

Aspectos botânicos, fitoquímicos e citotóxicos de espécies vegetais pertencentes às famílias Moraceae, Asteraceae, Theaceae, Malvaceae, Junglandaceae, Celastraceae e Illiciaceae: uma revisão da literatura

Botanical, phytochemical and cytotoxic aspects of vegetable species belonging to the Moraceae, Asteraceae, Theaceae, Malvaceae, Junglandaceae, Celastraceae and Illiciaceae: a literature review

Aspectos botânicos, fitoquímicos y citotóxicos de las especies vegetales de las Moraceae, Asteraceae, Theaceae, Malvaceae, Junglandaceae, Celastraceae e Illiciaceae: revisión de la literatura

Recebido: 03/12/2021 | Revisado: 09/12/2021 | Aceito: 15/12/2021 | Publicado: 22/12/2021

Rebeca Oliveira de Santana

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1119-9700>

Universidade do Estado da Bahia, Brasil

E-mail: becafarmac@gmail.com

Erika Maria de Oliveira Ribeiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6491-7585>

Universidade do Estado da Bahia, Brasil

E-mail: eribeiro@uneb.br

Luciano Vasconcelos Pacheco

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6210-3828>

Universidade Federal da Bahia, Brasil

E-mail: lucianofcd@hotmail.com

Elisalva Teixeira Guimarães

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9274-2957>

Universidade do Estado da Bahia, Brasil

E-mail: etguimaraes@uneb.br

Genario Oliveira Santos Junior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7766-2238>

Universidade Federal da Bahia, Brasil

E-mail: genariofarma@yahoo.com.br

Ademir Evangelista do Vale

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0651-1752>

Universidade Federal da Bahia, Brasil

E-mail: advale@gmail.com

Raymundo Paraná Ferreira Filho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4019-4597>

Universidade Federal da Bahia, Brasil

E-mail: unif@svn.com.br

Resumo

A presente revisão integrativa tem por objetivo apresentar informações botânicas, fitoquímicas e citotóxicas sobre espécies vegetais usadas popularmente. Como estratégia para busca de artigos, utilizaram-se as bases de dados de Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), a *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), a *Science Direct*, e o *Google Scholar*, e, foram selecionados trabalhos nos idiomas português, inglês e espanhol. Após a leitura do resumo, foram incluídos estudos que atendiam aos requisitos do tema abordado. Foram excluídos os trabalhos que, após leitura na íntegra não abordaram diretamente a temática proposta. Observaram-se registros do uso de plantas medicinais datados desde 1500 A.C, associado a isso, a "Farmacopeia Verde", de 1926, foi o primeiro documento oficial brasileiro com descrições botânicas de algumas plantas medicinais. Referente às famílias Moraceae, Asteraceae, Theaceae, Malvaceae, Junglandaceae, Celastraceae e Illiciaceae, a mais abundante mundialmente foi a Asteraceae com cerca de 1.600 gêneros e 23.000 espécies, enquanto a Theaceae, com cerca de 10 gêneros e 195 espécies, foi a menos encontrada. Observou-se que os ensaios de citotoxicidade, *in vitro*, tanto por métodos direto quanto indiretos, configuram-se como uma ferramenta para avaliar toxicidade das plantas medicinais e algumas atividades biológicas. Nesse contexto, os ensaios de citotoxicidade *in vitro* é uma ferramenta preliminar para avaliar a toxicidade e atividade biológica de uma planta medicinal.

Palavras-chave: Botânica; Fitoquímica; Citotoxicidade; Plantas medicinais.

Abstract

This integrative review aims to present botanical, phytochemical and cytotoxic information about plant species commonly used. As a strategy to search for articles, the databases of Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Science Direct, and Google Scholar were used. selected works in Portuguese, English and Spanish. After reading the abstract, studies that met the requirements of the topic addressed were included. Works that, after reading in full, did not directly address the proposed theme were excluded. Records of the use of medicinal plants dating back to 1500 BC were observed. Associated with this, the "Green Pharmacopoeia", from 1926, was the first official Brazilian document with botanical descriptions of some medicinal plants. Concerning the families Moraceae, Asteraceae, Theaceae, Malvaceae, Junglandaceae, Celastraceae and Illiciaceae, the most abundant worldwide was the Asteraceae with about 1,600 genera and 23,000 species, while Theaceae, with about 10 genera and 195 species, was the least found. It was observed that the cytotoxicity assays, in vitro, both by direct and indirect methods, are configured as a tool to assess the toxicity of medicinal plants and some biological activities. In this context, in vitro cytotoxicity assays are a preliminary tool to assess the toxicity and biological activity of a medicinal plant.

Keywords: Botany; Phytochemistry; Cytotoxicity; Medicinal plants.

Resumen

Esta revisión integradora tiene como objetivo presentar información botánica, fitoquímica y citotóxica sobre las especies de plantas de uso común. Como estrategia de búsqueda de artículos se utilizaron las bases de datos de Literatura Latinoamericana y Caribeña en Ciencias de la Salud (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Science Direct y Google Scholar, trabajos seleccionados en portugués, inglés y español. Luego de la lectura del resumen, se incluyeron los estudios que cumplieron con los requisitos del tema abordado. Se excluyeron los trabajos que, después de leerlos íntegramente, no abordaran directamente el tema propuesto. Se observaron registros de uso de plantas medicinales que datan del 1500 aC Asociado a esto, la "Farmacopea Verde", de 1926, fue el primer documento oficial brasileño con descripciones botánicas de algunas plantas medicinales. En cuanto a las familias Moraceae, Asteraceae, Theaceae, Malvaceae, Junglandaceae, Celastraceae e Illiciaceae, la más abundante a nivel mundial fue la Asteraceae con cerca de 1.600 géneros y 23.000 especies, mientras que Theaceae, con cerca de 10 géneros y 195 especies, fue la menos encontrada. Se observó que los ensayos de citotoxicidad, in vitro, tanto por métodos directos como indirectos, se configuran como una herramienta para evaluar la toxicidad de plantas medicinales y algunas actividades biológicas. En este contexto, los ensayos de citotoxicidad in vitro son una herramienta preliminar para evaluar la toxicidad y la actividad biológica de una planta medicinal.

Palabras clave: Botánica; Fitoquímica; Citotoxicidad; Plantas medicinales.

1. Introdução

Um dos mais antigos métodos utilizados pelo homem, com o intuito de cura, prevenção e tratamento de doenças, é a utilização de ervas medicinais. A Organização Mundial da Saúde (OMS), no começo dos anos 90, anunciou que 65 a 80% da população de países emergentes necessitavam das plantas medicinais como único acesso aos cuidados essenciais de saúde. No momento atual, a maioria da comercialização de plantas medicinais é feita nas lojas independentes do varejo de produtos naturais e farmácias, nas quais preparações vegetais são vendidas com rótulos industriais (Júnior & Pinto, 2005).

Em países emergentes, isto repercutiu na valorização da medicina tradicional e sua utilização nos cuidados primordiais da saúde. Já em outros países, como Reino Unido e Alemanha, os dirigentes de saúde foram pressionados a aderir medidas reivindicadas pelo interesse popular para utilização de plantas medicinais. No entanto, a grande parte dos fitoterápicos atualmente utilizados seja por automedicação ou por indicação médica, não apresentam o perfil de segurança bem estudado. Sendo assim, o uso inapropriado de um produto, pode culminar em problemas sérios para a saúde (Silveira *et al.*, 2008).

A planta medicinal é considerada um xenobiótico, ou seja, um produto estranho ao organismo, que ao ser ingerido pelo ser humano, podendo ser ou não biotransformados pode expor o organismo a substâncias tóxicas, causando hepatotoxicidade, por exemplo (Oliveira *et al.*, 2014). Esta pode ser causada por ingestão, inalação ou administração parenteral de agentes farmacológicos ou químicos. É um problema relevante na prática clínica, correspondendo a cerca de 0,2% de todas as internações hospitalares e 2 a 3% das internações por efeitos adversos de medicamentos (Sociedade Brasileira de Hepatologia – SBH, 2010).

Há inúmeros fatores responsáveis por provocar intoxicações como a hepatotoxicidade, devido ao uso de ervas medicinais como, por exemplo, falta de informação em relação a formas de cultivo, limitações no reconhecimento farmacobotânico do vegetal, referências bibliográficas insuficientes sobre reações adversas, desconhecimento do esquema posológico, interações medicamento-medicamento e medicamento-alimento, dentre outras (Nicoletti *et al.*, 2007).

Nesse contexto, o uso tradicional e popular não é suficiente para ratificar eticamente as plantas medicinais com medicamentos efetivos e seguros, em outros termos, para fins terapêuticos, as plantas medicinais não se distinguem de qualquer outro medicamento sintético e a sua recomendação ou a autorização oficial de seu uso precisará ser baseada em evidências experimentais conclusivas, de que os riscos para a vida do ser humano são menores que os benefícios que possam sobrevir, sendo assim, o candidato a medicamento necessita ter sua ação comprovada e a sua letalidade potencial analisada cientificamente, como qualquer outro medicamento (Nicoletti *et al.*, 2010).

Nesse cenário de validação de um medicamento fitoterápico, os experimentos de toxicidade *in vitro*, apresentam importância na redução de custos associados à avaliação de inúmeros compostos bioativos e estabelecendo um complemento aos testes em animais, a partir da conexão com informações de toxicidade *in vivo*. Para uma análise eficaz da citotoxicidade, as triagens *in vitro* podem ser utilizadas para diferenciar aspectos gerais de toxicidade celular por meio de ensaios em massa. Estes ensaios, dentre diversas outras aplicabilidades como por exemplo efeito antioxidante, imunomodulação e testes *in vitro*, podem ser empregados tanto para identificar substâncias potencialmente tóxicas ao organismo, quanto para avaliar a atividade citotóxica e descrever o mecanismo de ação de compostos que possam a vir ser utilizados com finalidade anticancerígena, por exemplo, pois os mesmos, em teoria, podem culminar com a inibição da proliferação celular (Slater, 2001).

A existência de centros de referência na assistência e pesquisa em lesão hepática induzida por ervas e fitoterápicos como por exemplo, o Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos (HUPES), situado na cidade de Salvador – BA, permite uma melhor compreensão de doenças hepáticas, e a investigação de agentes suspeitos existentes na composição química de chás, cápsulas ou outras formas farmacêuticas advindas de plantas medicinais, sendo imprescindível para a investigação diagnóstica. Algumas espécies das famílias Moraceae, Asteraceae, Theaceae, Malvaceae, Juglandaceae, Celastraceae, Illiciaceae, utilizadas por pacientes do HUPES, estão sendo investigadas quanto à sua hepatotoxicidade. Diante do exposto, a presente revisão tem por objetivo apresentar informações botânicas, fitoquímicas e citotóxicas sobre espécies vegetais destas famílias usadas popularmente, a fim de colaborar com o universo científico em futuras pesquisas.

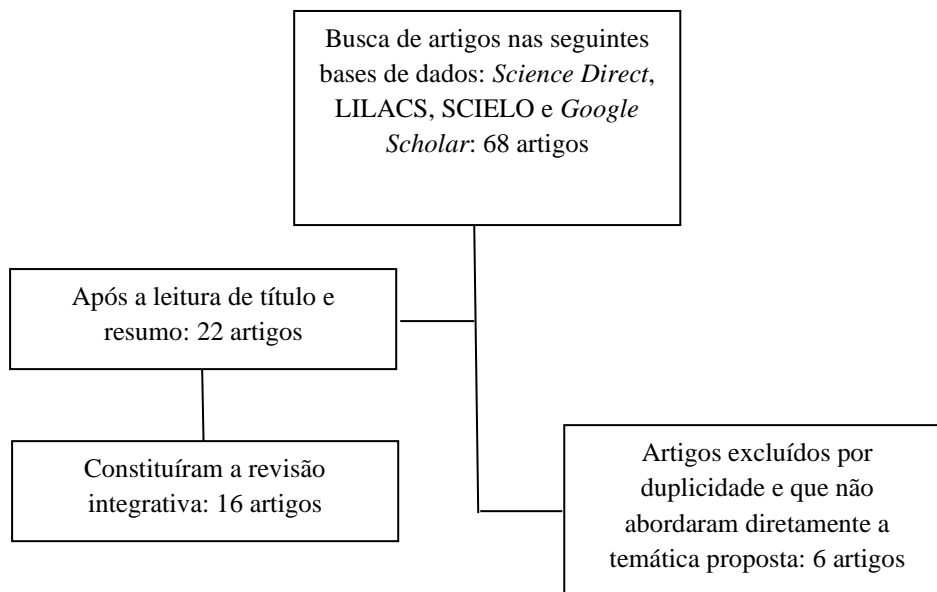
2. Metodologia

O presente artigo trata-se de uma revisão integrativa da literatura científica, com enfoque nos aspectos botânicos, fitoquímicos e citotóxicos de espécies vegetais como: *Maclura tinctoria*, *Morus nigra*, *Bidens pilosa*, *Camellia sinensis*, *Hibiscus rosa-sinensis*, *Carya illinoensis*, *Illicium verum*, *Maytenus ilicifolia*.

Como estratégia para busca de artigos, utilizaram-se as bases de dados de Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), a *Scientific Electronic Library Online (SCIELO)*, a *Science Direct*, e o *Google Scholar*. Como critério de inclusão, foram selecionados os artigos em português, inglês e espanhol, que atendessem aos requisitos do tema abordado, como a fitoquímica, botânica e a citotoxicidade das espécies vegetais em estudo.

Foram excluídos trabalhos que, não abordaram diretamente a temática proposta. Para a busca dos artigos, foram utilizados os seguintes descritores, isolados ou em combinação: botânica, fitoquímica, citotoxicidade, plantas medicinais, nos três idiomas pré-selecionados. Não houve limitação do ano de publicação dos artigos selecionados para esta revisão. No Fluxograma 1, são expostos as bases de dados utilizadas e o número de artigos selecionados.

Fluxograma 1. Descrições das buscas nas bases de dados.



Fonte: adaptado do fluxograma PRISMA. Elaborado pelos Autores (2021).

3. Resultados e Discussão

3.1 O uso de plantas medicinais na antiguidade e na atualidade

Muito antes do surgimento de qualquer forma de escrita, os humanos usavam as plantas, algumas delas como alimento e outras como remédios. A descoberta de propriedades úteis ou prejudiciais das plantas realizava-se por meio do conhecimento empírico, por exemplo, por meio da observação humana do comportamento animal. Além disso, há relatos lendários de que o poder dos deuses é atribuído às plantas porque seu uso faz parte de rituais religiosos, que colocam as pessoas em contato direto com os deuses. Essas valiosas informações eram inicialmente repassadas às gerações futuras de forma oral, para que, depois, na forma escrita, fossem compiladas e arquivadas (Tomazzoni *et al.*, 2006).

Textos chineses relatam o nome, dosagem e indicação do uso de plantas para tratamento de doenças. Registros foram encontrados no manuscrito egípcio "*Ebers Papyrus*" datado de 1500 A.C, que contém informações sobre 811 prescrições e 700 medicamentos. Algumas dessas plantas ainda são utilizadas atualmente, como o ginseng (*Panax spp.*), a éfedra (*Ephedra spp.*), a cássia (*Cassia spp.*), e ruibarbo (*Rheum palmatum L.*), inclusive como fonte para a indústria farmacêutica (Duarte, 2006).

Até o século XIX, os recursos terapêuticos eram compostos principalmente por plantas e extratos vegetais, que podem ser descritos na farmacopeia da época. Assim, na Farmacopeia Geral para o Reino Unido e domínios de Portugal (1794), entre os produtos denominados "medicamentos simples", encontram-se 30 produtos de origem mineral, 11 produtos de origem animal e cerca de 400 tipos de plantas. Ou seja, as plantas medicinais e seus extratos constituíam a maior parte dos medicamentos, quase nada diferente dos medicamentos usados na medicina popular da época. Entretanto, no século XX, a tendência de separar princípios ativos começou a aparecer (Schenkel *et al.*, 2000).

Em 1926, Rodolpho Albino Dias da Silva escreveu a primeira Farmacopeia Brasileira denominada "Farmacopeia Verde", que continha 183 espécies de plantas medicinais brasileiras, incluindo suas descrições botânicas. O consumo de plantas medicinais com base nas tradições familiares tornou-se uma prática comum na medicina popular. Muitos fatores contribuíram para o aumento do uso dessa prática, incluindo os efeitos colaterais e as reações adversas do uso contínuo de medicamentos industrializados, a dificuldade do acesso aos cuidados médicos, o aumento do consumo de produtos naturais e o uso da medicina tradicional chinesa e ocidental integrada em métodos para estudar saúde e bem-estar (Brasil, 2019).

Atualmente, o uso de plantas medicinais tem aumentado. Dois fatores podem explicar esse aumento. O primeiro é o avanço no campo da ciência, que possibilita o desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos seguros e eficazes. Associado a isso, a segunda tendência é alicerçada no fato do incremento da demanda por tratamentos alternativos como aromaterapia, floriterapia, uso de chás, fitoterápicos, o qual estão inseridos na Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC), entre outros cuidados com o uso de plantas (Brasil, 2006; Bruning et al., 2012).






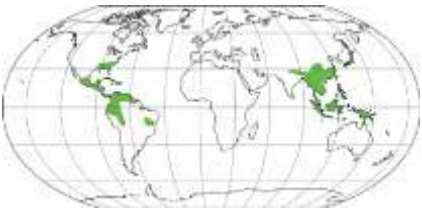


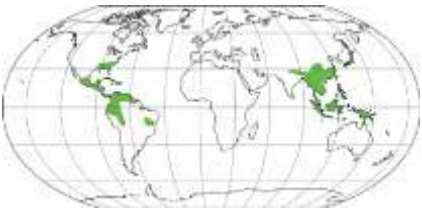

Nesse sentido, qualquer que seja a aplicação desejada a uma planta medicinal em qualquer período histórico, sobretudo atualmente, é imprescindível conhecê-la de maneira mais vasta possível. Dessa forma, a fusão de dados sobre a botânica, distribuição geográfica e a fitoquímica são essenciais para compreender o universo das espécies vegetais.









3.2 Aspectos botânicos e fitoquímicos das espécies vegetais pertencentes às famílias em estudo

A identificação das plantas é um dos pontos mais relevantes no campo da fitoterapia. Análises taxonômicas equivocadas podem não só levar o indivíduo a utilizar uma determinada espécie sem o composto ativo de interesse, assim como incentivar a utilização de plantas tóxicas, desconhecendo o grau de toxicidade. O processo de identificação vegetal é realizado com finalidade de compreender uma nova espécie vegetal descoberta, sendo atribuição exclusiva dos botânicos especialistas em um determinado gênero ou família (Silva et al., 2010).

De acordo com Borges *et al.* (2016), é relevante que a correta identificação botânica, possibilite levantamento bibliográfico concedendo correlações das informações obtidas com estudos realizados anteriormente. Dessa forma, é fomentada a veracidade dos resultados encontrados. Nesse contexto, dispondo de informações tais como: família, gênero e espécie, é possível alcançar outras características como a distribuição geográfica e descrição botânica, de cada espécie vegetal estudada (Machado & Vargas, 2018). Sendo assim, é demonstrado no Quadro 1, a distribuição geográfica e descrição botânica das famílias Moraceae, Asteraceae, Theaceae, Malvaceae, Juglandaceae, Celastraceae e Illiciaceae, e suas respectivas espécies vegetais.

Quadro 1. Distribuição Geográfica no Mundo das Famílias Moraceae, Asteraceae, Theaceae, Malvaceae, Juglandaceae, Celastraceae e Illiciaceae, e suas respectivas espécies vegetais.

	Espécie	Quantidade de Gêneros e Espécies no Mundo	Referências					
<p>Família Moraceae</p> 	<p>Folhas da <i>Maclura tinctoria</i> L.</p>  <p>Fonte: https://sites.unicentro.br/wp/manejoflor-estal/10279-2/</p>	<p>37 gêneros e aproximadamente 1.050 espécies.</p>	<p>BERG, 1972; BERG, 1984.</p>					
	<p>Frutos da <i>Morus nigra</i> L.</p>  <p>Fonte: https://www.sitiodamata.com.br/amora-morus-nigra</p>			<p>FAMÍLIA ASTERACEAE</p> 	<p>Flores de <i>Bidens pilosa</i> (L.)</p>  <p>Fonte: http://maisplantas.blogspot.com/2016/11/bidens-pilosa-l.html</p>	<p>Cerca de 1.600 gêneros e 23.000 espécies.</p>	<p>BARROSO <i>et al.</i>, 1991; NAKAJIMA; SEMIR, 2001; NIELSEN <i>et al.</i>, 2002; ROQUE; BAUTISTA, 2008; GONÇALVES; LORENZI, 2007.</p>	<p>Família Theaceae</p> 
<p>FAMÍLIA ASTERACEAE</p> 	<p>Flores de <i>Bidens pilosa</i> (L.)</p>  <p>Fonte: http://maisplantas.blogspot.com/2016/11/bidens-pilosa-l.html</p>	<p>Cerca de 1.600 gêneros e 23.000 espécies.</p>	<p>BARROSO <i>et al.</i>, 1991; NAKAJIMA; SEMIR, 2001; NIELSEN <i>et al.</i>, 2002; ROQUE; BAUTISTA, 2008; GONÇALVES; LORENZI, 2007.</p>					
<p>Família Theaceae</p> 	<p>Folhas e flores da <i>Camellia sinensis</i> (L.).</p>  <p>Fonte: https://safarigarden.commercesuite.com.br/muda-de-camellia-sinensis-cha-verde-ja-produz-flores</p>	<p>Cerca de 10 gêneros e 195 espécies</p>	<p>PRINCE; PARKS, 2001; MARINHO <i>et al.</i>, 2015.</p>					

<p>FAMÍLIA MALVACEAE</p> 	<p>Folhas e flores <i>Hibiscus rosa-sinensis</i> L.</p>  <p>Fonte: http://www.unirio.br/ccbs/ibio/herbariohuni/hibiscus-rosa-sinensis-l</p>	<p>Inclui mais de 240 gêneros e 4.225 espécies.</p>	<p>NETO, 2014; ALVES, 2011.</p>
<p>FAMÍLIA JUGLANDACEAE</p> 	<p>Folhas e frutos da <i>Carya illinoensis</i></p>  <p>Fonte: https://www.nativnurseries.com/products/native-pecan-seedlings-for-sale-carya-illinoensis</p>	<p>6 gêneros e cerca de 100 espécies de árvores, variando de grande a média.</p>	<p>STELLA; LUCHESE, 2015; BOSCARDIN; COSTA, 2018.</p>
<p>FAMÍLIA ILLICIACEAE</p> 	<p>Folhas, flores e frutos da <i>Illicium verum</i> Hook</p>  <p>Fonte: https://pt.wikipedia.org/wiki/Illicium_verum</p>	<p>Composta por um único gênero, <i>Illicium</i>, com cerca de 35 espécies.</p>	<p>WANG <i>et al.</i>, 2010; NIANHE <i>et al.</i>, 2008; SILVA <i>et al.</i>, 2020.</p>
<p>FAMÍLIA CELASTRACEAE</p> 	<p>Folhas e frutos da <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek</p>  <p>Fonte: https://hortodidatico.ufsc.br/espineira-santa/</p>	<p>98 gêneros e cerca de 1.264 espécies.</p>	<p>SPIVEY <i>et al.</i>, 2002; CRONQUIST, 1988; LAWRENCE, 1971.</p>

Fonte: Autores (2021).

Dentre as famílias citadas, as mais abundantes de acordo com sua distribuição pelo mundo, são Asteraceae, com cerca de 1.600 gêneros e 23.000 espécies, e Celastraceae, com cerca de 98 gêneros e 1.264 espécies. A família menos encontrada foi a Theaceae, com cerca de 10 gêneros e 195 espécies. Conhecer a distribuição geográfica de famílias de espécies vegetais permite obter a localização para coletar a espécie para estudos, avaliar as condições ambientais como clima, tipo de

solo, além de outros fatores bióticos. Obtendo informações sobre as famílias, é interessante estudar sobre seus aspectos fitoquímicos.

Segundo Bessa *et al.* (2013), os aspectos fitoquímicos são relevantes tendo como objetivo conhecer os compostos bioativos das espécies vegetais e avaliar a presença nos mesmos, detectar grupos de metabólitos secundários relevantes e úteis como marcadores químicos no estudo de plantas medicinais, além de contribuir na procura de princípios ativos contra diversas doenças.

Nesse contexto, Silva e Santos (2017) menciona que as pesquisas utilizando espécies vegetais são beneficiadas pela pluralidade de compostos químicos, disponibilidade de matéria prima e seus produtos, que muitas vezes ultrapassam os medicamentos já disponíveis. Como por exemplo, o fato de muitas plantas deterem amplo espectro de atividade antimicrobiana, anti-inflamatória, antitumoral, entre outras atividades biológicas. Por fim, na Tabela 1, encontra-se a relação de exemplo de espécies pertencentes a cada família, *Maclura tinctoria L.*, *Bidens pilosa L.*, *Camellia sinensis L.*, *Hibiscus rosa-sinensis L.*, *Morus nigra L.*, *Carya illinoensis L.*, *Illicium verum L.* e *Maytenus ilicifolia L.*, indicando nome científico, nome popular, substâncias bioativas e atividades biológicas *in vitro*, reportadas na literatura.

Tabela 1. Relação das espécies vegetais indicando nome científico, nome popular, substâncias bioativas e atividades biológicas reportadas na literatura científica.

Nome Científico	Nomes Populares	Descrição da Espécie	Substâncias Bioativas	Atividades Biológicas	Referências
<i>Maclura tinctoria</i> (L.)	Aiúva, leite de moreira, itajubá, amora-branca.	Árvore, caducifólia, heliófita, espécie secundária inicial, clímax exigente em luz. Sua altura atinge até 25 m e seu diâmetro até 90 cm.	Flavonoides, ligninas, carboidratos, taninos condensados, alcaloides.	Efeito cicatrizante e adstringente, antirreumático, anti-inflamatório, analgésico, antifúngico, anti-HIV.	BOURDY <i>et al.</i> , 2004; BOURDY, CHAVES-DEMICHIEL, ROCA-COULTHARD, 2004; USTULIN <i>et al.</i> , 2009; Oliveira & Saito, 1989.
<i>Morus nigra</i> (L.)	Amora preta	Espécie exótica originária da China e Japão, no Brasil e muito cultivada para produção de folhas para criação do bicho da seda. Seus frutos são drupas comestíveis, consumidas in natura ou na forma de doces e geleias.	Antocianinas, flavonoides, fenólicos totais.	Laxativos, vermífugos, expectorante, eméticos, hipoglicêmicos, anti-inflamatórios, antianemico, hipertensivos, anticancerígeno, antioxidante, antibacteriano, antiviral	FANG <i>et al.</i> , 2005; PAWLOWSKA <i>et al.</i> , 2008; PÉREZ-GREGORIO <i>et al.</i> , 2011; ZAFRA-STONE <i>et al.</i> , 2007; ÖZGEN <i>et al.</i> , 2009; ERCISLI; ORHAN, 2007.
<i>Bidens pilosa</i> L.	Picão preto, carrapicho, amor-seco	Planta herbácea, ereta, com porte variando entre 20 e 150 cm com folhas opostas, simples, pecioladas e fendidas.	Alcaloides, flavonoides, taninos e saponinas.	Cicatrizante, anti-inflamatório, hipoglicemiante, antimalárico, antibacteriano, antirreumático, antitumoral, antidiarreico.	KUMAR <i>et al.</i> , 2010; ALVAREZ <i>et al.</i> , 1996; ALONSO, 2004; MEDEIROS <i>et al.</i> , 2013; Rodrigues <i>et al.</i> , 2006; DE-LA-CRUZ
<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze.	Chá verde, oolong, chá preto, chá-da-índia.	Árvores (até 20 metros) ou frequentemente arbustos.	Alcaloides púricos, polifenóis, flavonoides, catequinas.	Anti-inflamatória, antioxidante, hepatoprotetor, antimicrobiana, hipoglicemiante, inibidora da enzima conversora de angiotensina e antimutagênica.	Fiorini <i>et al.</i> , 2005; Kalra <i>et al.</i> , 2005; Nag-C/haudhuri <i>et al.</i> , 2005; Yam <i>et al.</i> , 1997; Turchetti <i>et al.</i> , 2005; Barbosa-Filho <i>et al.</i> , 2005; Barbosa-Filho <i>et al.</i> , 2006; Santhosh <i>et al.</i> , 2005; Liang <i>et al.</i> , 2001; Punyasiri <i>et al.</i> , 2004.
<i>Hibiscus rosa-sinensis</i> L.	Pampulha, hibisco-da-china, mimo-de-vênus.	Arbusto de até 5 metros, com ramos cilíndricos e glabros e tronco liso e flexuosos. Folhas alternas, estípulas caducas, de	Antocianinas totais, carotenoides, compostos fenólicos totais,	Antioxidante, cicatrizante, antidepressivo, antibacteriano efeito hipoglicêmico	SACHDEWA <i>et al.</i> , 2001; SACHDEWA & KHEMANI., 2003; MOQBEL <i>et al.</i> , 2011; PILLAI & MINI, 2016;

		pecíolo piloso, lâmina foliar simples ovada, com margem serreada. Flores com brácteas e sépalas esverdeadas, pétalas inteiras, avermelhadas.	flavonoides, carboidratos.	diurético, anti-inflamatório, analgésico, hipotensor, expectorante.	LIN et al., 2007; SILVA et al., 2019; ONYENEKWE et al., 1999; MOJIMINIYI et al., 2007; AJAY et al., 2007; ALI et al., 2003.
<i>Carya illinoensis</i>	Noz pecã, noqueira-pecã.	Árvore alta podendo atingir de 25 a 45 metros de altura e diâmetro de copa e 5 metros de circunferência de tronco. Produz mais de 100 kg de nozes por planta.	Alcaloides, terpenos, compostos fenólicos, compostos aromáticos, triterpenos, ligninas, taninos, antocianinas, glicosídeos cianogênicos.	Antibacteriana, diurético, antioxidante, hipotensor, vermífica, hipoglicêmico.	TAIZ; ZEIGER, 2013; CASTRO et al., 2004; FERREIRA; AQUILA, 2000; SIMÕES et al., 2010; NOVAES, 2011; PINTO et al., 2002; BHARDWAJ; SHARMA, 2017; RECKZIEGEL, 2011
<i>Illicium verum Hook</i>	Anis – estrelado, anis-da-sibéria, anis-verdadeiro, badiana, badiana-decheiro, funcho-da-china, anis-da-china e badiana-da-china.	Árvore perene de porte médio, originária do sudoeste da China.	Terpenos, polifenóis totais, açúcares redutores, taninos, flavonoides, saponinas, alcaloides e cumarinas.	Expectorante, relaxante, espasmolítica, carminativa, estomática, antisséptica, antifúngico, antibacteriano, antiviral, antioxidante.	SAMPAIO et al., 2019; CHOUKSEY; UPMANYU; PAWAR, 2013; HERRERA, 2009; SCOPEL et al., 2016; SINGH et al., 2006; SUNG; KIM; KIM, 2012; FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2000; NARDONI et al., 2015; DWIVEDY et al., 2018; ROCHA NETO et al., 2019.

Fonte: Autores (2021).

Dentre as atividades biológicas mencionadas, a citotoxicidade com finalidade preliminar para estudos de uma eventual atividade antitumoral é uma das mais estudadas e relevantes para a pesquisa científica. De acordo com Nascimento *et al.* (2008), laboratórios de pesquisas de espécies vegetais, têm acrescentado em seus estudos, ensaios biológicos, com uso de linhagens celulares, objetivando isolar e avaliar extratos vegetais na busca por novos compostos com atividade antitumoral, além de avaliar o potencial citotóxico das espécies.

No entanto, nos estudos avaliados não foram encontradas informações acerca de toxicidade hepática, apenas quanto a sua expressão em outros sistemas biológicos. Em um dos trabalhos da tabela 01, foi verificado ensaios que foi associado a ação hepatoprotetora de extratos de *Camellia sinensis*.

3.3 Uso de linhagens celulares na avaliação do potencial citotóxico de plantas medicinais

Segundo Bretas (2011), a implantação da utilização de linhagens celulares, para avaliação da toxicidade de plantas medicinais, foi uma das maiores evoluções na história do cultivo celular. Define-se como linhagem celular como uma população celular específica derivada de um subcultivo continuado de uma população primária. Sendo assim, como aplicação prática, o cultivo de linhagens celulares pode ser utilizado para obter dados, sob circunstâncias estabelecidas de armazenamento. Em 1955, a primeira análise sistemática dos recursos nutricionais importantes para a proliferação das células *in vitro*, foi feita por Harry Eagle. Com o auxílio de colaboradores, Eagle criou um meio essencial para o cultivo celular, denominado meio EMEM, contido de aminoácidos, vitaminas, soro animal, sais e carboidratos (Taveiras, 2007; Kretzmer, 2002; Bretas, 2011).

Nesse sentido, uma das revoluções na história do cultivo celular foi a obtenção das linhagens do tecido pulmonar (fibroblastos) de feto humano feminino (MRC-5 e WI-38, respectivamente), que possibilitaram ampliar o número de vacinas

habilitadas para uso humano. A compra e a utilização de linhagens certificadas pela *American Type Culture Collection* (ATCC) se tornaram um meio indispensável para o aperfeiçoamento de novos medicamentos e avaliação da citotoxicidade de plantas medicinais (Kretzmer, 2002).

A realização dos testes de toxicidade celular propicia os primeiros conhecimentos sobre a segurança das substâncias em análise, mesmo que de maneira preliminar e que nem sempre apresenta correlação com os resultados *in vivo*. Desta forma, muitos estudos de moléculas com potencial terapêuticos tem o estudo interrompido ainda em fase inicial, em razão da elevada citotoxicidade. Portanto, os testes *in vitro* de citotoxicidade são indispensáveis e essenciais para designar a toxicidade celular inicial, em outros termos, a capacidade específica de uma substância provocar morte celular proveniente de diferentes vias, tais como apoptose, autofagia e necrose (Eisenbrand *et al.*, 2002).

Os métodos direto e indireto podem ser utilizados para análise da citotoxicidade, o primeiro compreende a contagem celular de maneira que, o segundo objetiva identificar estruturas celulares ou medir o metabolismo celular para dimensionar a correspondente viabilidade. Um exemplo de forma direta é a contagem de células em câmara de Neubauer, na qual utiliza-se o corante azul de tripan. A técnica fundamenta-se no fato do cromóforo ser negativamente carregado e não interagir com as células a menos que a membrana esteja danificada, por exemplo, em virtude de um extrato ou fármaco testado (Alves & Guimarães, 2018). Em contraponto, um método indireto amplamente utilizado é o ensaio MTT (3-[4, 5-dimethyl-2-thiazolyl]-2, 5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide), proposto pelo pesquisador Mosmann no ano de 1983, que tem como função avaliar a viabilidade celular após a exposição aos compostos estudados (Silva *et al.*, 2011).

O ensaio de redução do MTT fundamenta-se em avaliar o dano causado pelo extrato através da mensuração da atividade da succinato desidrogenase, uma enzima mitocondrial. A viabilidade celular é quantificada pela redução do MTT, um sal solúvel em água e de cor amarela, à formazan, um sal de cor púrpura e insolúvel em água (Veloso *et al.*, 2010). Existem na literatura vários relatos sobre a atividade citotóxica de extratos e substâncias isoladas de plantas medicinais. No que diz respeito a estes relatos, no Quadro 2, são apresentadas informações sobre a citotoxicidade em linhagens celulares, das espécies mencionadas. Em relação à espécie *Maclura tinctoria*, não foram encontrados relatos sobre sua atividade citotóxica em células.

Quadro 2. Relatos descritos na literatura científica sobre atividade citotóxica de espécies vegetais, avaliada em linhagens celulares pelo método MTT.

Espécie / amostra	Substâncias testadas	Tipo de extrato	Linhagens celulares	Método	Potencial citotóxico	Referências
<i>Bidens pilosa</i> L.	NSE	Acetato de Etila	RAW 264.7	MTT	Exibiu a atividade mais significativa inibidora (IC ₅₀ = 36,2 µg /ml).	CHIANG <i>et al.</i> , 2004.
		Butanólico			Atividade moderada com (IC ₅₀ = 250,8 µg / ml).	
	NSE	Extrato aquoso	DU-145; MCF-7; MDA-MB-231; MCF-12A	MTT	<i>B. pilosa</i> inibiu a proliferação em 10% nas linhas celulares de carcinoma. O IC ₅₀ variou entre 145 e 200 µg / ml.	STEEMKAMP; GOUWS, 2006.
	fenil-1,3,5-heptatriino	<i>n</i> -hexano; clorofórmico, metanólico e acetato de etila	KB; HepG2; CaCO 2; MCF-7.	MTT	Dentre todos os extratos, o extrato <i>n</i> -hexano apresentou atividade anticâncer e antimalárica promissora.	KUMARI <i>et al.</i> , 2008.
	NSE	Butanólico Aquoso Éter petróleo	MCF-7; HepG2; MGC 803; e RKO	MTT	Apresentaram menor efeito antiproliferativo contra as células MCF-7, RKO e HepG2 (p<0,05).	WU <i>et al.</i> , 2013.
		Acetato de Etila			Exibiu atividades citotóxicas mais altas contra todas as células tumorais (p=0,01), particularmente as células RKO com taxa inibitória de 92,87%.	
NSE	Metanólico	HeLa; HepG2; KB-3-1	MTT	Maior atividade contra as células KB-3- 1 com valores de IC ₅₀ 99,56 µg/ml. Para a inibição de células HepG2 e HeLa foram consideradas 210,8 µg / ml e 179,3 µg / ml respectivamente.	SINGH <i>et al.</i> , 2017.	
<i>Camellia sinensis</i> L. Kuntze	3-O-galato epigalocatequina	Acetato de Etila e Metanólico	HSC-2; HSC-4; MKN-45; CaCO-2.	MTT	Teve um valor IC ₅₀ de 14,1, 18,2, 17,3 e 40,6µM contra células HSC-2, HSC-4, MKN-45 e Caco-2, respectivamente.	KITAGAWA <i>et al.</i> , 2016
	Chakasaponinas I e II				Os valores de IC ₅₀ para as células HSC-2, HSC-4, MKN-45 e Caco-2 foram iguais a 4,6, 17,5, 16,8 e 30,2 µM, respectivamente.	
	Florateasaponina A				Os valores de IC ₅₀ para as células HSC-2, HSC-4, MKN-45 e Caco-2 foram iguais a 4,4, 6,2, 4,5 e 19,3 µM, respectivamente.	
	(-) epigalocatequina galato (ECGC) Quercetina Ácido gálico	Não especificado	OSCC-3; SCC-61; SQ-20B; HepG2.	MTT	Todos os extratos são citotóxicos para as células HepG2, com o ECGC demonstrando citotoxicidade dominante, sendo que a maior inibição (82%) foi mostrada por quercetina, com 25 µM (IC ₅₀ = 11,90 µM). Já para as células restantes, a quercetina se mostrou mais citotóxica com IC 50 entre 75 e 505 µM.	RAMIREZ <i>et al.</i> , 2004; RAMIREZ <i>et al.</i> , 2016.

	Galato de epigalocatequina (GELC)	Não especificado	Hep2 e sua sublinha CK2	MTT e análise morfológica	GEC e GELC não foram tóxicos na faixa de concentração de 2,5 µmol a 50 µmol. A maior concentração de ECG (500 µmol) causou efeito tóxico semelhante em ambas as linhagens celulares. GELC mostrou maior potencial citotóxico, mesmo em concentrações cinco vezes menores do que em uma xícara normal de chá verde.	DURGO <i>et al.</i> , 2011.
	Galato de epicatequina (GEC)					
Morus nigra L	5,5 -penta-hidroxi-cis-estil- bene (1), resveratrol (2), oxiresveratrol (3), norartocarpetina (4), kuwanon C (5), morusina (6), cudraflavona A (7), kuwanon G (8), albufurano C (9), mulberrofurano G (10), 3-acetil-O-a- amirina (11), 3-acetil-O- b- amirina (12), ácido ursólico -3-O- acetato (13) e uvaol (14).	Extrato clorofórmico	MCF-7 e HepG2	MTT	O composto 5 foi o mais ativo contra ambas as linhas celulares investigadas com um valor IC ₅₀ de 3,92 IM. Para a HepG2, a maioria dos compostos suprimiu o crescimento com um IC 50 de 9,54 a 44,71 IM. Os compostos terpenóides apresentaram atividade relativamente fraca, uma vez que os compostos 13 e 14 tiveram IC 50 165,70 e 94,70 IM, respectivamente.	ABDEL <i>et al.</i> , 2019.
	NSE	Extrato etanólico	HaCat; L-929; e B16F10	MTT	As IC ₅₀ calculados para a citotoxicidade foram 107,2 µg/ml para o melanoma murino, 324,2 µg/mL para a queratinócitos humanos e 116,3 g/mL para o de fibroblastos de rato. Concluiu-se que o extrato da <i>M. nigra</i> foi mais tóxico para as células B16F10.	FREITAS <i>et al.</i> , 2016.
	NSE	Etanólico, metanólico e clorofórmico,	OVCAR-8; SF-295; e HCT-116	MTT	Os extratos causaram mais de 75% de inibição do crescimento celular em qualquer linhagem, sendo considerados ativos.	SOUZA <i>et al.</i> , 2016.
	NSE	Extrato de dimetilsulfóxido	PC-3 e células de fibroblastos do prepúcio.	MTT	O extrato da planta exibiu citotoxicidade seletiva moderada contra células PC-3 em comparação com células de fibroblastos do prepúcio.	TURAN <i>et al.</i> , 2016.
Hibiscus rosa-sinensis	NSE	Extrato aquoso	B16F10	MTT	Este extrato inibiu o crescimento de células de melanoma de uma maneira dependente da dose, reduzindo-as em 2 vezes a 1 mg / ml e 4 vezes a 2 mg / ml.	GOLDBERG <i>et al.</i> , 2016.
	NSE	Extrato aquoso	ER+ CMTN	MTT	O extrato de hibisco foi capaz de induzir seletivamente a apoptose em células de câncer de mama triplo-negativas e positivas para receptor de estrogênio de uma maneira dependente da dosagem. Foi capaz de aumentar o estresse oxidativo e diminuir o potencial de membrana mitocondrial em comparação com tratamentos individuais.	NGUYEN <i>et al.</i> , 2019.
Carya illinoensis	NSE	Extratos acetônicos de grãos e cascas	T24 LCC-PK1	MTT	O extrato da casca teve um IC ₅₀ de 1,8 mg /ml, e o extrato do grão um valor de IC ₅₀ (citotoxicidade mais baixa) de 4,6 mg/ml.	ROSA <i>et al.</i> , 2014

	NSE	Extrato metanólico	MCF-7	MTT	O ensaio de MTT mostrou que o extrato da casca de noz-pecã apresentou citotoxicidade contra células MCF-7 (IC ₅₀ =74,11 µg/ml). A maior dose testada (25 µg / ml) foi capaz de inibir 93% do crescimento das células MCF-7.	HILBIG <i>et al.</i> , 2017
	NSE	Extrato bruto de nozes	CaCO-2	MTT	Os extratos brutos de nozes de concentrações variáveis foram adicionados às células durante 1h e não houve diferenças significativas (p > 0,05) entre as células da amostra e as células de controle. A partir disso, concluiu-se que os fenólicos de pecã não eram tóxicos para as células em nenhuma das concentrações examinadas no estudo.	KELLETT <i>et al.</i> , 2019.
<i>Illicium verum</i>	Óleos essenciais de frutas e sementes	Extrato bruto	MCF7; T47D; MDA-MB-231; K562 e SH-SY5Y	MTT	A espécie <i>Illicium verum</i> , apesar de aparentemente ativo contra uma variedade de linhagens de células cancerosas na literatura citados pelos autores, o seu efeito citotóxico foi inativo (IC ₅₀ > 100 ppm).	NAJAR <i>et al.</i> , 2019.
	Óleo essencial somente de frutos	-	HCT 116; HT-29 e CCD-18co	MTT	Os resultados mostraram que esta espécie tem atividade antiproliferativa moderada contra a linha de células HCT 116 e HT-29, com um valor IC 50 de 50,34 ± 1,19 µg/ml. Quanto à toxicidade contra células de cólon humanas normais (CCD-18co), o IC 50 foi de 200 ± 2,29 µg/ml.	ASIF <i>et al.</i> , 2016.
<i>Maytenus ilicifolia</i>	Pristimerina	Extrato etanólico	HL-60; K-562; SF-295; HCT- 8; e MDA / MB-435	MTT	A análise de MTT mostrou que a pristimerina exibiu atividade citotóxica contra todas as cinco linhagens de células cancerosas. Os valores de IC ₅₀ variaram de 0,55 a 3,2 IM em MDA / MB-435 e K-562, respectivamente.	COSTA <i>et al.</i> , 2008.
	Maytefolina A uvaol-3-caffeate betulina eritrodiol	Extrato etanólico e metanólico	HL-60 e KB/S	MTT	Apenas o eritrodiol apresentou atividade citotóxica significativa com IC ₅₀ de 7,0 mg/ml, enquanto todos os outros compostos apresentaram valores de IC ₅₀ superiores a 10 mg / ml. Nenhum desses compostos induziram alterações morfológicas em células HL-60 com concentrações de 0,05-25 mg/ml.	OHSAKI <i>et al.</i> , 2004.

*NSE: não houve substâncias específicas;

*RAW 264.7 (Linhagem de macrófagos); DU-145 (células de carcinoma da próstata); MCF-7 e MDA-MB-231 (células de câncer de mama); MCF-12A (células da mama não maligna); KB (células de câncer humano oral); HepG2 (Células de Carcinoma hepático); CaCO-2 (células do câncer de colón); MGC 803 (câncer gástrico); RKO (câncer colorretal); HeLa (carcinoma epitelial humano); KB-3-1 (carcinoma epidermóide humano); HSC-2, HSC-4 e MKN-4 (células do carcinoma gástrico humano); OSCC-3, SCC-61 e SQ-20B (carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço humano); HeP2 (células de carcinoma da laringe humana); HaCat (células de queratinócitos humanos); L-929 (células de fibroblastos); B16F10 (células de melanoma murinho); OVCAR-8 (câncer de ovário); SF-295 (câncer no cérebro); HCT-116 (câncer de colón); PC-3 (células de adenocarcinoma de próstata humana); ER+ (células de câncer de mama positivas para receptor de estrogênio); CMTN (células de câncer de mama humano triplo-negativas); T24 (câncer de bexiga); LCC-PK-1 (células epiteliais renais); K562 (eritroleucemia mielóide crônica humana); SH-SY5Y (célula de tumor maligno); CCD-18co (células de cólon humanas normais); HL-60 (leucemia promielocítica); SF-295 (glicoblastoma); KB/S (células do carcinoma epidermóide de boca).

Fonte: Autores (2021).

Destes, foi verificado que nenhum dos estudos, apresentou uma metodologia para avaliação de hepatotoxicidade, predominando atividade antitumoral dos compostos dos extratos vegetais. Segundo Sá *et al.* (2021), a pluralidade química desses compostos químicos possibilita diversas atividades biológicas, devido a vários mecanismos, comportando a elas, por exemplo, ação antiproliferativa e citotóxica.

O uso de compostos naturais ou derivados sintéticos como método para reverter e reduzir processos neoplásico estão evoluindo como terapêutica no tratamento do câncer. A biodiversidade de plantas medicinais que existem no Brasil, permite uma variedade de substâncias com potencial terapêutico que podem favorecer evidências de novos fármacos anticâncer com maior eficácia e menos toxicidade às células saudáveis (Cavalcante *et al.*, 2021).

4. Considerações Finais

A utilização de plantas com finalidade terapêutica está entrelaçada com a história da humanidade, sendo utilizadas desde a antiguidade. Ao longo do tempo, com a popularização do uso das plantas medicinais, faz-se necessária a correta identificação botânica e os estudos de toxicidade tanto para aspectos de segurança e efetividade, quanto para realização de levantamentos bibliográficos.

As espécies *Maclura tinctoria L.*, *Bidens pilosa L.*, *Camellia sinensis L.*, *Hibiscus rosa-sinensis L.*, *Morus nigra L.*, *Carya illinoensis L.*, *Illicium verum L.* e *Maytenus ilicifolia L.*, possuem uma diversidade de compostos químicos bioativos, além de diversas atividades biológicas reportadas na literatura, sendo de grande interesse científico para estudos de citotoxicidade e descobertas de novos fármacos. No entanto, nenhum trabalho reportou sobre ensaios que possam avaliar diretamente a hepatotoxicidade. Nesse contexto, o ensaio de citotoxicidade *in vitro* tem papel fundamental, como ferramenta preliminar, para avaliar a toxicidade de uma planta medicinal e sua eventual atividade biológica.

Para estudos futuros, sugere-se: 1- a realização de ensaios *in vitro* em hepatócitos normais para determinar se estas espécies vegetais podem levar ou não a uma hepatotoxicidade. 2- Desenvolver uma fundamentação teórica mais consistente em relação a hepatotoxicidade, com a finalidade de unificar conhecimento. 3- Analisar através da cromatografia líquida de alta eficiência, descobertas de novas moléculas com atividade antitumoral.

Referências

- Alves, E. A., Guimarães, A. C. R. (2010). Cultivo celular. In: Molinaro, E. M., Caputo, L. F. G. & Amendoeira, M. R. R. (Org.). *Conceitos e métodos para a formação de profissionais em laboratórios de saúde*. (Livros Fundação Oswaldo Cruz) 2. 215-53.
- Bessa, N. G. F. D., Borges, J. C. M., Beserra, F. P., Carvalho, R. H. A. Pereira, M. A. B., Fagundes, R., Campos, S. L., Ribeiro, L. U., Quirino, M. S., Chagas, A. F. J. & Alves, A. (2013). Prospecção fitoquímica preliminar de plantas nativas do cerrado de uso popular medicinal pela comunidade rural do assentamento vale verde – Tocantins. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*. 15(4), 692-707.
- Borges, K. C. A. S., Silva, M., Santos, N. T. & Moredjo, P. N. (2016) *Identificação botânica e lâminas histológicas*. (Livro Eletrônico) Centro Universitário de Volta Redonda - UniFOA Campus Três Poços, p.27.
- Brasil (2006) Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS - PNPIC-SUS / Ministério da Saúde*.
- Brasil (2019) Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. Departamento de Apoio Técnico e Educação Permanente. Comissão Assessora de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. *Plantas Medicinais e Fitoterápicos*. / Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. (4a ed.).
- Bretas, R. M. (2011) *Avaliação da capacidade instalada para a produção e certificação de células animais*. (Dissertação de Mestrado) - Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos. 170.
- Bruning, M. C. R., Mosegui, G. B. G. & Viana, C. M. M. (2012) The use of phytotherapy and medicinal plants in primary healthcare units in the cities of Cascavel and Foz do Iguaçu - Paraná: the viewpoint of health professionals. *Revista de Ciências em Saúde Coletiva*, 17, 10-22.
- Cavalcante, G. M., Barbosa, P. L. & Silva, A. A. (2021) Atividade antitumoral *in vitro* de *Prosopis juliflora* frente a células cancerígenas do tipo melanoma. *Research, Society and Development*, 10(4).

- Duarte, A. M. (2015) *Plantas Medicinais em Áreas Urbanas do Planalto Sul Catarinense*. (Dissertação de Mestrado) – Universidade do Planalto Catarinense – UNIPLAC, Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Ambiente e Saúde, Lages.
- Eisenbrand, G., Pool-zobel, B., Baker, V., Balls, M., Blaauboer, B. J., Boobis, U. M., Carere, A., Kevekords, S., Lhuguenot, J. C., Pieters, R. & Kleiner, J. (2002) Methods of in vitro toxicology. *Food and Chemical Toxicology*, 40, 193-236.
- Júnior, V. F. L., Pinto, A. C. & Maciel, A. M. M. (2005) Plantas medicinais: cura segura? *Química Nova*, 28(3), 519-528.
- Kretzmer, G. (2002) Industrial processes with animal cells – mini-review – Applied. *Microbiology and Biotechnology*, Hannover, 59, 135 – 142.
- Machado, C. A. & Vargas, J. F. R. (2018) *Plantas Medicinais do Jardim Botânico de Porto Alegre*. (Ebook Plantas medicinais e Fitoterápicos do Jardim Botânico de Porto Alegre) Rio Grande do Sul. Secretaria de Estado da Saúde do Rio Grande do Sul. Departamento de Ações em Saúde, p.85.
- Nascimento, J. E., Melo, A. F. M., Lima, T. C. S., Veras, J. F., Santos, E. M., Albuquerque, U. P. & Amorim, E. L. C. (2008) Estudo fitoquímico bioensaio toxicológico frente a larvas da artemia salina de três espécies do gênero *Phyllanthus*. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica Aplicada*, 29, 143-148.
- Nicoletti, M. A., Carvalho, K. C., Júnior, M. A. O., Bertasso, C. C., Caporossi, P. Y. & Tavares, A. P. L. (2010) Uso popular de medicamentos contendo drogas de origem vegetal e/ou plantas medicinais: Principais interações decorrentes. *Revista Saúde - UnG*, América do Norte, 4.
- Nicolletti, A. M., Júnior, M. A. O., Bertasso, C. C., Caporossi, P. Y. & Tavares, A. P. L. (2007) Principais interações no uso de medicamentos fitoterápicos. *Revista de Ciências Farmacêuticas – Infarma*. 19(1/2).
- Oliveira, L. A. R., Machado, R. D. & Rodrigues, A. J. L. (2014) Levantamento sobre o uso de plantas medicinais com a terapêutica anticâncer por pacientes da Unidade Oncológica de Anápolis. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, 16(1), 32-40.
- Sá, R. E., Araújo, J. S., Souza, P. S. A., Araújo, D. D., Machado, F. S., Monteiro, L. D., Santos, J. C., Vasconcelos, V. R. M., Andrade, G. L., Souza, G. C. & Silva, L. F. (2021) Prospecção científica e tecnológica com ênfase na atividade anticâncer do óleo essencial de *Aeschynomene denticulata*. *Research, Society and Development*, 10(12).
- Schenkel, E. P., Gossman, G. & Petrovick, P. R. (2000) Produtos de origem vegetal e o desenvolvimento de medicamentos. In: Simões, C.M.O. & Schenkel, E.P., *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 3ed. Porto Alegre/ Florianópolis; Editora da Universidade UFRGS/ Editora da UFSC, Capítulo 15, p.301-322.
- Silva, A. F., Santos, U. P. & Rabelo, M. F. G. (2010) Identificação Botânica das Plantas medicinais. *Informe Agropecuário*, 31(255), 77-85.
- Silva, D. F. & Santos, M. G. (2017) Plantas medicinais, conhecimento local e ensino de botânica: uma experiência no ensino fundamental. *Revista Ciência & Ideias*, 8 (2), 140–164.
- Silva, P. B., Medeiros, A. C. M., Duarte, M. C. T., Ruiz, A. L. T. G., Kolb, R. M., Frei, F. & Santos, C. (2011) Avaliação do potencial alelopático, atividade antimicrobiana e antioxidante dos extratos orgânicos das folhas de *Pyrostegia venusta* (Ker Gawl.) Miers (Bignoniaceae). *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, 13(4), 447-55.
- Silveira, P. F., Bandeira, M. A. M. & Arrais, P. S. D. (2008) Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 18, 618-626.
- Slater, K. (2021) Cytotoxicity tests for high-throughput drug discovery. *Current Opinion in Biotechnology*, 12(1), 70-74.
- Sociedade Brasileira de Hepatologia (2010) *Toxicidade hepática de chás, ervas e fitoterápicos*. Federação Brasileira de Gastroenterologia.
- Taveiras, S. F. (2007) *Desenvolvimento de formulações iontoforéticas semi-sólidas para o tratamento de tumores cutâneos: estudo in vitro em cultura de células*. (Dissertação de Mestrado) Universidade de São Paulo. Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – SP.
- Tomazzoni, M. I., Negrelle, R. R. B. & Centa, M. L. (2006) Fitoterapia popular: a busca instrumental enquanto prática terapêutica. *Texto & Contexto: Enfermagem*, 15(1), 115-121.
- Veloso, C. C., Bitencourt, A. D., Cabral, L. D. M. & Franqui, S. L. (2010) *Pyrostegia venusta* attenuate the sickness behavior induced by liposaccharide in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 132, 335-338.