiespasmódicos, antissépticos, antidiabéticos, antiamebiana, antioxidante, antibacterianos, antifúngicos, anticancerígenos, bem como no tratamento de doenças de pele, tosse, infecções oculares, pneumonia, edema etc. (Gangaram *et al.*, 2022; Irawan *et al.*, 2023; Meurer-Grimes *et al.*, 1996; Sobia *et al.*, 2018).

A Acanthaceae é uma família pantropical e subtropical grande e diversificada, pertencente à ordem *Lamiales* (APG, 2016) e composta por cerca de 346 gêneros e 4300 espécies (Al-Hakimi *et al.*, 2023; Matos; Batista; Figueirinha, 2022). Sua distribuição se estende por zonas temperadas e tropicais tanto no Velho Mundo quanto no Novo Mundo (Kiel; Daniel; Mcdade, 2018). Assim, as plantas desta família são encontradas em regiões subtropicais, tropicais e temperadas da Malásia, Indonésia, Brasil, África, Ásia e América Central (Sudheer; Praveen, 2021). No Brasil, existem cerca de 39 gêneros e 453 espécies da Acanthaceae (Silva; Bonadeu, 2019).

No Brasil, o gênero *Justicia* possui 127 espécies registradas (Profice *et al.*, 2015), sendo o maior da família Acanthaceae, com cerca de 600 espécies. As plantas desse gênero apresentam diversas atividades medicinais, por isso, toda a planta (folhas, raízes e outras partes da planta), especialmente os extratos feitos com as folhas, são utilizadas na medicina popular para o tratamento de várias enfermidades. Tais propriedades medicinais são atribuídas

à presença de vários metabólitos secundários nesse gênero, como lignanas, flavonoides, terpenoides e alcaloides (Joseph; Srinivasan, 2022).

As plantas pertencentes ao gênero *Justicia*, como a *Justicia pectoralis* (Guimarães *et al.*, 2020), *Justicia adhatoda* (Pa; Mathew, 2012), *Justicia flava* (Agyare *et al.*, 2013), *Justicia pectoralis* (Chambá) (Corrêa; Alcântara, 2012), entre outras, são notáveis por sua atividade antimicrobiana. Outra planta relevante é a *Justicia flava* (Forssk.), reconhecida na medicina tradicional pelo tratamento de tosse, paralisia, febre, epilepsia, convulsões, espasmos, infecções e distúrbios da pele (Agyare *et al.*, 2013).

A Tabela 1 apresenta um resumo de várias espécies do gênero *Justicia*. O interesse pelo estudo do isolamento dessas espécies para análise de suas bioatividades, como citotoxicidade e atividade antitumoral, não é recente, como evidenciado na tabela. Embora o gênero *Justicia* contenha uma vasta quantidade de espécies, apenas algumas foram estudadas química e biologicamente. No entanto, pode-se observar que esse gênero apresenta uma significativa quantidade de espécies que possuem atividade antitumoral e citotóxica (Cazarolli *et al.*, 2006; Roja *et al.*, 2011).

Algumas espécies do gênero *Justicia* contém em sua composição as lignanas, as quais são um grupo de produtos naturais que apresentam diversos efeitos biológicos e podem servir como compostos líderes para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos com atividade citotóxica (Fukamiya; Lee, 2004; Hui *et al.*, 1986). Como exemplo de lignanas temos o Taiwanina E, justicidina B, helioxantina, difilina, patentiflorina A e B, e Justiciresinol (Tabela 1). O elenosídeo, por exemplo, é o composto isolado de *Justicia hyssopifolia* L., sendo este o arilnaftaleno lignano mais farmacologicamente estudado no gênero *Justicia*. Tal composto apresenta atividades sedativas, relaxantes musculares, citotóxicas, antivirais, inseticidas, cardiotônicas, analgésicas, inibitórias da peroxidação lipídica, anti-inflamatórias e estimulantes e exibe propriedades depressoras significativas do sistema nervoso central em ratos (Navarro *et al.*, 2011).

Como apresentado na Tabela 1, as lignanas obtidas através da *J. pectoralis* são citotóxicas para leucemia e linhas de células tumorais sólidas (Hui *et al.*, 1986). Basit *et al.* (2022) realizaram ensaios de letalidade da artêmia e toxicidade oral aguda do extrato hidroalcoólico da *Justicia vahlii* Roth., planta utilizada no Sul da Ásia para tratar dores de dente e doenças de pele. Tais autores confirmaram a natureza não tóxica do extrato e que essa planta pode ser consumida como aditivo alimentar. Os flavonoides presentes no extrato

podem ser os principais fitoconstituintes funcionais responsáveis pelos efeitos farmacológicos do extrato revelando os benefícios da espécie (Basit *et al.*, 2022).

Tabela 1: Atividade bioativa antitumoral e citotóxica da espécie *Justicia*.

Espécie	Composto(s)	Bioatividade	Referência
<i>J. betonica</i>	Jusbetonina Cilinaftalida A	Antitumoral	Subbaraju <i>et al.</i> (1991)
<i>J. brandegeana</i>	β -sitosterol- β -D-glicosídeo	Antitumoral e citotóxica	Shehawy (2022)
<i>J. ciliata</i>	Tuberculatina	Antitumoral	Lu <i>et al.</i> (2008)
<i>J. extensa</i>	Difilina/Justicidina A	Citotóxica	Wang e Ripka (1983)
<i>J. flava</i>	Helioxantina	Antitumoral	Tseng <i>et al.</i> (2008)
<i>J. gendarussa</i>	Apigenina	Antitumoral	Cai <i>et al.</i> (2011)
<i>J. glauca</i>	Justiciresinol	Citotóxica	Subbaraju <i>et al.</i> (1991).
<i>J. hyssopifolia</i>	Elenosídeo	Citotóxica	Navarro <i>et al.</i> (2011)
<i>J. neesii</i> <i>Ramamoorthy</i>	-	Antitumoral e citotóxica	Rajasekhar e Subbaraju (2000)
<i>J. patentiflora</i>	Patentiflorina A, Patentiflorina B	Citotóxica	Susplugas <i>et al.</i> (2005)
<i>J. pectoralis</i>	-	Citotóxica	Hui <i>et al.</i> (1986)
<i>J. procumbens L.</i>	Taiwanina E	Antitumoral e citotóxica	Chen <i>et al.</i> (1996)
<i>J. purpúrea</i>	Justicidina B, Xantoxilol, Cleistanina B	Citotóxica	Kaur <i>et al.</i> (2009) e Kavitha <i>et al.</i> , (2003).

Fonte: Própria, 2024.

Em testes *in vivo*, o extrato etanólico de *Justicia neesii Ramamoorthy* e o extrato metanólico de toda a planta de *Justicia procumbens L.* apresentou atividade inibitória significativa *in vivo* contra o crescimento da leucemia linfocítica P-388 e citotoxicidade *in vitro* no ensaio de cultura de células de 9 KB (carcinoma nasofaríngeo humano) (Chen *et al.*,

1996; Corrêa; Alcântara, 2012). Shehawy et al., (2022) isolaram e purificaram o β -sitosterol- β D-glicosídeo, do extrato metanólico de *Justicia brandegeana*, para avaliação da citotoxicidade contra diferentes tipos de linhas celulares de câncer, sendo comprovado sua atividade como anticâncer contra o carcinoma de pulmão (Shehawy et al., 2022).

Taranath et al. (2015) avaliaram os efeitos tóxicos no teste *Allium cepa* de extratos aquosos de *Justicia adhatoda* L. Tais autores detectaram a presença de nanopartículas de zinco nessa planta e observaram que o índice mitótico diminuiu com o aumento da concentração dessas nanopartículas e da duração da exposição. Os resultados revelaram que as nanopartículas de zinco induziram anormalidades como formação de ponte anáfase, anáfase diagonal, metáfase C, metáfase pegajosa, retardatários e anáfase pegajosa em diferentes porcentagens e tempos de exposição (Taranath et al., 2015). Esses e outros fatores colaboram para os pesquisadores explorarem os vários aspectos e importância médica desse gênero.

Apesar de já existirem diversos estudos sobre a toxicidade das plantas do gênero *Justicia* e da família *Acanthaceae*, ainda são necessários estudos específicos sobre a *Justicia rubrobracteata*. Esses estudos serão fundamentais para avaliar o uso seguro desta planta, que apresenta grande potencial de atividades terapêuticas. A seguir, serão apresentados alguns aspectos sobre a toxicidade, com foco especialmente no ciclo celular das plantas, bem como no teste utilizando *Allium cepa*. Essa abordagem detalhada permitirá uma compreensão mais completa dos potenciais efeitos adversos e terapêuticos da *Justicia rubrobracteata*, bem como da *Arrabidaea chica*.

3.1.3 Métodos de extração

Os constituintes das plantas medicinais podem ser extraídos por diferentes métodos e solventes, os quais revelam a presença de diferentes grupos de metabólitos que desempenham várias atividades farmacológicas (Santos, 2018). Os métodos tradicionais para obtenção de extratos vegetais incluem maceração, infusão, decocção, dentre outros (Jibhkate et al., 2023; Verep; Saim; Karaoğul, 2023).

A maceração é um procedimento de extração sólido-líquido bastante antigo e fácil de realizar, podendo ser empregado na extração de componentes termolábeis (Jibhkate et al., 2023). Inicialmente, o material vegetal (folhas, caule etc.) é transformado em pó, permitindo uma boa interação solvente-material. Após a moagem, um solvente, como a água, é

adicionado a um recipiente fechado. Depois disso, o recipiente é lacrado e guardado por pelo menos três dias. Em seguida, o líquido é filtrado e o resíduo sólido é prensado para recuperar o máximo de solvente possível. Apenas a difusão molecular é responsável pelo processo (Jibhkate *et al.*, 2023; Verep; Saim; Karaoğul, 2023). A maceração, no entanto, é um procedimento de extração demorado, muitas vezes demorando semanas e a substância pode não ser extraída completamente (Jibhkate *et al.*, 2023). Diferentes fitoquímicos como polifenóis, flavonoides, alcaloides, taninos e saponinas podem ser obtidos por maceração, dependendo do solvente utilizado (Sasıkala; Sundaraganapathy, 2017).

A infusão é uma técnica semelhante à maceração. No entanto, a infusão é realizada mergulhando as partes da planta a serem utilizadas em água fervente por 15 minutos antes de filtrar em papel de filtro (Jibhkate *et al.*, 2023). Este método é preferido em amostras de plantas onde estão presentes componentes bioativos facilmente solúveis (Verep; Saim; Karaoğul, 2023).

A decocção, por sua vez, é um método adequado para extrair componentes solúveis em água e não afetados pelo calor (Jibhkate *et al.*, 2023). A preparação líquida neste procedimento é criada fervendo o material vegetal com água. Assim, a decocção não é recomendada para extrair componentes sensíveis ao calor. No entanto, tal método tem vantagens, como a possibilidade de extrair produtos químicos estáveis ao calor, não requer a compra de equipamentos adicionais ou dispendiosos, sendo de fácil execução (Jibhkate *et al.*, 2023). O calor é aplicado durante o período de extração para o processo ser rápido e a extração ocorra. Com o calor aplicado, ocorre diminuição do volume do solvente devido à evaporação durante o processo de extração. Após a conclusão do processo de ebulição, a mistura é resfriada e depois filtrada (Hussain; Saquib; Khan, 2019; Verep; Saim.; Karaoğul, 2023).

Vale destacar, no entanto, que além dos métodos extrativos, diversos fatores influenciam na extração. Dentre eles, destacam-se o solvente e o material vegetal utilizado, o tempo de extração, polaridade, temperatura e concentração do solvente, entre outros (Lefebvre; Destandau; Lesellier, 2021; Mokrani; Madani, 2016; Tiwari *et al.*, 2011).

3.2 TOXICIDADE

A utilização de plantas medicinais cresceu ao longo dos anos devido à facilidade na aquisição. Com isso, o uso indiscriminado tem sido elevado, pois nem todas as plantas possuem comprovação científica, podendo não chegar à população em forma de

medicamento, podendo causar intoxicação e dificuldades no diagnóstico (Almeida; Caramona, 2019; Santos *et al.*, 2019).

Conforme a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT, 2004), a toxicidade é definida como uma propriedade inerente à substância que causa efeitos nocivos aos organismos expostos durante um período, numa concentração específica. Efeitos esses que podem ser imobilidade, mortalidade, inibição da reprodução e redução do crescimento dos organismos teste. A exposição às substâncias de ação tóxica por longos períodos pode desencadear vários processos, como os citotóxicos e genotóxicos.

A incidência dos casos de internações por intoxicações por plantas está diretamente relacionada ao uso sem orientação, por indicação de um profissional sem conhecimento específico ou com base nos conhecimentos empíricos inadequados, sem fontes confiáveis (Moraes; Mezzomo; Oliveira, 2018). Segundo o Sinitox (2023), no período de 2015 a 2017, foram identificados 3.020 casos de intoxicações por plantas, destes casos ocorreram 5 óbitos. É essencial reconhecer que a utilização de produtos naturais requer a devida atenção e pesquisa, a fim de garantir sua segurança e eficácia.

O estudo de substâncias tóxicas corrobora no campo científico, como o exemplo do Tetrahydrocannabinol (THC) presente na *Cannabis sativa L.*, o principal e mais potente composto psicoativo da *Cannabis*. É responsável pelo efeito intoxicante, mas tem efeito medicinal, podendo ser utilizado como antiemético e anti-inflamatório, além de sua capacidade para reduzir a dor neuropática e crônica (Breijyeh *et al.*, 2021). Assim, para a utilização segura de plantas medicinais, são necessários testes que identifiquem substâncias que ofereçam risco à saúde humana e que acometem danos durante o ciclo celular (Frota *et al.*, 2019; Silva; Furtado; Damasceno, 2021).

3.2.1 Ciclo Celular

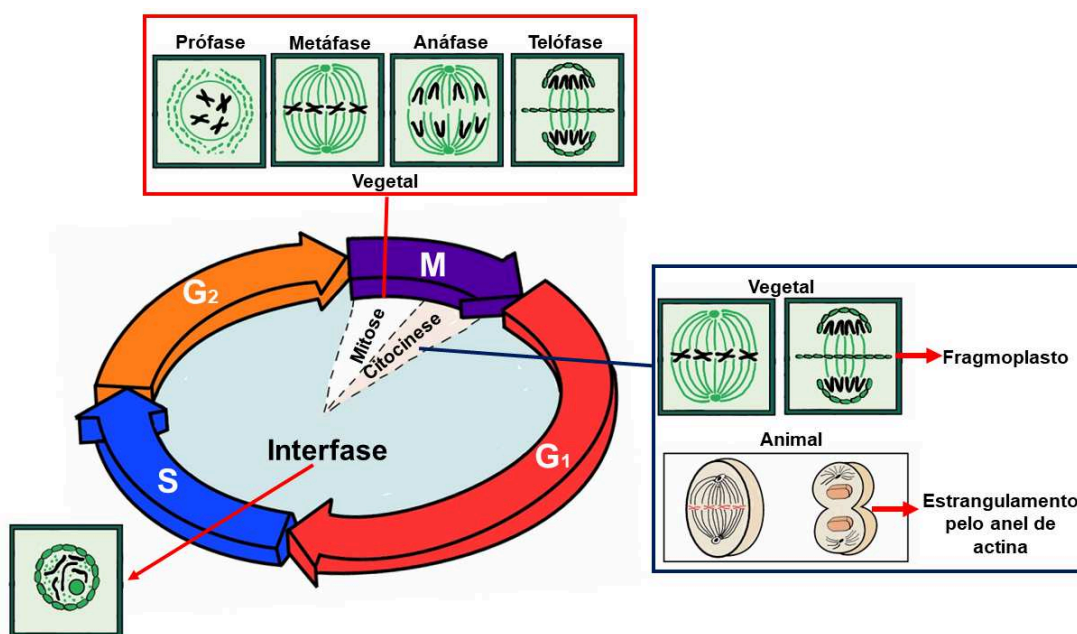
A teoria celular, formalizada em 1839 por Schleiden e Schwann, continua a ser o alicerce da biologia celular moderna. Ela sustenta que todos os organismos são compostos por unidades semelhantes, chamadas células. A divisão celular, fundamental para a continuidade da vida, visa transmitir a informação genética às células-filhas, envolvendo a duplicação do material genético e sua subsequente segregação entre as células-filhas (Chalamalasetty, 2006).

O ciclo celular é um processo altamente regulado para garantir a fidelidade da replicação de seu material genético, seguida de sua divisão entre duas células-filhas. Como apresentado na Figura 3, este ciclo é dividido, resumidamente, nas fases G1, S, G2 e M

(Chalamalasetty, 2006; Silva *et al.*, 2017). A interfase, a fase de síntese de DNA, é o estágio mais longo do ciclo celular, é resumidamente composto pelas subfases (SRI, 2022):

- **G1 (fase Gap1 ou primeira lacuna):** é a fase de replicação pré-DNA, em que ocorre a síntese de proteínas e RNA.
- **S (fase de síntese):** nesta fase o material genético é replicado para cada célula filha ter uma cópia completa do DNA.
- **G2 (fase Gap2 ou segunda lacuna):** é a fase de preparação final para a divisão celular. Assim, é a fase pós-replicação do DNA e estágio da interfase. A síntese de RNA e proteína ocorre durante esta fase.

Figura 3: Ilustração esquemática das diferentes fases do ciclo celular. A interfase é dividida nas fases G1, S e G2. A fase M é ainda dividida em mitose (divisão nuclear) e citocinese (divisão citoplasmática), é presente na citocinese vegetal o fragmoplasto e na animal o anel de actina (setas).



Fonte: adaptada de Alberts *et al.*, 2017.

A fase M é dividida em (Chalamalasetty, 2006, Silva *et al.*, 2017): (i) mitose (divisão nuclear) e (ii) citocinese (divisão citoplasmática) (Figura 3). Na mitose é a etapa em que ocorre a divisão celular propriamente dita. Nesta fase ocorre uma série de eventos, começando com a quebra do envelope nuclear, condensação cromossômica, alinhamento cromossômico,

segregação das cromátides irmãs e reforma dos novos núcleos nas células-filhas (Chalamalasetty, 2006; Silva *et al.*, 2017).

A mitose é composta por diferentes fases, sendo estas (Figura 3) (Mendonça; Laurence, 2016; Sri, 2022):

- **Prófase:** é o segundo estágio da divisão mitótica. Neste estágio, o aparecimento de estruturas semelhantes a fios definidos nos núcleos (microtúbulos do fuso mitótico) e também os cromossomos tornam-se condensados;
- **Metáfase:** é o terceiro estágio da divisão mitótica. Nesta fase ocorre o desaparecimento do nucléolo, aparecimento das fibras do fuso, nas quais os cromossomos estão dispostos na placa equatorial. O estágio mais espesso e mais curto dos cromossomos e, finalmente, os cromossomos serão claramente visíveis na metáfase
- **Anáfase:** é o quarto estágio da divisão mitótica, no qual as cromátides se separam nos centrossomas de cada cromossomo e se movem em direção aos polos opostos.
- **Telófase:** é o último estágio da divisão mitótica. Nesta fase, o nucléolo e a membrana nuclear reaparecem e, finalmente, a placa celular divide a célula em duas células-filhas.

A citocinese ocorre no final da telófase. Embora os conceitos básicos de divisão celular sejam conservados entre os eucariotos, os processos exatos envolvidos na citocinese apresentam diferenças marcantes entre plantas e células animais, como apresentado na Figura 3 (Balasubramanian; Glotzer, 2004; Taiz *et al.*, 2021). Isso se deve parcialmente à diferente organização estrutural das células de diferentes organismos, como animais e plantas. Em plantas, a divisão do citoplasma ocorre por meio da formação da chamada placa celular, enquanto em animais, esse processo é conhecido como clivagem, formando um sulco de clivagem. Ao contrário da divisão do citoplasma “de fora para dentro”, como ocorre em animais e leveduras, nas células vegetais, ocorre “de dentro para fora”. Esse fenômeno é próprio dos vegetais, caracterizado pelo particionamento do citoplasma pela formação de uma nova parede celular, denominada placa celular, entre as células-filhas. Essa distinção na citocinese destaca as adaptações únicas existentes nos diferentes tipos celulares (Salanoubat *et al.*, 2000; Santos, 2023; Schleper; Jurgens; Jonuscheit, 2005).

3.2.2 Teste *Allium cepa*

O estudo sobre mitose realizado por Levan (1938) foi de suma importância para a ciência, em seu estudo foi observado a toxicidade da colchicina em células do meristema da raiz de cebolas (Levan, 1938). Tal teste é denominado teste *Allium cepa*, o qual é um bioindicador ideal para uma primeira avaliação da toxicidade de extratos, devido a sua sensibilidade, rapidez e baixo custo (Da Silva *et al.*, 2023; Lessa; Silva; Cariello, 2017).

Como citado anteriormente sobre ciclo celular na Figura 3, além das semelhanças morfológicas com as células de mamíferos, é importante ressaltar que as células vegetais possuem um processo de divisão celular altamente regulado, tornando o teste com *Allium cepa* uma ferramenta valiosa para avaliar a toxicidade de substâncias (Bonciu *et al.*, 2018). Aliás, o grande tamanho do genoma (>15.000 Mbp) e o baixo número de cromossomos ($2n=16$) nas células de *Allium cepa* contribuem para uma maior sensibilidade do teste, permitindo a detecção de danos genéticos com maior precisão (Firbas; Amon, 2014). Essas características, combinadas com a facilidade de cultivo e a rápida taxa de divisão celular das raízes de *Allium cepa*, fazem deste organismo um modelo amplamente utilizado em estudos de toxicidade. Assim, a eficácia do teste com *Allium cepa* é reforçada não apenas pelas semelhanças morfológicas com as células de mamíferos (Figura 3), mas também pela robustez e sensibilidade do sistema, proporcionando resultados confiáveis e relevantes para a avaliação do potencial tóxico de substâncias em estudo.

Esse teste utiliza raízes de cebola como um indicador sensível para detectar alterações genéticas em resposta à exposição de substâncias químicas (Lessa; Da Silva; Cariello, 2017). Assim, avalia alterações na divisão celular, determinando a toxicidade, como os efeitos citotóxicos, genotóxicos e mutagênicos de um composto químico em raízes de cebolas (Da Silva *et al.*, 2023; Parvan *et al.*, 2020). Essas características permitem fácil análise de diferentes parâmetros, como o IM, micronúcleos e aberrações cromossômicas (incluindo c-mitose, botões, pontes e fragmentos) (Camilo-Cotrim *et al.*, 2022; Felisbino *et al.*, 2018; Gupta; Meuwly, 2012; Ragazzo *et al.*, 2017).

A citotoxicidade é considerada o potencial que um determinado composto apresenta para induzir a morte celular (Nerdy *et al.*, 2021; Riss *et al.*, 2019). A citotoxicidade permite identificar substâncias que apresentam efeitos tóxicos indesejáveis, ajudando a orientar o desenvolvimento de novas terapias e intervenções mais seguras e eficazes. Os ensaios de citotoxicidade são muitas vezes caros, e há falta de um procedimento de triagem simples e rápido (Iancu *et al.*, 2021; Rajabi *et al.*, 2015).

A citotoxicidade pode ser avaliada através do índice mitótico, já que é o indicador de proliferação adequada das células. O método mais simples e clássico para medir o IM é a contagem manual de células mitóticas entre uma determinada população celular de interesse. Isso pode ser realizado através da observação por microscópio de contraste de fase (Kato; Haskins, 2022). Assim, o IM é calculado por meio da razão entre o número de células de uma população em vários estágios da mitose e o número total de células examinadas.

A genotoxicidade descreve a capacidade dos compostos em afetar a estrutura do DNA ou o aparelho celular e topoisomerasas, responsáveis pela fidelidade do genoma (Barbezan, 2017). As substâncias genotóxicas causam mudanças químicas no DNA e alteram a estabilidade de processos celulares, particularmente a divisão celular, e seus efeitos são detectados principalmente por meio de mudanças no crescimento e na reprodução dos organismos vivos (Düsman *et al.*, 2012). Os efeitos genotóxicos no DNA nem sempre estão relacionados com mutações (Barbezan, 2017; Eastmond *et al.*, 2009). As alterações indicativas de genotoxicidade são, principalmente, a incidência de mutações cromossômicas, como quebras cromatídicas, perdas de cromossomos inteiros ou a formação de micronúcleos, dentre outros (Carvalho, 2018).

A mutagenicidade se refere ao aparecimento de micronúcleos, que são pequenos corpos da membrana citoplasmática que transportam fragmentos ou até mesmo um cromossomo inteiro, resultantes de uma falha na anáfase, e que se formam quando as células são expostas a uma substância teste. Os testes de mutagenicidade são cruciais para determinar um aspecto vital na segurança alimentar, sendo fundamentais para fornecer informações aos potenciais consumidores, especialmente no caso de plantas medicinais (Soni; Langan, 2018). Esses testes permitem avaliar os riscos potenciais decorrentes do consumo de determinadas substâncias, permitindo uma análise mais aprofundada dos efeitos genéticos e celulares.

É importante destacar que as plantas medicinais que possuem substâncias citotóxicas podem ser utilizadas como alternativa ao tratamento do câncer. Como exemplo, tem-se a família *Covolvulaceae*, que possui alta citotoxicidade em células HeLa (tipo de célula imortal usada em pesquisas científicas), nos extrato clorofórmio, etanólico e metanólico (Sadeghi-Aliabadi; Ghasemi; Kohi, 2009). Essa família também é eficaz na cessação da divisão celular no estágio de metáfase da mitose em células hepáticas de camundongos (Zenia T.A; Hade, 2011), além de apresentar efeitos antiproliferativos e antimetastáticos em células de câncer colorretal humano, tanto *in vitro* quanto *in vivo* (Li; Mu; Deng, 2013). Assim é considerada uma importante planta candidata para quimioterapia devido à sua segurança e não

toxicidade (Atta; Mouneir, 2004). Além disso, segundo Tang, Hemm e Bertram (2003), o alcalóide licorina, encontrado em membros da família *Amaryllidaceae*, mostrou citotoxicidade contra carcinoma pulmonar de grandes células. Esses são exemplos de como as plantas medicinais podem fornecer a maioria dos medicamentos anticâncer, ao serem uma rica fonte de compostos terapêuticos aplicados como alternativa no tratamento de doenças.

4. METODOLOGIA

Todos os experimentos foram desenvolvidos no Laboratório BASE (Biotecnologia Aplicada à Saúde), situado na Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), no Centro de Educação e Saúde (CES), localizado em Cuité-Paraíba. A seguir, serão detalhadas a obtenção da droga vegetal e a preparação dos extratos de *Arrabidaea chica* e *Justicia rubrobracteata* e, em seguida, os detalhes do teste *Allium cepa* e da análise estatística.

4.1 OBTENÇÃO DA DROGA VEGETAL E PREPARAÇÃO DOS EXTRATOS

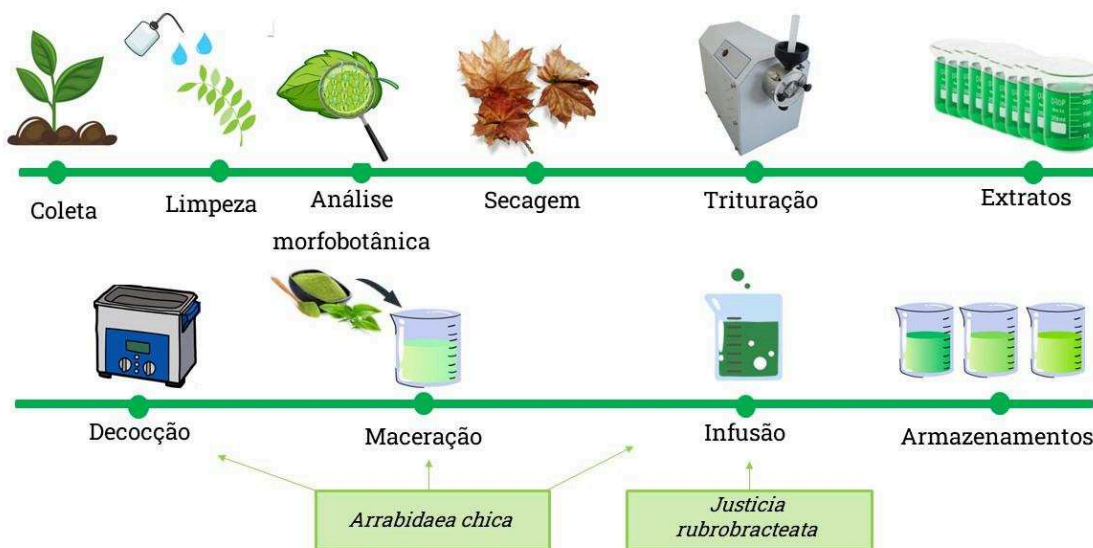
O passo a passo da obtenção das folhas de *Arrabidaea chica* e *Justicia rubrobracteata* e a preparação dos extratos está apresentado na Figura 4. A *Arrabidaea chica* foi encontrada em uma loja de plantas localizada na cidade de Campina Grande, na Paraíba. A *Justicia rubrobracteata* foi encontrada próxima à Universidade Federal de Campina Grande - Centro de Educação e Saúde (UFCG-CES), em Cuité-PB, com coordenadas de 6°29'43.8"S 36°09'33.8"W, após uma busca no Horto Florestal Olho D'água da Bica e nas suas proximidades. Para ambas as plantas foram realizadas observações macroscópicas das folhas, examinando-se aspectos como morfologia, composição, estrutura, nervação, filotaxia, formato da base, ápice e margem foliar.

Como a *Arrabidaea chica* foi coletada em uma loja de plantas, ela pode ser confundida com outras plantas. Por isso, realizou-se a análise microscópica morfobotânica utilizando-se amostras do pecíolo para análise. Para a *Arrabidaea chica* realizou-se a descrição anatômica das folhas, em seguida, a análise microscópica morfobotânica da *Arrabidaea chica*, conforme Alves *et al.* (2010), foi desenvolvida devido a sua semelhança com outras espécies utilizando-se amostras do pecíolo para análise. Para tal, foi utilizada uma lâmina de barbear para realizar os cortes transversais nessas amostras, as quais foram submetidas a algumas gotas de cloral hidratado a 60% (agente clareador) e água destilada em um vidro de relógio. Após o clareamento, as amostras foram coradas com Safranina para evidenciar estruturas presentes na espécie.

Para obter a droga vegetal, o material foi submetido à lavagem com água corrente. Após este procedimento, seguiu-se à secagem e desidratação por aproximadamente três semanas, à temperatura ambiente (sobre as bancadas do laboratório, limpas e revestidas com papel absorvente). As folhas desidratadas foram trituradas com um moinho de facas, com o

intuito de reduzir as folhas a pó, para que as substâncias presentes nelas pudessem melhor interagir com o solvente (água destilada) durante o processo de maceração.

Figura 4: Passo a passo da obtenção das folhas e da preparação dos extratos de *Arrabidaea chica* e *Justicia rubrobracteata*.



Fonte: própria, 2024.

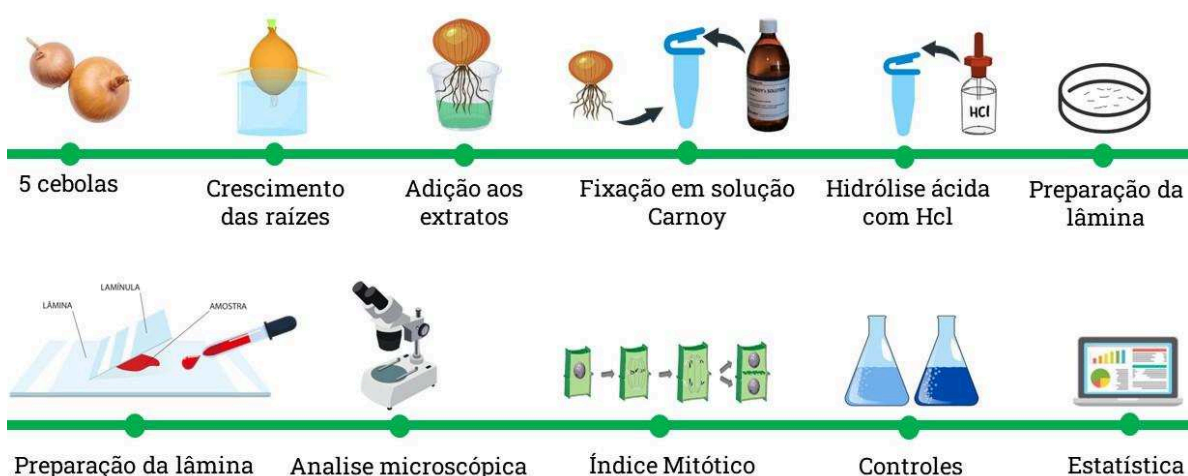
Após a trituração das folhas, foram iniciadas as preparações dos extratos aquosos para o teste *Allium cepa*. Para a *Arrabidaea chica*, os extratos foram obtidos por maceração, infusão e decocção, em três concentrações distintas, sendo estas de 3, 6 e 12 (gramas de droga vegetal para 100 mL de água destilada). Na extração por decocção, a droga vegetal foi colocada em um béquer com 100 mL de solvente extrator e levada para o banho-maria, por 15 minutos em ebulição. Para obtenção dos extratos por infusão, a droga vegetal foi colocada em um béquer, ao qual se acrescentou 100 mL do solvente a 80 °C, deixando descansar tampado por 15 minutos. No processo de maceração, adicionou-se a droga vegetal aos 100 mL do solvente em temperatura ambiente. Para a *Justicia rubrobracteata*, os extratos aquosos foram obtidos apenas por infusão com água destilada a 80 °C (Formighieri, 2020), em concentrações de 5, 7,5 e 10 g/100mL. Após o tempo de sete dias, os extratos foram filtrados para retirar os resíduos vegetais.

Em um recipiente âmbar, os extratos foram cobertos com papel alumínio e acondicionados, em temperatura ambiente, em uma sala escura durante sete dias, evitando que possíveis metabólitos fotossensíveis contidos na planta sofressem alterações estruturais, o que pode culminar na sua inatividade.

4.2 TESTE *ALLIUM CEPA*

O passo a passo da realização do teste *Allium cepa* está apresentado na Figura 5. A análise laboratorial consistiu na preparação de bioensaio, no qual as raízes de cebola foram analisadas a partir dos parâmetros microscópicos, quanto às alterações cromossômicas e o IM. A metodologia do teste *Allium cepa* a ser utilizada será a de Fiskesjö (1985), com modificações.

Figura 5: Passo a passo da preparação dos extratos para o bioensaio utilizando o teste *Allium cepa*.



Fonte: própria, 2024.

Foram montados 4 grupos de análise no total, conforme apresentado na Tabela 2, todos em quintuplicada, sendo um grupo de controle negativo (CN), cultivado em água destilada, um controle positivo (CP) com metamizol (dipirona) líquida (obtido comercialmente em farmácias). Os grupos tratamentos (GT) se referem aos extratos de *Arrabidaea chica* obtidos por maceração (A_{Mac}), infusão (A_{Inf}) e decocção (A_{Dec}), bem como de *Justicia rubrobracteata*, obtidos por infusão (J_{Inf}).

Tabela 2: Resumo dos grupos de análise planejados para a realização desta pesquisa, dados das concentrações utilizadas e as siglas adotadas para a apresentação dos resultados.

Grupos	Substância	Concentrações (g/100mL)	Obtenção	Siglas
Controle Negativo	Água destilada	100%	-	CN
Controle Positivo	Metamizol	1,5	-	CP
Tratamento (T)	<i>Arrabidaea chica</i>	3, 6 e 12	Maceração	A _{Mac}
			Infusão	A _{Inf}
	<i>Justicia rubrobracteata</i>	5, 7,5 e 10	Decocção	A _{Dec}
			Infusão	J _{Inf}

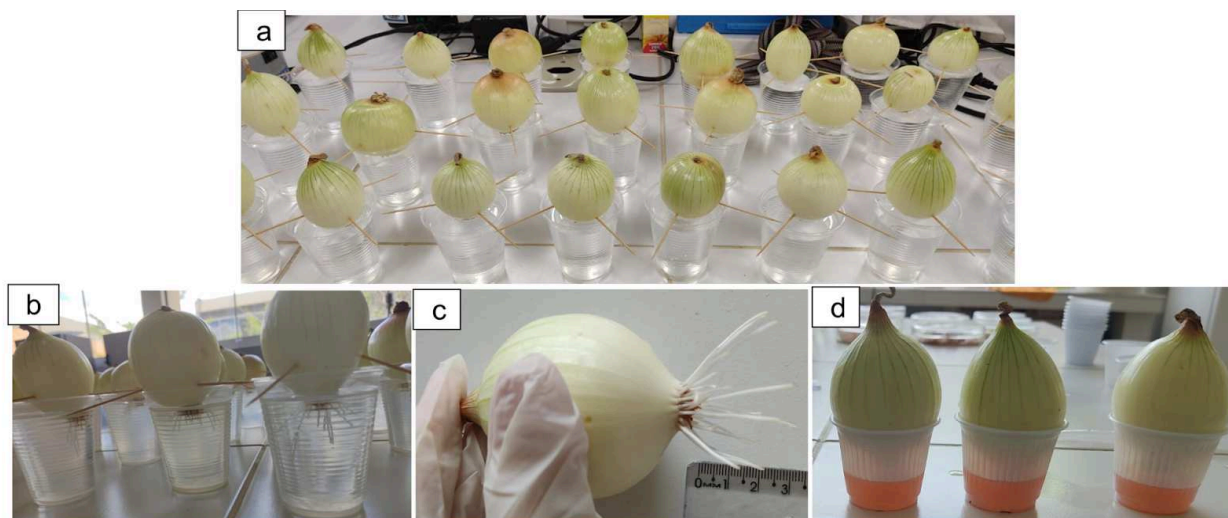
Fonte: Própria, 2024.

As cebolas utilizadas foram compradas na feira livre de Cuité-PB. Inicialmente, as cebolas foram lavadas e retiradas a primeira camada de casca e as raízes secas. Posteriormente, foram colocadas na água destilada por 48 horas, onde se iniciou o crescimento das raízes. Após dois a três dias, os bulbos com raízes de cerca de 1 a 2 cm foram selecionados para o experimento e, para o preparo das lâminas, foram utilizadas de duas a três raízes de cada bulbo (Lima *et al.*, 2023). Os bulbos quando atingiram cerca de 1-2 cm foram adicionados aos extratos por 24 horas (Figura 6).

Em seguida, as raízes foram retiradas com auxílio de uma lâmina de barbear e imediatamente fixadas em solução Carnoy (etanol: ácido acético 3:1), por 24h, a 4 °C, no escuro. Para iniciar o preparo das lâminas, as raízes foram lavadas em três banhos de cinco minutos cada, para retirar o fixador do material. Em seguida, foi realizada a hidrólise ácida das raízes em solução de HCl (1N), por dez minutos em temperatura ambiente, seguida de banho com água destilada à temperatura ambiente.

As raízes foram secas em um papel filtro e, em seguida, colocadas em uma placa de Petri com auxílio de uma pinça. Com auxílio de uma pinça e lâmina de barbear, foi seccionada a região meristemática, e levada para uma lâmina. Foram acrescentadas às raízes duas gotas do coranteorceína acética a 2%, passou-se base de unha incolor nas extremidades para auxiliar na fixação da lamínula. Posteriormente, a lamínula foi colocada onde o material foi delicadamente pressionado com uma pinça, para distribuir o material seccionado e expor as células para análise. O CN e o CP foram realizados seguindo a mesma metodologia dos processos anteriores.

Figura 6: (a) Bulbos de cebola em água destilada, (b) crescimento das raízes, (c) medição do comprimento das raízes, (d) raízes em contato com os extratos de *Arrabidaea chica*.



Fonte: própria, 2024.

Para cada concentração de extrato foram utilizadas cinco cebolas e para cada cebola foi feita uma lâmina. Em cada lâmina, foram contadas 250 células, totalizando 1.000 células em cada extrato (Parvan *et al.*, 2020). A porcentagem do IM foi obtido por meio do total de células em divisão (prófases, metáfases, anáfases e telófases) em cada 1.000 células analisadas, utilizando a fórmula (Parvan *et al.*, 2020):

$$\%IM = \frac{\text{Número de células em mitose}}{1000} \times 100$$

Para a análise estatística foram utilizados os dados sobre o IM, utilizando o ANOVA do Excel, com os cálculos estatísticos do teste *f*, e respectivos valores de significância do experimento com $p < 0,05$ (Connelly, 2021).

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Devido aos custos e efeitos colaterais dos medicamentos sintéticos, muitas vezes recorre-se à utilização de chás, garrafadas e outras preparações naturais. Assim, por gerações, a humanidade explora o uso de plantas medicinais para tratar e prevenir doenças. Com o avanço das pesquisas, a investigação das propriedades dessas plantas tem se expandido,

fornecendo informações cruciais para a descoberta de substâncias com potencial terapêutico (Silva; Furtado; Damasceno, 2021).

As plantas produzem uma grande variedade de metabólitos secundários, que frequentemente são relacionados a mecanismos de proteção da planta contra predadores e patógenos. O potencial tóxico é específico de cada planta e pode estar relacionado aos seus constituintes fitoquímicos, sua atuação depende da dosagem, via de administração e tempo de ação, expressando um efeito farmacológico e/ou toxicológico (Lee *et al.*, 2019; Pinheiro *et al.*, 2020).

As espécies tóxicas são aquelas capazes de produzirem compostos que podem causar alterações metabólicas prejudiciais ao homem e aos animais. A toxicidade apresentada por uma espécie vegetal pode estar relacionada a fatores associados ao indivíduo, à planta, ao modo de exposição e a questões ambientais. A intoxicação, seja aguda ou crônica, causada por plantas é complexa de ser diagnosticada. Além disso, a associação entre os sintomas e o consumo e/ou contato com algumas espécies pode ser difícil de ser estabelecida. No âmbito da saúde pública, as intoxicações causadas por plantas possuem impacto expressivo. As análises do potencial citotóxico e genotóxico são fatores importantes para a investigação das aplicações terapêuticas das plantas, para assegurar que seus compostos não representam riscos à saúde humana em certas concentrações (Frota *et al.*, 2019).

5.1 *ARRABIDAEA CHICA*

Para a utilização de produtos naturais de origem vegetal, é necessário o controle de qualidade farmacobotânico, comparando as especificações técnicas da espécie. Na análise morfobotânica, foi realizada a descrição anatômica das folhas jovens e maduras de *Arrabidaea chica*, a partir de observações realizadas macroscópica e microscopicamente, a partir de cortes histológicos, cujos resultados estão apresentados nas Figuras 7, 8 e 9.

Em toda a extensão do pecíolo, o colênquima é encontrado subjacente à epiderme. O parênquima cortical apresenta células com paredes delgadas, e pequenos compartimentos (Figuras 8 e 9). Possui a presença de feixes vasculares em toda a extensão do pecíolo com um cilindro de fibras ocorrendo junto ao sistema vascular. Foram observados o floema, os elementos de transporte e as células companheiras que ocorrem em grupos internos e externos. O xilema está situado entre os elementos do floema (Figuras 8 e 9). Entre o esclerênquima e o floema externo, possui uma faixa de células parenquimáticas.

As observações realizadas corroboram com os dados reportados na literatura (Albuquerque, 1980; Almeida *et al.* 2018; Joly, 1993; Puhl *et al.*, 2007; Vieira; Silva, 2002) para a espécie analisada, tanto macro quanto microscopicamente, validando a identidade da planta.

Figura 7: Folhas de *Arrabidaea chica*.



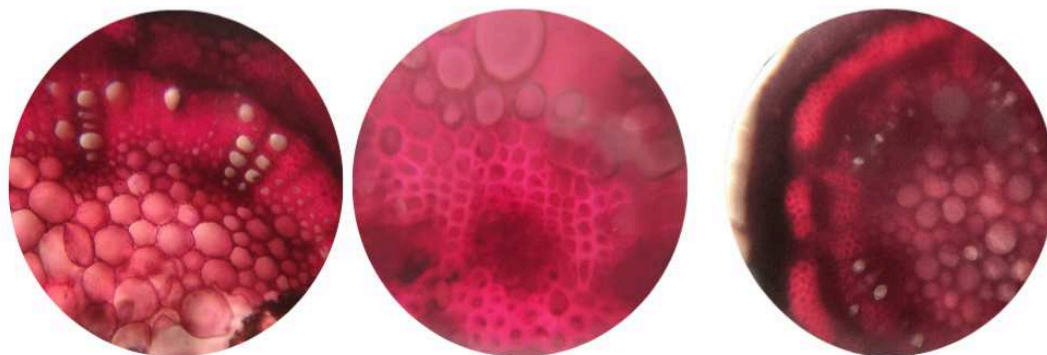
Fonte: própria, 2024.

Figura 8: Corte transversal do pecíolo da *Arrabidaea chica*, evidenciando tricomas (seta).



Fonte: própria, 2024.

Figura 9: Corte transversal do pecíolo da *Arrabidaea chica*.



Fonte: própria, 2024.

Segundo Joly (1993), a *Arrabidaea chica* apresenta-se como uma liana lenhosa, arbustiva ou arbórea. Possui folhas compostas, bi ou trifolioladas, os seus folíolos são glabros, oblongos-lanceolados, com glândulas esparsas e com filotaxia tipo oposta dística. Sua cutícula é estriada e os estômatos são anisocíticos (Albuquerque, 1980; Vieira; Silva, 2002). O caule apresenta estrutura reticulada de parênquima e esclerênquima, além de cristais prismáticos na medula, como observado por Puhl *et al.* (2007).

Conforme a divisão morfológica proposta por Almeida *et al.* (2018), podemos observar, de forma macroscópica, que as folhas da *Arrabidaea chica* possuem uma coloração verde, são trifoliadas e apresentam formato lanceolado. O contorno do limbo é liso, do tipo membranáceo, com pecíolo delgado e cilíndrico. O limbo é composto, com nervação do tipo penínérvea. Cada folha possui o limbo dividido em três folíolos, e cada um destes, por sua vez, é subdividido em três foliólulos, especificamente neste caso, denominando-se a folha como triternada. No plano transversal, a *Arrabidaea chica* apresenta, em toda sua extensão, o pecíolo com formato plano-convexo ou levemente côncavo-convexo. A epiderme é uniestratificada, contendo tricomas e dotada de cutícula delgada (Figuras 8 e 9). Observou-se que os tricomas estão distribuídos ao longo de toda a circunferência do pecíolo, conforme destacado por Puhl *et al.* (2007).

5.1.1 Análise do Extrato Aquoso

Nos extratos da *Arrabidaea chica* (Figura 9) pode-se observar uma coloração vermelho-escuro característica desta planta, devido à presença de pigmentos flavônicos, como a carajurina e carajurona (Alves *et al.*, 2010; Grenand *et al.*, 2018). Segundo Silva-Silva *et al.*

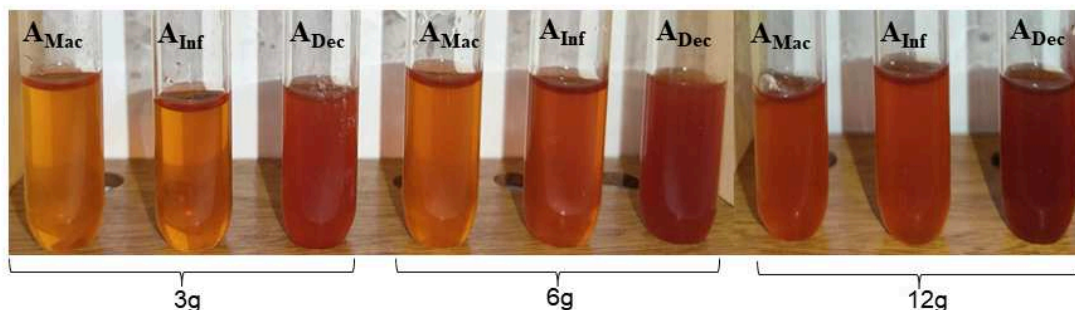
(2021), a carajurina é o principal composto antocianidínico e o principal marcador biológico da *Arrabidaea chica*. As antocianidinas apresentam inúmeras atividades e diversidades na natureza. Esses flavonoides constituem um grupo de pigmentos solúveis em água, sendo responsáveis por uma larga escala de cores que englobam azul, laranja, vermelho e roxo (Albuquerque, 2017). Essas cores podem variar conforme as condições intrínsecas, como a temperatura, o pH e a presença de oxigênio (Albuquerque, 2017). Além disso, como algumas substâncias são termolábeis e/ou podem sofrer modificações estruturais irreversíveis em altas temperaturas, é importante utilizar diferentes métodos extrativos (Yamini *et al.*, 2008).

Na Figura 10 se observam colorações com diferentes intensidades nos extratos de *Arrabidaea chica*. Um dos fatores responsáveis pela variação na coloração dos extratos e na estabilidade química das antocianinas é o pH (Lopes *et al.*, 2007). Em soluções ácidas, a antocianina é comumente vermelha, contudo, a intensidade da cor diminui com o aumento do pH (Lopes *et al.*, 2007). Os extratos por maceração (12g/100mL) e infusão (12g/100mL) apresentaram pH = 6. Os extratos por infusão (3 e 6g/100mL) e maceração (3 e 6g/100mL) apresentaram pH = 5, enquanto por decocção (3, 6 e 12g/100mL) o pH = 4. Apesar da acidez do extrato de *Arrabidaea chica*, estudos experimentais não evidenciaram sinal clínico ou histopatológico de toxicidade do extrato na mucosa gástrica, na pleura ou em feridas abertas, saturadas e queimaduras (Oliveira *et al.*, 2009).

Dessa forma, os três extratos obtidos por decocção apresentaram o pH mais ácido, bem como uma coloração mais escura que os obtidos por maceração ou infusão. Isso ocorreu pela diferença na temperatura da extração, a qual é maior na decocção, fazendo com que fossem extraídas mais antocianinas, justificando a coloração mais escura.

Por meio do teste *Allium cepa*, é possível avaliar aberrações cromossômicas, formação de micronúcleo e alterações no ciclo mitótico (Santos *et al.*, 2020). O conhecimento dos resultados analisados no teste *Allium cepa*, especialmente nas plantas medicinais por meio da análise do ciclo celular, serve como um indicativo de segurança para a população que utiliza como alternativa de cuidados para a saúde (Pesnya; Romanovsky, 2013). No processo de mitose, as novas células formadas possuem o mesmo número de cromossomos que a célula de origem (Figura 3). O ciclo celular envolve as fases (Figura 11): interfase, prófase, metáfase, anáfase e telófase (Mendonça; Laurence, 2016).

Figura 10: Extratos de *Arrabidaea chica* obtidos por diferentes métodos de extração e solventes. Extratos obtidos por maceração (A_{Mac}), infusão (A_{Inf}) e decocção (A_{Dec}) em uma concentração de 3g/100mL, 6g/100mL e 12g/100mL de droga vegetal para 100mL de água destilada.



Fonte: própria, 2024.

Na Figura 11, estão apresentadas a formação de micronúcleo e algumas aberrações cromossômicas observadas na análise com o CP, como anáfase com quebra cromossômica, anáfase com ponte cromossômica, telófase com cromossomo retardatário, dentre outras. Tais observações demonstram que o metamizol apresenta efeito genotóxico e mutagênico, como evidenciado por Rego *et al.* (2015). Contudo, não foram observadas aberrações cromossômicas nos extratos de *Arrabidaea chica*, indicando que tais extratos não apresentam atividade mutagênica e genotóxica, indicando que o extrato é geneticamente seguro. A ausência de genotoxicidade e mutagenicidade nos extratos dessa planta já foi evidenciada em outros trabalhos realizados por outras técnicas (Cappelari *et al.* 2007; Dos Santos *et al.*, 2013). Dos Santos *et al.* (2013), por exemplo, realizaram tais estudos de toxicidade pré-clínica com extrato de *Arrabidaea chica* avaliado pelo teste de Salmonella e teste de micronúcleo *in vivo* da medula óssea de camundongos.

A porcentagem do IM obtido para os diferentes tratamentos está presente na Tabela 3. O IM do CP foi maior que o do CN, corroborando com os resultados de Neves *et al.* (2022), o qual identificou que o metamizol resulta em um maior IM frente à água destilada. Para os extratos de *Arrabidaea chica* obtidos por maceração, A_{Mac} , infusão, A_{Inf} , e decocção, A_{Dec} , houve uma diminuição do IM em relação ao CN. Isso indica que os extratos de *Arrabidaea chica* apresentam atividade citotóxica/antiproliferativa.

Um IM significativamente menor que o controle indica uma alteração direta no DNA da célula (Oyeyemi *et al.* (2015). Essa redução na atividade mitótica pode ser ocasionada pelo bloqueio do ciclo celular mitótico durante a interfase, inibição da síntese de proteínas

nucleares essenciais para a sequência mitótica normal, supressão da síntese de DNA ou mudança na duração relativa dos estágios mitóticos (Mercado; Caleño, 2020).

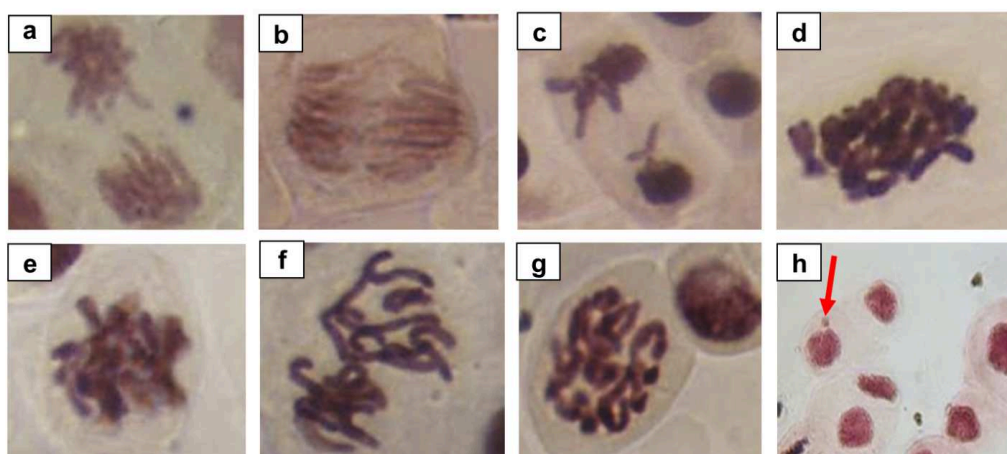
A diminuição no IM foi maior para os extratos obtidos por infusão (A_{Inf}), com 6 e 12 g/100 mL, e para os três extratos obtidos por decocção (A_{Dec}). Isso pode indicar que estes apresentam, em média, maior citotoxicidade do que os extratos obtidos por maceração. Contudo, na análise estatística, não foram observadas diferenças significativas entre o IM das concentrações e entre os extratos e os controles, pois $F_{calculado} < F_{crítico}$ e $p_{calculado} > 0,05$. Os resultados são considerados estatisticamente significativos quando o valor de p é menor que 0,05 (o nível de significância escolhido) e quando o valor calculado de F é maior que o valor crítico de F para um intervalo de confiança de 95% (Connelly, 2021).

Figura 11: Interfase, prófase, metáfase, anáfase e telófase, no controle negativo (CN).



Fonte: própria, 2024.

Figura 12: Alterações celulares observadas pela análise de células meristemáticas de raízes de *Allium cepa* no controle positivo (CP). (a) Anáfase com quebra cromossômica, (b) Anáfase com ponte cromossômica, (c) Telófase com cromossomo retardatário, (d) Metáfase com aderência cromossômica e cromossomo fora da placa, (e) Metáfase com aderência cromossômica (f)-(g) Metáfase com cromossomos isolados, (h) Prófase com micronúcleo (seta).



Fonte: própria, 2024.

Tabela 3: Porcentagem do IM em diferentes fases nos tratamentos dos extratos de *Arrabidaea chica* obtidos por maceração (A_{Mac}), infusão (A_{Inf}) e decocção (A_{Dec}). CN e CP são os controles negativo e positivo, respectivamente.

	CN	CP	A_{Mac}			A_{Inf}			A_{Dec}		
g/100mL	0,0	1,5	3,0	6,0	12,0	3,0	6,0	12,0	3,0	6,0	12,0
% IM	73,5	77,8	65,3	62,6	64,0	70,0	56,1	60,1	61,2	61,3	61,1

Fonte: própria, 2024.

Diversos testes de toxicidade dos extratos da *Arrabidaea chica* já foram realizados e, na maioria, identificou-se que a toxicidade e citotoxicidade é baixa, não havendo sinal clínico ou histopatológico do efeito tóxico do extrato na mucosa gástrica, na pleura ou em feridas abertas e saturadas, e queimaduras em humanos (Ferreira *et al.*, 2013). Recentemente, Farias *et al.* (2022) avaliaram o potencial regenerativo de extratos de *Arrabidaea chica* por meio de testes *in vitro* e *in vivo* em fibroblastos e observaram que amostras apresentaram citotoxicidade nas concentrações testadas. Ribeiro *et al.* (2012) relataram a ausência de toxicidade nos extratos da *Arrabidaea chica* e redução no crescimento tumoral sólido em camundongos. Cartágenes (2010), pesquisando também em camundongos, evidenciou a ausência de toxicidade por meio dos resultados encontrados tanto em tratamento agudo quanto crônico. Dentre os metabólitos secundários presentes na *Arrabidaea chica*, os flavonoides e os taninos já demonstraram ações citotóxicas contra células cancerígenas (Liu; Jiang; Xie, 2010). Siraichi *et al.* (2013) observou que o aumento de espécies reativas de oxigênio pode induzir a proliferação de tumores, a atividade antioxidante apresentada pelo extrato de *Arrabidaea chica* pode justificar seus efeitos antiproliferativos e representar uma vantagem de sua utilização para essa finalidade. Assim, em testes de toxicidade realizados com ratos, relatou-se também a segurança da utilização do extrato da *Arrabidaea chica* na pele e mucosa (Siraichi *et al.*, 2013) e na administração oral (Mafioleti *et al.*, 2013). Mafioleti *et al.* (2013) avaliaram a citotoxicidade de extrato hidroetanólico das folhas de *Arrabidaea chica* e obtiveram um $IC_{50} > 200 \mu\text{g/mL}$, indicando baixa toxicidade celular. Os resultados dos autores em ensaios de toxicidade *in vivo* e *in vitro* indicam ser aparentemente seguros. Dessa forma, os estudos realizados até agora indicam que o extrato de *Arrabidaea chica* é seguro para a utilização em pessoas e animais.

Todavia, Do Amaral *et al.* (2012) utilizaram outros métodos com alguns extratos da *Arrabidaea chica* com etanol, n-butanol e hexano, e observaram que nenhuma das amostras analisadas apresentou citotoxicidade. Além disso, algumas espécies do gênero *Arrabidaea*, como *Arrabidaea bilabiata* e *Arrabidaea japurensis*, já demonstraram efeitos tóxicos, acarretando a morte súbita de animais (Lima *et al.*, 2016; Tokarnia *et al.*, 2004).

Como citado anteriormente, a capacidade antiproliferativa/citotóxica das plantas medicinais está relacionada com os medicamentos antineoplásicos, uma vez que o mecanismo de inibição da divisão celular é a chave para bloquear a proliferação descontrolada das células cancerosas (Breijyeh *et al.*, 2021; Hister *et al.*, 2017). Com esses resultados é possível delinear novas linhas de pesquisa para testes mais apurados do potencial antineoplásico do extrato da espécie escolhida, com boas perspectivas para sua futura aplicação biotecnológica. A importância da descoberta desse tipo de princípio ativo é universal e pode causar grande impacto na comunidade científica.

Dessa forma, os testes realizados neste trabalho permitiram confirmar a evidência de que a *Arrabidaea chica* não tem efeitos genotóxicos e mutagênicos, mas tem efeitos citotóxicos. Tais resultados corroboram os de outros trabalhos realizados por outros métodos. Vale destacar que até o momento não foram relatados testes *Allium cepa* com a *Arrabidaea chica*. Assim, os resultados obtidos neste trabalho utilizando tal teste são úteis para a população, ao potencializar os benefícios da utilização dessa planta e indicam que tem potencial para ser utilizada no tratamento de diversas enfermidades, como o câncer.

5.2 JUSTICIA RUBROBRACTEATA

Para confirmar que a planta coletada era a *Justicia rubrobracteata*, por ser uma planta da região (Cuité-PB), foi utilizado o estudo de Alcantara *et al.* (2020), os quais realizaram uma descrição anatômica dessa planta. As comparações morfológicas indicaram que a planta coletada era, de fato, a *Justicia rubrobracteata* (Figura 13).

Figura 13: *Justicia rubrobracteata*.



Fonte: própria, 2024.

Como se pode observar na Tabela 3, para os extratos de *Arrabidaea chica*, os três diferentes métodos de extração proporcionaram as mesmas interpretações. Por isso, para a *Justicia rubrobracteata* só foi testado um método de extração, sendo este a infusão. Tal método de extração foi escolhido devido aos chás utilizados na medicina tradicional serem obtidos por meio deste procedimento.

Na Figura 14 estão apresentados os extratos aquosos, obtidos por infusão, nas concentrações de 5, 7,5, 10 g/100mL. Pode-se observar que conforme se diminui a concentração, a coloração do extrato se torna mais clara, ou seja, o extrato com 10g/100mL apresenta uma coloração marrom mais escura. O extrato na concentração de 5g/100mL apresentou um pH igual a 5, enquanto os extratos com 7,5 e 10 g/100mL apresentaram pH igual a 4. Isso indica que os extratos de *Justicia rubrobracteata* são ácidos e, em geral, quanto maior a concentração, mais ácido o extrato.

Figura 14: Extratos aquosos de *Justicia rubrobracteata* obtidos por infusão, nas concentrações de 5, 7,5 e 10 g/100mL.



Fonte: própria, 2024.

Ao examinar microscopicamente as lâminas e embasando-se teoricamente, foi realizada a análise e o registro dos resultados dos tratamentos realizados nos bulbos de *Allium cepa* na Tabela 4. Sobre as fases da mitose, não houve dados significativos quanto às divisões celulares, pois o maior número de células estava em interfase. Resultados similares já foram obtidos em outro estudo realizado por Ancia e Romão (2016), com extratos de outra planta. Esses resultados mostram que as concentrações utilizadas nos extratos de *Justicia rubrobracteata* inibiram o número de células em divisão. Estudos realizados por Sheng *et al.* (1998) com células tumorais tratadas com os extratos de *Uncaria tomentosa* mostraram que as atividades antitumorais desse extrato foi um dos fatores possíveis pela não ocorrência de divisões celulares.

Tabela 4: Porcentagem do IM em diferentes fases nos tratamentos dos extratos de *Justicia rubrobracteata*, obtidos por infusão (J_{inf}) em diferentes concentrações. CN e CP são os controles negativo e positivo, respectivamente.

Análises	CN	CP	J_{inf}		
g/100mL	0,0	1,5	5,0	7,5	10,0
%IM	74,1	78,1	3,7	3,0	1,8

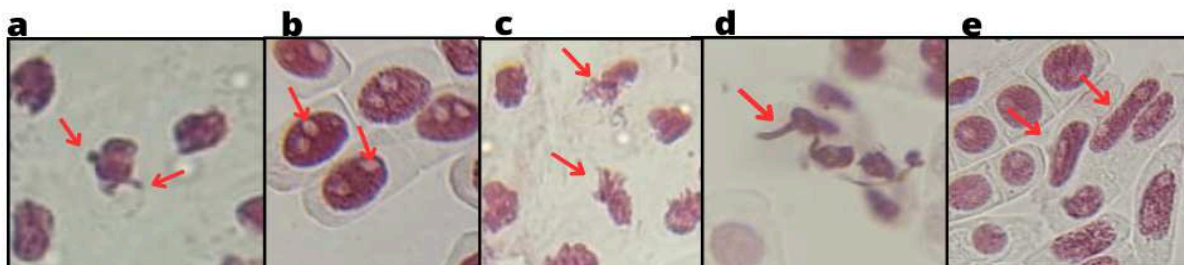
Fonte: própria, 2024.

Na Tabela 4 também pode-se observar uma redução significativa no IM dos três extratos, J_{inf} , comparados ao CN. Esses dados sugerem a presença de substâncias que causam citotoxicidade presentes nos extratos da *Justicia rubrobracteata*. Quanto maior a concentração do extrato, maior a diminuição no IM, ou seja, mais citotóxico o extrato de *Justicia rubrobracteata* se torna. Vale destacar que a diminuição no IM comparado ao CN foi maior para os extratos da *Justicia rubrobracteata* do que para os extratos da *Arrabidaea chica*.

Os resultados da análise estatística mostram não haver diferenças significativas na divisão celular das três concentrações estudadas, pois o valor de $p > 0,05$ e $F_{calculado} < F_{crítico}$. Contudo, foram observadas diferenças significativas entre o IM do CN e dos extratos da *Justicia rubrobracteata*. Como discutido anteriormente, os resultados são considerados estatisticamente significativos quando o valor de $p < 0,05$ e $F_{calculado} > F_{crítico}$ para um intervalo de confiança de 95% (Connelly, 2021).

Diferentemente dos extratos de *Arrabidaea chica*, nos três extratos de *Justicia rubrobracteata* foram observadas muitas aberrações cromossômicas, cujas imagens estão presentes na Figura 15. Assim, foram encontradas células com botão nuclear, lesão nuclear, células com núcleo fragmentado e corpos apoptóticos e alterações morfológicas das células, ruptura nuclear e núcleo alongado. A presença de aberrações cromossômicas é um indicativo de que os extratos de *Justicia rubrobracteata* são genotóxicos. Em geral, quanto maior a concentração do extrato, mais aberrações cromossômicas foram observadas. Ou seja, o extrato com maior número de aberrações cromossômicas foi o de 10 g/100mL, enquanto o extrato com 5 g/100mL apresentou o menor número de aberrações. O extrato com 7,5 g/100mL apresentou muito mais aberrações que o extrato com 5 g/100mL, mas menos que o extrato com 10 g/100mL.

Figura 15: Aberrações cromossômicas presentes nos extratos de *Justicia rubrobracteata*: (a) células com botão nuclear (seta); (b) lesão nuclear (seta); (c) células com núcleo fragmentado e corpos apoptóticos e alterações morfológicas das células; (d) ruptura nuclear (seta); (e) núcleo alongado (seta).



Fonte: própria, 2024.

Segundo Eastmond *et al.* (2009), o método de aberração cromossômica em raízes de *Allium cepa* é validado pelo Programa Internacional de Segurança Química (IPCS, OMS) e pelo Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente (PNUMA), como um teste eficiente para análise e monitoramento da genotoxicidade de substâncias (Lubini *et al.*, 2008; Silva *et al.*, 2004). Plantas com anormalidades podem transferir composição genética alterada para seus descendentes e para humanos quando consumidas como alimento (Sabeen *et al.*, 2020). Várias são as repercussões dos dados aqui obtidos que permitirão novas pesquisas na área, com a mesma planta ou plantas diversas do bioma Caatinga, para definir sua melhor atuação frente aos mecanismos celulares e sua possível aplicação biotecnológica como fármaco.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pesquisa realizada proporcionou uma análise da toxicidade associada ao uso de plantas presentes no Brasil, com uma atenção particular voltada para a *Arrabidaea chica* e a *Justicia rubrobracteata*, utilizando o sistema teste *Allium cepa*. Neste contexto, é importante destacar que o consumo dessas plantas muitas vezes ocorre sem embasamento científico que respalde sua eficácia e segurança. Embora se observe uma tendência de menor toxicidade nos fitoterápicos frente aos medicamentos alopáticos, é necessário reconhecer que ainda há potenciais riscos à saúde associados a esses produtos naturais.

Os resultados obtidos neste trabalho reforçaram as evidências da atividade antiproliferativa/citotóxico, indicada pela diminuição do Índice Mitótico, nos extratos da *Arrabidaea chica*, através do teste *Allium cepa*. Também não foram observadas aberrações cromossômicas nos extratos de *Arrabidaea chica*, indicando a ausência de efeitos genotóxicos ou mutagênicos. Os diversos efeitos da *Arrabidaea chica* se dão devido à presença de vários constituintes químicos em sua composição. Tais resultados mostram que a *Arrabidaea chica* é segura para ser administrada, tornando ainda mais ampla a utilização desta planta, principalmente para o tratamento do câncer.

Neste trabalho, também foi evidenciado que, diferentemente da *Arrabidaea chica*, os extratos de *Justicia rubrobracteata* são genotóxicos ao serem observadas alterações cromossômicas nas células analisadas. Não foi observado atividade mutagênica devido à ausência de micronúcleos. Também se identificou a presença de atividades citotóxicas nos extratos de *Justicia rubrobracteata*, no qual foi muito maior que a observada na *Arrabidaea chica*. Não houve dados significativos quanto às divisões celulares, pois o maior número de células estava em interfase, ou seja, não iniciaram o processo de mitose, mostrando que os extratos inibiram significativamente a divisão celular. Portanto, os resultados obtidos nesta pesquisa foram satisfatórios, visto que esta foi a primeira análise publicada atualmente na literatura sobre a toxicidade celular da *Justicia rubrobracteata*. Todavia, são necessários estudos adicionais sobre a toxicidade para garantir uma compreensão abrangente das propriedades citotóxicas, genotóxicas, mutagênicas e medicinais desta planta.

A conscientização acerca dos possíveis efeitos tóxicos das plantas medicinais é fundamental, promovendo um consumo embasado em evidências científicas. Embora os fitoterápicos geralmente apresentem menor toxicidade em comparação com medicamentos

alopáticos, é necessário reconhecer os riscos associados ao uso desses produtos naturais. Esta pesquisa destaca não apenas os resultados obtidos, mas também ressalta a importância de futuras investigações, visando fortalecer a compreensão dessas plantas específicas e fornecer orientações mais amplas sobre o uso seguro de plantas medicinais na medicina tradicional.

Portanto, as descobertas realizadas neste trabalho sobre extratos de *Arrabidaea chica* e *Justicia rubrobracteata* abrem novas perspectivas para a aplicação biotecnológica destes no tratamento de diversas enfermidades, incluindo câncer. Por isso, pretende-se ampliar ainda mais as divulgações científicas sobre esta planta e realizar mais estudos que confirmem o seu uso seguro.

7. REFERÊNCIAS

- ABDUALMJID, R. J.; SERGI, C. Hepatotoxic Botanicals - An Evidence-based Systematic Review. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, v. 16, n. 3, p. 376–404, 2013.
- ABNT. 12713. **Ecotoxicologia aquática - Toxicidade aguda - Método de ensaio com *Daphnia spp* (Cladocera, Crustacea)**. 2004.
- AGYARE, C. Evaluation of antimicrobial and wound healing potential of flava and *Lannea welwitschii*. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2013.
- ALBERTS, B. **Molecular biology of the cell**. Garland science, 2017.
- ALBUQUERQUE, A. P. **Caracterização de compostos bioativos obtidos por extração hidroalcoólica da casca de cebola roxa**. 2017. Dissertação (mestrado em Engenharia Agrícola) – Universidade Federal de Campina Grande, Campina Grande, 2017.
- ALBUQUERQUE, J. M. **Plantas tóxicas: no jardim e no campo**. Belém: FCAP: Serviço de Documentação e Informação, 1980.
- ALCANTARA, C. *et al.* New Species of *Justicia* (Acanthaceae: Acanthoideae: Justiceae) from Northeastern Brazil. **Systematic Botany**, v. 45, n. 2, p. 328–333, 2020.
- AL-HAKIMI, A. S. *et al.* Antioxidant Properties of Leaves Extracts of Acanthaceae Species. **Malaysian Applied Biology**, v. 52, n. 3, p. 97-103, 2023.
- ALMEIDA, A.; CARAMONA, M. Papel do farmacêutico na detecção/informação das interações entre plantas e medicamentos. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, v. 8, n. 2, p. 82–90, 2019.
- ALMEIDA, M.; ALMEIDA, C. V. **Morfologia da folha de plantas com sementes**. Piracicaba: ESALQ/USP, 2018.
- ALVES, M. S. M. *et al.* Análise farmacognóstica das folhas de *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) B. Verlt., Bignoniaceae. **Revista brasileira de farmacognosia**, v. 20, p. 215–221, 2010.
- ANCIA, J. P.; ROMÃO, N. F. Análise da atividade citotóxica e mutagênica do extrato aquoso das partes aéreas de *uncaria tomentosa* em teste de *allium cepa*. **South American Journal of Basic Education, Technical and Technological**, v. 3, n. 2, 2016.
- ANDRADE, CARLA *et al.* Desenvolvimento tecnológico de membranas de quitosana contendo extrato bruto de *Arrabidaea chica* (humb&bonpl.) B. verlot (*bignoniaceae*). **Visão Acadêmica**, v. 24, n. 1, 2023.

APG. An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG IV. **Botanical Journal of the Linnean Society**, v. 181, n. 1, p. 1–20, 2016.

ASSIS, R. D. S. **A importância de estudos sobre fitoterápicos da amazônia: seis exemplos de medicamentos extraídos da região**. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado Farmácia) – Faculdade de Educação e Meio Ambiente, ARIQUEMES, 2021.

ATTA, A. H.; MOUNEIR, S. M. Antidiarrhoeal activity of some Egyptian medicinal plant extracts. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 92, n. 2, p. 303–309, 2004.

BALASUBRAMANIAN, M. K.; BI, E.; GLOTZER, M. Comparative analysis of cytokinesis in budding yeast, fission yeast and animal cells. **Current biology: CB**, v. 14, n. 18, p. R806-818, 2004.

BARBEZAN, A. B. **Estudos in vitro da genotoxicidade e citotoxicidade em células hepáticas da formação de 2-alcilciclobutanonas resultantes da irradiação de alimentos que contenham gordura**. 2017. Tese (Doutorado em Ciências) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

BARRETO, M. *et al.* Extract from *Arrabidaea chica* (*Fridericia chica*) leaves show preventive action for the mitigation of doxorubicin-induced cardiotoxicity. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 73, p. 513–516, 2021.

BARROS, A. S. M. **Investigação científica da atividade medicinal da espécie *Arrabidaea chica* (Pariri)**. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso – Universidade Federal do Maranhão, Maranhão, 2018.

BASIT, A. *et al.* Chemical profiling of *Justicia vahlii* Roth.(Acanthaceae) using UPLC-QTOF-MS and GC-MS analysis and evaluation of acute oral toxicity, antineuropathic and antioxidant activities. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 287, p. 114942, 2022.

BONCIU, E. *et al.* An evaluation for the standardization of the *Allium cepa* test as cytotoxicity and genotoxicity assay. **Caryologia**, v. 71, n. 3, p. 191–209, 3 jul. 2018.

BONFIM, C. R. **Ervas medicinais e seus efeitos terapêuticos: um olhar sobre a *arrabidaea chica***. 2018. Dissertação (Mestrado Profissional em Sistemas Agroindustriais) – Universidade Federal de Campina Grande, Pombal, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Política Nacional de Plantas medicinais e fitoterápicos**. Brasília: Ministério da Saúde., p. 17, 2016.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. **Plantas para o Futuro**. Brasília: Ministério do Meio Ambiente. 2018. Disponível em: <<http://antigo.mma.gov.br/biodiversidade/conservacao-e-promocao-do-uso-da-diversidade-genetica/plantas-para-o-futuro.html>>.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. Brasília: Ministério da Saúde. 2006a.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS-PNPIC-SUS**. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília. 2006b.

BREIJYEH, Z. *et al.* Cannabis: A Toxin-Producing Plant with Potential Therapeutic Uses. **Toxins**, v. 13, n. 2, p. 117, 2021.

BRITO, J. M. *et al.* Levantamento bibliográfico dos compostos químicos com atividade antioxidante e antimicrobiana presentes em *Arrabidaea chica* (humb. & bonpl.) B. verlot (Bignoniaceae). **Revista foco**, v. 17, n. 1, p. e4141-e4141, 2024.

CAI, J. *et al.* Apigenin inhibits hepatoma cell growth through alteration of gene expression patterns. **Phytomedicine**, v. 18, n. 5, p. 366–373, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2010.08.006>.

CAMILO-COTRIM, C. F. *et al.* What can the *Allium cepa* test say about pesticide safety? A review. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 29, n. 32, p. 48088–48104, 2022.

CAPPELARI, S. E. *et al.* Avaliação da atividade genotóxica/antigenotóxica de *Arrabidaea chica*. **Revista de Iniciação Científica da ULBRA**, n. 6, 2007.

CARTÁGENES, M. S. S. **Investigação dos efeitos tóxicos e anti-hipertensivo de *Arrabidaea chica* Verlot (Bignoniaceae)**. 2010. 148 f. Tese (Doutorado em Farmacologia) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2010.

CARVALHO, A. C. B. *et al.* The Brazilian market of herbal medicinal products and the impacts of the new legislation on traditional medicines. *Journal of ethnopharmacology*, v. 212, p. 29-35, 2018.

CARVALHO, T. Testes Para Avaliação De Genotoxicidade Com *Allium Cepa*: Estado Da Arte. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**, v. 03, n. 12, p. 131–139, 2018.

CAZAROLLI, L. H. *et al.* Follow-up studies on glycosylated flavonoids and their complexes with vanadium: Their anti-hyperglycemic potential role in diabetes. **Chemico-Biological Interactions**, v. 163, n. 3, p. 177–191, 2006.

CHAGAS, M. S. S. **Potencial Terapêutico da espécie vegetal *Arrabidaea chica* Verlot**. 2016. 59 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização) - Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2016.

CHALAMALASETTY, R. B. **Exploring the regulation and function of the human guanine nucleotide exchange factor Ect2 (epithelial cell transforming protein 2) in cytokinesis**. 2006. Tese de Doutorado – München, Univ., Diss., Martinsried, 2006.

CHANG, S.-T. *et al.* Cytotoxicity of extractives from *Taiwania cryptomerioides* heartwood. **Phytochemistry**, v. 55, n. 3, p. 227–232, 2000.

CHEN, C.-C. *et al.* Antiplatelet Arylnaphthalide Lignans from *Justicia procumbens*. **Journal of Natural Products**, v. 59, n. 12, p. 1149–1150, 1996.

CONNELLY, L. M. Introduction to analysis of variance (ANOVA). **Medsurg Nursing**, v. 30, n. 3, p. 218-158, 2021.

CORRÊA, G. M.; ALCÂNTARA, A. F. de C. Chemical constituents and biological activities of species of *Justicia*: a review. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 22, p. 220–238, 2012.

CORRÊA, M. P. Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas. **Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas**. v. 6. 1984.

CORTEZ DE SÁ, J. *et al.* Leishmanicidal, cytotoxicity and wound healing potential of *Arrabidaea chica* Verlot. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 16, n. 1, p. 1, 2016.

COSTA, A. P. **A utilização de plantas medicinais na região nordeste do Brasil: uma revisão**. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado Farmácia) – Universidade Federal de Campina Grande, 2021.

CRAGG, G. M.; NEWMAN, D. J. Plants as a source of anti-cancer agents. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 100, n. 1–2, p. 72–79, 22 ago. 2005.

CUNHA, A. L. *et al.* Os metabólitos secundários e sua importância para o organismo. **Diversitas Journal**, v. 1, n. 2, p. 175-181, 2016.

DA SILVA, L. A. *et al.* Optimization of the extraction of bioactive compounds from *Muntingia calabura* peels and cytotoxic and antiproliferative evaluation by the *Allium cepa* test. **Journal of Chemical Technology & Biotechnology**, v. 98, n. 1, p. 188–196, 2023.

DE SOUZA, G. H. C. *et al.* Análise da qualidade de amostras de Pariri (*Arrabidaea chica*) comercializadas em Belo Horizonte-MG. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 3, p. e29711326663-e29711326663, 2022.

DO AMARAL, R. R. *et al.* Biological activities of *Arrabidaea chica* (Bonpl.) B. Verl. leaves. **Lat. Am. J. Pharm**, v. 31, n. 3, p. 451–5, 2012.

DOS SANTOS, V. C. *et al.* Evaluation of the mutagenicity and genotoxicity of *Arrabidaea chica* Verlot (Bignoneaceae), an Amazon plant with medicinal properties. **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A**, v. 76, n. 6, p. 381-390, 2013.

DÜSMAN, E. *et al.* Principais agentes mutagênicos e carcinogênicos de exposição humana. **SaBios-Revista de Saúde e Biologia**, v. 7, n. 2, 2012.

EASTMOND, D. A. *et al.* Mutagenicity testing for chemical risk assessment: update of the WHO/IPCS Harmonized Scheme. **Mutagenesis**, v. 24, n. 4, p. 341–349, 2009.

FARIAS, N. S. *et al.* Caracterização química dos extratos in natura das folhas de *Arrabidaea chica* Verlot e avaliação do potencial regenerativo através de testes in vitro e in vivo em fibroblastos. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 7, p. 54567-54586, 2022.

FELEKE, M. K. *et al.* Effect of *Justicia schimperiana* (Acanthaceae) roots extract on blood glucose level and lipid profiles in streptozotocin-induced diabetic mice. **Metabolism Open**, v. 21, p. 100270, 2024.

FELISBINO, K. *et al.* Mesotrione herbicide does not cause genotoxicity, but modulates the genotoxic effects of Atrazine when assessed in mixture using a plant test system (*Allium cepa*). **Pesticide Biochemistry and Physiology**, v. 150, p. 83–88, 2018.

FERREIRA, E. T. *et al.* A utilização de plantas medicinais e fitoterápicos: uma revisão integrativa sobre a atuação do enfermeiro / The use of medicinal and phytotherapy plants: an integrational review on the nurses' performance. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 3, p. 1511–1523, 2019.

FERREIRA, F. A. G. *et al.* Comprovação do potencial medicinal de *Arrabidaea chica* (Bignoniaceae). **Sci Prim**, v. 1, p. 1–6, 2013.

FIGUEREDO, C. A.; GURGEL, I. G. D.; GURGEL JUNIOR, G. D. A Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos: construção, perspectivas e desafios. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 24, p. 381–400, 2014.

FIRBAS, P.; AMON, T. Chromosome damage studies in the onion plant *Allium cepa* L. **Caryologia**, v. 67, n. 1, p. 25-35, 2014.

FISKESJÖ, G. The *Allium* test as a standard in environmental monitoring. **Hereditas**, v. 102, n. 1, p. 99–112, 1985.

FROTA, R. G. *et al.* Citotoxicidade, genotoxicidade e mutagenicidade da infusão de *Plectranthus barbatus* – Lamiaceae (malva-santa) avaliada pelo sistema teste *Allium cepa*. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 18, n. 1, p. 67–72, 2019.

FUKAMIYA, N.; LEE, K.-H. Antitumor agents, 81. Justicidin-A and diphyllin, two cytotoxic principles from *Justicia procumbens*. **Journal of natural products**, v. 49, n. 2, p. 348-350, 1986.

GADELHA, C. S. *et al.* Utilização de medicamentos fitoterápicos e plantas medicinais em diferentes segmentos da sociedade. **Revista Verde de Agroecologia e Desenvolvimento Sustentável**, v. 10, n. 3, p. 32, 2015.

GANGARAM, S. *et al.* S. Phytochemicals and Biological Activities of *Barleria* (Acanthaceae). **Plants**, v. 11, n. 1, p. 82, 2022.

GRENAND, P. *et al.* **Pharmacopées traditionnelles en Guyane - IRD Éditions**. Paris: IRD éditions, 2018.

GUIMARÃES, T. L. F. *et al.* Antimicrobial activity of microcapsules with aqueous extract of chambá (*Justicia pectoralis* Jacq). **Revista Ciência Agronômica**, v. 51, p. e20186471, 2020.

GUPTA, P. K.; MEUWLY, M. Dynamics of water/methanol mixtures at functionalized chromatographic interfaces. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 116, n. 35, p. 10951–10959, 2012.

HISTER, C. A. L. *et al.* Atividade antiproliferativa e determinação dos compostos fenólicos de extratos aquosos de amoreira-preta (*Rubus* sp.) pelo sistema teste in vivo de *Allium cepa* L. **Revista Brasileira de Biociências**, v. 15, n. 1, 2017.

HUI, Y. H. *et al.* Justicidin B, a bioactive trace lignan from the seeds of *Sesbania drummondii*. **Journal of natural products**, v. 49, n. 6, p. 1175-1176, 1986.

HUSSAIN, M. K.; SAQUIB, M.; KHAN, M. F. Techniques for extraction, isolation, and standardization of bio-active compounds from medicinal plants. **Natural Bio-active Compounds: Volume 2: Chemistry, Pharmacology and Health Care Practices**, p. 179-200, 2019.

IANCU, I. M. *et al.* Phytochemical evaluation and cytotoxicity assay of *Lythri herba* extracts. **Farmacia**, v. 69, n. 1, p. 51-8, 2021.

IRAWAN, C. *et al.* Antioxidant, Antiinflammatory, and Anti Uric Acid Bioactivity Correlation of some Family Acanthaceae Plants (A Review). **Research Journal of Pharmacy and Technology**, v. 16, n. 10, p. 4959-4967, 2023.

JARDIM, L.; SOSSAE, F. C.; RIBEIRO, M. L. Das cavernas ao Sistema Único de Saúde (SUS): importância da inserção e regulamentação das plantas medicinais ao longo do tempo. **Revista Brasileira Multidisciplinar**, v. 26, n. 1, p. 62-81, 2023.

JIBHKATE, Y. J. *et al.* Extraction: An important tool in the pharmaceutical field. **International Journal of Science and Research Archive**, v. 10, n. 1, p. 555-568, 2023.

JOLY, A. B. **Botânica: introdução à taxonomia vegetal**. São Paulo: Companhia Editora Nacional, 1993.

JOSEPH, L.; SRINIVASAN, K. K. New triterpenoids and sterol with potent cytotoxic activity from *Justicia simplex* – Isolation, characterisation and biological evaluation. **Pharmacological Research - Modern Chinese Medicine**, v. 2, p. 100052, 2022.

KADIWAL, S. M. *et al.* A Survey of Different Identification and Classification Methods for Medicinal Plants. **In: Inventive Computation and Information Technologies: Proceedings of ICICIT 2022**. Singapore: Springer Nature Singapore, 2023. p. 273-291.

KATO, T. A.; HASKINS, J. S. Mitotic index analysis. In: **Chromosome Analysis: Methods and Protocols**. New York, NY: Springer US, 2022. p. 17-26.

KAUR, K. *et al.* Antimalarials from nature. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 9, p. 3229–3256, 2009.

KAVITHA, J. *et al.* Juspurpurin, an Unusual Secolignan Glycoside from *Justicia purpurea*. **Journal of Natural Products**, v. 66, n. 8, p. 1113–1115, 2003.

KIEL, C. A.; DANIEL, T. F.; MCDADE, L. A. Phylogenetics of New World ‘justicioids’ (Justicieae: Acanthaceae): Major Lineages, Morphological Patterns, and Widespread Incongruence with Classification. **Systematic Botany**, v. 43, n. 2, p. 459–484, 2018.

LEE, W.-Y. *et al.* The Methodological Trends of Traditional Herbal Medicine Employing Network Pharmacology. **Biomolecules**, v. 9, n. 8, p. 362, 2019.

LEFEBVRE, T.; DESTANDAU, E.; LESELLIER, E. Selective extraction of bioactive compounds from plants using recent extraction techniques: **A review**. **Journal of Chromatography A**, v. 1635, p. 461770, 2021.

LEITE, P. M.; CAMARGOS, L. M.; CASTILHO, R. O. Recent progress in phytotherapy: A Brazilian perspective. **European Journal of Integrative Medicine**, v. 41, p. 101270, 2021.

LEME, D. M.; MARIN-MORALES, M. A. *Allium cepa* test in environmental monitoring: A review on its application. **Mutation Research/Reviews in Mutation Research**, v. 682, n. 1, p. 71–81, 2009.

LESSA, L. R.; SILVA, M.; CARIELLO, F. Fundamentos e aplicações do *Allium cepa* como bioindicador de mutagenicidade e citotoxicidade de plantas medicinais. **Revista Intertox De Toxicologia, Risco Ambiental E Sociedade**, v. 10, n. 3, 2017.

LEVAN, A. The Effect of Colchicine on Root Mitoses in *Allium*. **Hereditas**, v. 24, n. 4, p. 471–486, 1938.

LIMA, E. F. *et al.* Studies in regard to the classification and putative toxicity of *Fridericia japurensis* (Arrabidaea japurensis) in Brazil. **Toxicon**, v. 115, p. 22–27, 2016.

LIMA, F. C. V. M. *et al.* Effect of Arrabidaea Chica Verlot on Posttraumatic Neuropathic Pain in Rats. **Neurodegener Dis Current Res**, v. 2, n. 2, p. 1-9, 2022.

LIMA, S. N. A. *et al.* Avaliação da atividade citotóxica e genotóxica de extratos de arrabidaea chica sobre o sistema teste de Allium cepa. **Educação, Ciência e Saúde**, v. 10, n. 1, 2023.

LIU, H. L.; JIANG, W. B.; XIE, M. X. Flavonoids: Recent Advances as Anticancer Drugs. **Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery**, v. 5, n. 2, p. 152–164, 1 jun. 2010.

LOPES, T. *et al.* Antocianinas: uma breve revisão das características estruturais e da estabilidade. **Current Agricultural Science and Technology**, v. 13, n. 3, 2007.

LU, Y.-H. *et al.* DNA strand-scission by phloroglucinols and lignans from heartwood of *Garcinia subelliptica* Merr. and *Justicia* plants. **Phytochemistry**, v. 69, n. 1, p. 225–233, 2008.

LUBINI, G. *et al.* Extracts affecting mitotic division in root-tip meristematic cells. **Biologia**, v. 63, n. 5, p. 647–651, 2008.

MACHADO, A. F. R. *et al.* Effect of Arrabidaea chica extracts on the ehrlich solid tumor development. **Revista Brasileira Farmacognosia**, vol. 22, n.2, pp. 364-373 102-695X, 2012.

MACIELI, J. M. M. P. *et al.* Análise retrospectiva das intoxicações por plantas no brasil no período de 2000-2015: Retrospective analysis of plant poisoning in Brazil from 2000-2015. **RevInter**, v. 11, n. 3, p. 74–85, 2018.

MAFIOLETI, L. *et al.* Evaluation of the toxicity and antimicrobial activity of hydroethanolic extract of Arrabidaea chica (Humb. & Bonpl.) B. Verl. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 150, n. 2, p. 576–582, 2013.

MAGALHÃES, K. N. *et al.* Medicinal plants of the Caatinga, northeastern Brazil: Ethnopharmacopeia (1980–1990) of the late professor Francisco José de Abreu Matos. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 237, p. 314–353, 2019.

MOKRANI, A.; MADANI, K. Effect of solvent, time and temperature on the extraction of phenolic compounds and antioxidant capacity of peach (*Prunus persica* L.) fruit. **Separation and Purification Technology**, v. 162, p. 68-76, 2016.

MARINHO, T. O. *et al.* Atividade antiviral do monoterpeno 1,8-cineol: estudo in silico. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 4, p. e31011427363–e31011427363, 2022.

MATOS, P.; BATISTA, M. T.; FIGUEIRINHA, A. A review of the ethnomedicinal uses, chemistry, and pharmacological properties of the genus *Acanthus* (Acanthaceae). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 293, p. 115271, 2022.

MATOS, S. F. **Plantas medicinais no nordeste brasileiro: biodiversidade e os seus usos**. 2021. Monografia (Licenciatura em Ciências Biológicas) – Centro Universitário AGES, Paripiranga, 2021.

MATTOS, G. *et al.* Plantas medicinais e fitoterápicos na Atenção Primária em Saúde: percepção dos profissionais. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, p. 3735–3744, 2018.

MENDONÇA, V. L.; LAURENCE, J. **Biologia: ecologia, origem da vida e biologia celular, embriologia e histologia**. São Paulo: Nova Geração, 2016.

MERCADO, S. A. S.; CALEÑO, J. D. Q. Cytotoxic evaluation of glyphosate, using *Allium cepa* L. as bioindicator. **Science of The Total Environment**, v. 700, p. 134452, 2020.

MEURER-GRIMES, B. *et al.* Antimicrobial activity in medicinal plants of the Scrophulariaceae and Acanthaceae. **International Journal of Pharmacognosy**, v. 34, n. 4, p. 243–248, 1996.

MORAES, E. F.; MEZZOMO, T. R.; OLIVEIRA, V. B. Conhecimento e uso de plantas medicinais por usuários de unidades básicas de saúde na região de colombo, PR. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 22, n. 1, p. 57–64, 2018.

MORAGAS-TELLIS, C. J. *et al.* The influence of anthocyanidin profile on antileishmanial activity of *Arrabidaea chica* morphotypes. **Molecules**, v. 25, n. 15, p. 3547, 2020.

NAVARRO, E. *et al.* Toxicity and neuropharmacological effects of elenine. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2011, 2011.

NERDY, N. *et al.* Brine shrimp (*Artemia salina* Leach.) lethality test of ethanolic extract from green betel (*Piper betle* Linn.) and red betel (*Piper crocatum* Ruiz and Pav.) through the soxhletation method for cytotoxicity test. **Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences**, v. 9, n. A, p. 407-412, 2021.

NICOLETTI, M. A. *et al.* Principais interações no uso de medicamentos fitoterápicos. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, v. 19, n. 1/2, p. 32–40, 2007.

OLIVEIRA, D. P. C. *et al.* Atividade antiinflamatória do extrato aquoso de *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) B. Verl. sobre o edema induzido por venenos de serpentes amazônicas. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19, p. 643–649, 2009.

OLIVEIRA, L. A. R.; MACHADO, R. D.; RODRIGUES, A. J. L. Levantamento sobre o uso de plantas medicinais com a terapêutica anticâncer por pacientes da Unidade Oncológica de Anápolis. **Revista brasileira de plantas medicinais**, v. 16, p. 32-40, 2014.

OROSCO, D.; MENDOZA, A. R.; MELÉNDEZ, C. M. Exploring the Potential of Natural Products as Antiparasitic Agents for Neglected Tropical Diseases. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 24, n. 2, p. 89-108, 2024.

OYEYEMI, I. T. *et al.* Genotoxicity and antigenotoxicity study of aqueous and hydro-methanol extracts of *Spondias mombin* L., *Nymphaea lotus* L. and *Luffa cylindrical* L. using animal bioassays. **Interdisciplinary Toxicology**, v. 8, n. 4, p. 184–192, 2015.

PA, R.; MATHEW, L. Antimicrobial activity of leaf extracts of *Justicia adhatoda* L. in comparison with vasicine. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 2, n. 3, Supplement, p. S1556–S1560, 2012.

PARVAN, L. G. *et al.* Bioensaio com *Allium cepa* revela genotoxicidade de herbicida com flumioxazina. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 11, p. 10–10, 2020.

PAULETTI, P. M.; BOLZANI, V. S.; YOUNG, M. C. M. Constituintes químicos de *Arrabidaea samydoides* (Bignoniaceae). **Química Nova**, v. 26, p. 641–643, 2003.

PEDROSO, R. S.; ANDRADE, G.; PIRES, R. H. Plantas medicinais: uma abordagem sobre o uso seguro e racional. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 31, p. e310218, 2021.

PESNYA, D. S.; ROMANOVSKY, A. V. Comparison of cytotoxic and genotoxic effects of plutonium-239 alpha particles and mobile phone GSM 900 radiation in the *Allium cepa* test. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 750, n. 1, p. 27–33, 2013.

PINHEIRO, J. A. S.; ALVES, D. B.; PASSOS, X. S.; MAIA, Y. L. M. Hepatotoxicidade de plantas medicinais e produtos herbais. **Referências em Saúde do Centro Universitário Estácio de Goiás**, v. 3, n. 01, p. 132–137, 2020.

PIRES, W. C. *et al.* Estudo da atividade citotóxica do extrato bruto etanólico de *Psychotria prunifolia* (Rubiaceae) em células tumorais e normais in vitro. **Revista de Biologia Neotropical**, v. 8, n. 1, p. 15-23, 2011.

PROFICE, S. *et al.* Acanthaceae in Lista de Espécies da Flora do Brasil. **Jardim Botânico do Rio de Janeiro**, 2015.

PUHL, M. C. M. N. *et al.* Morfoanatomia das folhas e dos caules jovens de *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) B. Verl. (Bignoniaceae). **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, n. 2, 2007.

RAGAZZO, P. *et al.* Evaluation of cytotoxicity, genotoxicity, and apoptosis of wastewater before and after disinfection with performic acid. **Water Research**, v. 116, p. 44–52, 2017.

RAHMATULLAH, M. *et al.* An ethnomedicinal, pharmacological and phytochemical review of some Bignoniaceae family plants and a description of Bignoniaceae plants in folk medicinal uses in Bangladesh. **Advances in Natural and Applied Sciences**, v. 4, n. 3, p. 236–254, 2010.

RAJABI, S. *et al.* Artemia salina as a model organism in toxicity assessment of nanoparticles. **DARU Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 23, n. 1, p. 20, 2015.

RAJASEKHAR, D.; SUBBARAJU, G. V. Jusmicranthin, a new arylnaphthalide lignan from Justicia neesii. **Fitoterapia**, v. 71, n. 5, p. 598–599, 2000.

REGO, S. C. *et al.* Avaliação da toxicidade, citotoxicidade, mutagenicidade e genotoxicidade da dipirona e do paracetamol em células meristemáticas de raízes de Allium cepa. **Boletim Informativo Geum**, v. 6, n. 4, p. 7, 2015.

RISS, T. *et al.* Cytotoxicity assays: in vitro methods to measure dead cells. In: **Assay Guidance Manual [Internet]**. Bethesda (MD): Eli Lilly & Company and the National Center for Advancing Translational Sciences. 2019. PMID: 31070879.

ROCHA, K. B. F. *et al.* Effect of *Arrabidaea chica* extract against chemically induced breast cancer in animal model. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 34, p. e201901001, 2019.

RODRIGUES, A. L. A. Aplicações medicinais do crajiru (*Arrabidaea chica*): uma revisão bibliográfica abrangente. 2023.

ROJA, G. *et al.* Accumulation of vasicine and vasicinone in tissue cultures of Adhatoda vasica and evaluation of the free radical-scavenging activities of the various crude extracts. **Food Chemistry**, v. 126, n. 3, p. 1033–1038, 2011.

SABEEN, M. *et al.* Allium cepa assay based comparative study of selected vegetables and the chromosomal aberrations due to heavy metal accumulation. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 27, n. 5, p. 1368–1374, 2020.

SADEGHI-ALIABADI, H.; GHASEMI, N.; KOHI, M. Cytotoxic effect of Convolvulus arvensis extracts on human cancerous cell line. **Research in Pharmaceutical Sciences**, v. 3, n. 1, p. 31–34, 10 set. 2009.

SALANOUBAT, M. *et al.* Sequence and analysis of chromosome 3 of the plant Arabidopsis thaliana. **Nature**, v. 408, n. 6814, p. 820–822, 2000.

SANTANA, M. D. O. *et al.* Uma análise histórica e contemporânea sobre a fitoterapia na visão de idosas. **Multidebates**, v. 2, n. 2, p. 10–27, 2018.

SANTOS, P. N. *et al.* Análise do potencial citotóxico, genotóxico e mutagênico do extrato hidroalcolico das folhas da Morus nigra L. Através do bioensaio Allium cepa. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 4, p. e132942968–e132942968, 2020.

SANTOS, E. M. *et al.* Perfil dos casos de intoxicação por plantas em humanos no estado de Alagoas. **Diversitas Journal**, v. 4, n. 1, p. 292-305, 2019.

SANTOS, T. A. **Avaliação de diferentes métodos e solventes de extração sobre a composição fenólica e centesimal, atividade antimicrobiana e citotóxica de extratos dos frutos da *Momordica charantia* L.** 2018. Monografia (Graduação em Farmácia) – Universidade Federal de Sergipe, Lagarto, 2018.

SANTOS, I. C. **Dissection of molecular mechanisms involved in the last stages of cytokinesis.** 2023. Thesis (Doctor in Biomedical Sciences) - University of Porto. Porto, Portugal, 2023.

SASIKALA, M.; SUNDARAGANAPATHY, R. Preliminary phytochemical evaluation of hydroalcoholic extract of *Ipomoea aquatica* Forssk. from Aliyar Riverine in South India. **Int. J. Pharma. Bio Sci**, v. 8, p. 356-365, 2017.

SCHLEPER, C.; JURGENS, G.; JONUSCHEIT, M. Genomic studies of uncultivated archaea. **Nature Reviews Microbiology**, v. 3, n. 6, p. 479–488, 2005.

SCHREINER, G. E. *et al.* Cytotoxic and genotoxic effects of aqueous extracts of *Aloysia gratissima* (Gillies & Hook.) Tronc. using *Allium cepa* L. assay. **Pharmacological Research - Natural Products**, v. 2, p. 100011, 2024.

SHEHAWY, A. A. *et al.* Assessment of Antitumor Activity of β -sitosterol- β -D-glucoside Isolated and Identified from *Justicia brandegeana*. **International Journal of Nutrition and Food Sciences**, v. 11, n. 5, p. 159-169, 2022.

SHENG, Y. *et al.* Induction of apoptosis and inhibition of proliferation in human tumor cells treated with extracts of *Uncaria tomentosa*. **Anticancer research**, v. 18, n. 5A, p. 3363–3368, 1998.

SHINWARI, Z. K. *et al.* Ethnobotany and medicinal uses of folklore medicinal plants belonging to family acanthaceae: An updated review. **MOJ Biology and Medicine**, v. Volume 1, n. 2, 2017.

SILVA, A. C.; LOBATO, F. H. S.; RAVENA-CANETE, Voyner. Plantas medicinais e seus usos em um quilombo amazônico: o caso da comunidade Quilombola do Abacatal, Ananindeua (PA). **Revista do NUFEN**, v. 11, n. 3, p. 113-136, 2019.

SILVA, C. R. *et al.* Absence of mutagenic and cytotoxic potentiality of senna (*Cassia angustifolia* Vahl.) evaluated by microbiological tests. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 14, p. 1–2, 2004.

SILVA, F. A.; BONADEU, F. Acanthaceae em Colorado do Oeste, Rondônia, Brasil. **Rodriguésia**, v. 70, p. e00212018, 2019.

SILVA, M. S. *et al.* Differences in the detection of BrdU/EdU incorporation assays alter the calculation for G1, S, and G2 phases of the cell cycle in trypanosomatids. **Journal of Eukaryotic Microbiology**, v. 64, n. 6, p. 756-770, 2017.

SILVA, P. E. S.; FURTADO, C. O.; DAMASCENO, C. A. Utilização de Plantas Mediciniais e Medicamentos Fitoterápicos no Sistema Público de Saúde Brasileiro nos últimos 15 anos: Uma Revisão Integrativa / Use of Medicinal Plants and Herbal Medicines in the Brazilian Public Health System: an Integrative Review. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 12, p. 116235–116255, 2021.

SILVA-SILVA, J. V. *et al.* Carajurin: a anthocyanidin from *Arrabidaea chica* as a potential biological marker of antileishmanial activity. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 141, p. 111910, 2021.

SINITOX. **Dados nacionais**. 2023. Disponível em: <https://sinitox.iciet.fiocruz.br/dados-nacionais>. Acesso em: 03 nov. 2023.

SIQUEIRA, F. C. **Arrabidaea chica (Humb. & Bonpl.) Verlot: Identificação de compostos bioativos e avaliação do potencial antioxidante por métodos químicos (in vitro)**. Tese (Doutorado em Ciência e Tecnologia de Alimentos) - Instituto de Tecnologia, Universidade Federal do Pará, Belém, 2022.

SIRAICHI, J. T. G. *et al.* Ultraviolet (UVB and UVA) photoprotector activity and percutaneous penetration of extracts obtained from *Arrabidaea chica*. **Applied Spectroscopy**, v. 67, n. 10, p. 1179–1184, out. 2013.

SOBIA, H. N. *et al.* Use of malabar nut (*Justicia adhatoda* L.) from traditional medicine to current pharmacopeia – A review study. **Int J Chem Biochem Sci**, v. 13, n. 46–51, 2018.

SONI, B. K.; LANGAN, J. P. Mutagenicity and genotoxicity of ClearTaste. **Toxicology Reports**, v. 5, p. 196-206, 2018.

SRI, M. L. S. A Review on Cell Cycle. **International Journal of Research in Engineering, Science and Management**, v. 5, n. 7, p. 15–16, 2022.

SUBBARAJU, G. V. *et al.* Jusbetonin, the First Indolo[3,2-b]quinoline Alkaloid Glycoside, from *Justicia betonica*. **Journal of Natural Products**, v. 67, n. 3, p. 461–462, 1991.

SUDHEER, W. N.; PRAVEEN, N. Phytochemical, pharmacological and tissue culture studies of some important species of the genus *Barleria* L.(Acanthaceae)-a review. **Plant Science Today**, v. 8, n. 3, p. 491–500-491–500, 2021.

SUSPLUGAS, S. *et al.* Cytotoxic Arylnaphthalene Lignans from a Vietnamese Acanthaceae, *Justicia patentiflora*. **Journal of Natural Products**, v. 68, n. 5, p. 734–738, 2005.

TAIZ, L. *et al.* **Fundamentos de Fisiologia Vegetal-6**. Artmed Editora, 2021.

TANG, W.; HEMM, I.; BERTRAM, B. Recent Development of Antitumor Agents from Chinese Herbal Medicines; Part I. Low Molecular Compounds. **Planta Medica**, v. 69, n. 2, p. 97–108, 2003.

TARANATH, T. C *et al.*. Cytotoxicity of zinc nanoparticles fabricated by *Justicia adhatoda* L. on root tips of *Allium cepa* L.—a model approach. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 22, n. 11, p. 8611–8617, 2015.

TIWARI, P. *et al.* Phytochemical screening and extraction: a review. **Journal of Biosciences and Medicines**, v. 5, n. 1, 2017.

TOKARNIA, C. H. *et al.* Aspectos epidemiológicos e clínico-patológicos comparados da intoxicação por *Arrabidaea bilabiata* (Bignoniaceae) em búfalos e bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 24, p. 74–79, 2004.

TSENG, Y. P. *et al.* The role of helioxanthin in inhibiting human hepatitis B viral replication and gene expression by interfering with the host transcriptional machinery of viral promoters. **Antiviral Research**, v. 77, n. 3, p. 206–214, 2008.

VAN DER BIJL, P.; VAN DER BIJL, P. Cardiotoxicity of plants in South Africa. **Cardiovascular Journal of Africa**, v. 23, n. 9, p. 476-477, 2012.

VEIGA JUNIOR, V. F.; PINTO, A. C.; MACIEL, M. A. M. Plantas medicinais: cura segura? **Química Nova**, v. 28, p. 519–528, jun. 2005.

VEREP, D.; SAIM, A. T. E. Ş.; KARAOĞUL, E. A Review of Extraction Methods for Obtaining Bioactive Compounds in Plant-Based Raw Materials. **Bartın Orman Fakültesi Dergisi**, v. 25, n. 3, p. 492-513, 2023.

VIEIRA, R. F.; SILVA, S. R. **Estratégias para conservação e manejo de recursos genéticos de plantas medicinais e aromáticas**. Brasília: VIEIRA, R. F.; SILVA, S. R. Estratégias para conservação e manejo de recursos genéticos de plantas medicinais e aromáticas. Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária. Brasília, DF (Brasil), 2002.

WANG, C. L. J.; RIPKA, W. C. Total synthesis of (+-)-justicidin P. A new lignan lactone from *Justicia extensa*. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 48, n. 15, p. 2555-2557, 1983.

YAMINI, Y. *et al.* Comparison of essential oil compositions of *Salvia mirzayanii* obtained by supercritical carbon dioxide extraction and hydrodistillation methods. **Food Chemistry**, v. 108, n. 1, p. 341–346, 2008.

ZENIA T.A.; HADE, I. Effect Alkaloid and aqueous extraction of *Convolvulus Scammonia* on microtubules of CHO cell line(china hamster). **Academic Science Journal**, v. 7, n. 3, 2011.