

Evidências acerca do potencial anticarcinogênico da *allium cepa*: uma revisão integrativa de literatura

Evidence about the anticarcinogenic potential of *allium cepa*: an integrative literature review

Evidencia sobre el potencial anticancerígeno de *allium cepa*: una revisión integrativa de la literatura

Recebido: 16/05/2022 | Revisado: 24/05/2022 | Aceito: 25/05/2022 | Publicado: 30/05/2022

Bárbara Queiroz de Figueiredo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1630-4597>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: barbarafigueiredo@unipam.edu.br

Amabelle Dellalibera Simões

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1630-9008>
Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos, Brasil
E-mail: amabelle_simoes@hotmail.com

Bárbara Ferreira de Brito

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0520-0330>
Centro Universitário de Goiatuba, Brasil
E-mail: advbarbarabrito@gmail.com

Carlos Antônio da Silva Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8102-9125>
Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos, Brasil
E-mail: c4rlos7unior@gmail.com

Diândria Mendonça Martins do Prado

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6149-2454>
Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos, Brasil
E-mail: diandriamed@gmail.com

Diego da Rocha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3475-2724>
Centro Universitário AGES, Brasil
E-mail: diegodarocho89@gmail.com

Luis Ferreira Neto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4397-2283>
Universidade de Uberaba, Brasil
E-mail: trabalho.luis99@gmail.com

Milena Valdinéia da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4064-5316>
Universidade do Vale do Paraíba, Brasil
E-mail: milenaleal@bol.com.br

Paulo da Costa Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5106-8505>
Centro Universitário do Maranhão, Brasil
E-mail: paulo7ca@gmail.com

Tayná Lima Rodrigues

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4291-1007>
Universidade Nilton Lins, Brasil
E-mail: taynalima_tlr@hotmail.com

Resumo

Introdução: a cebola (*Allium cepa*) é um ingrediente amplamente utilizado na gastronomia brasileira, bem como tem sido usado de maneira medicinal há mais de 4000 mil anos, a fim de terapêutica para uma variedade de doenças, incluindo dores de cabeça, picadas de insetos, vermes intestinais e tumores. Objetivo: elucidar as principais evidências acerca do possível potencial anticarcinogênico conferido à cebola. Metodologia: trata-se de uma pesquisa descritiva do tipo revisão narrativa da literatura, que buscou responder quais as principais evidências acerca do potencial anticarcinogênico da cebola. A pesquisa foi realizada através do acesso online nas bases de dados *National Library of Medicine* (PubMed MEDLINE), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR), *Google Scholar*, *Biblioteca Virtual em Saúde* (BVS) e *EBSCO Information Services*. Resultados e discussão: a ingestão de cebola pode diminuir o risco de sarcoma e carcinoma em vários tecidos e órgãos, como estômago, cólon, esôfago, próstata, bexiga, fígado, pulmões, mamas, pele e cérebro. Assim, é possível afirmar que a cebola exerça sua ação anticarcinogênica de forma indireta por diferentes mecanismos: alteração do metabolismo

carcinogênico ou aumentando a atividade dos sistemas enzimáticos de desintoxicação que aumenta a polaridade carcinogênica, inibição do dano oxidativo devido à sua ação antioxidante; inibição da proliferação celular por indução de apoptose e inibição da divisão celular, prevenção de danos cromossômicos (efeito anticlastogênico); e inibição das atividades da lipoxigenase e da ciclooxigenase (efeito antiinflamatório). Considerações finais: embora a ingestão diária mínima necessária para reduzir o risco de câncer ainda esteja por ser determinada, a ingestão de cebola pode oferecer proteção contra o desenvolvimento do câncer.

Palavras-chave: *Allium cepa*; Cebola; Câncer; Oxidação.

Abstract

Introduction: Onion (*Allium cepa*) is a widely used ingredient in Brazilian gastronomy, as well as being used medicinally for over 4000 thousand years as a treatment for a variety of diseases, including headaches, insect bites, intestinal worms and tumors. **Objective:** to elucidate the main evidence about the possible anticarcinogenic potential conferred on onions. **Methodology:** this is a descriptive research of the type narrative review of the literature, which sought to answer the main evidence about the anticarcinogenic potential of onion. The research was carried out through online access to the National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (Scielo), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Google Scholar, Virtual Health Library (BVS) and EBSCO databases. **Information Services. Results and Discussion:** Onion intake may decrease the risk of sarcoma and carcinoma in various tissues and organs such as stomach, colon, esophagus, prostate, bladder, liver, lungs, breasts, skin and brain. Thus, it is possible to affirm that onion exerts its anticarcinogenic action indirectly through different mechanisms: alteration of carcinogenic metabolism or increasing the activity of detoxification enzyme systems that increases carcinogenic polarity, inhibition of oxidative damage due to its antioxidant action; inhibition of cell proliferation by inducing apoptosis and inhibition of cell division, prevention of chromosomal damage (anticlastogenic effect); and inhibition of lipoxigenase and cyclooxygenase activities (anti-inflammatory effect). **Final Thoughts:** While the minimum daily intake needed to reduce cancer risk is yet to be determined, onion intake may offer protection against cancer development.

Keywords: *Allium cepa*; Onion; Cancer; Oxidation.

Resumen

Introducción: La cebolla (*Allium cepa*) es un ingrediente ampliamente utilizado en la gastronomía brasileña, además de ser utilizada medicinalmente desde hace más de 4000 mil años como tratamiento para una variedad de enfermedades, incluyendo dolores de cabeza, picaduras de insectos, gusanos intestinales y tumores. **Objetivo:** dilucidar las principales evidencias sobre el posible potencial anticancerígeno conferido a la cebolla. **Metodología:** se trata de una investigación descriptiva del tipo revisión narrativa de la literatura, que buscó responder las principales evidencias sobre el potencial anticancerígeno de la cebolla. La investigación se llevó a cabo a través del acceso en línea a la Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (Scielo), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Google Scholar, Virtual Health Library (BVS) y las bases de datos EBSCO. **Servicios. Resultados y Discusión:** El consumo de cebolla puede disminuir el riesgo de sarcoma y carcinoma en varios tejidos y órganos como estómago, colon, esófago, próstata, vejiga, hígado, pulmones, mamas, piel y cerebro. Así, es posible afirmar que la cebolla ejerce su acción anticancerígena de forma indirecta a través de diferentes mecanismos: alteración del metabolismo cancerígeno o aumento de la actividad de los sistemas enzimáticos detoxificantes que aumentan la polaridad cancerígena, inhibición del daño oxidativo por su acción antioxidante; inhibición de la proliferación celular por inducción de la apoptosis e inhibición de la división celular, prevención del daño cromosómico (efecto anticlastogénico); e inhibición de las actividades de lipoxigenasa y ciclooxigenasa (efecto antiinflamatorio). **Pensamientos finales:** Si bien aún no se ha determinado la ingesta diaria mínima necesaria para reducir el riesgo de cáncer, la ingesta de cebolla puede ofrecer protección contra el desarrollo del cáncer.

Palabras clave: *Allium cepa*; Cebolla; Câncer; Oxidação.

1. Introdução

A carcinogênese é um processo de várias etapas de alterações sequenciais, resulta de várias etapas, ocorrendo em determinado período de tempo, frequência e intensidade, envolvendo dezenas de genes, por meio de mutações, quebras, perdas cromossômicas, instabilidade genômica, ampliações gênicas e mecanismos epigenéticos (Instituto Nacional de Câncer, 2011). As mutações genéticas herdadas ou adquiridas que ocorrem neste processo são procedidas da ação de agentes ambientais, químicos, hormonais, radioativos e virais (Silva et al., 2004). A perda do controle da proliferação e das funções celulares promove o crescimento desordenado das células, que pode ocasionar o surgimento de uma massa ou tumor, denominado neoplasia. Essas modificações geralmente são eventos somáticos, com interação de fatores ambientais e genéticos,

embora possam também ocorrer na linha germinativa, predispondo um indivíduo ao câncer hereditário ou familiar (Hassanpour et al., 2017).

Sob esse contexto, o câncer é uma doença genética no sentido de que o fenótipo maligno resulta de uma alteração genética que é transmitida da célula alterada para suas células filhas. A cada divisão celular, o organismo humano sofre o efeito dos inúmeros agentes carcinógenos ambientais. No entanto, o aparecimento e desenvolvimento de um clone de células tumorais é um evento relativamente raro. Isto ocorre porque a célula necessita romper uma série de barreiras fisiológicas para se tornar cancerígena. As barreiras mais primárias são os próprios pontos de controle do próprio ciclo celular (Ward et al., 2002).

A origem das células cancerosas está associada a anomalias na regulação do ciclo celular e à perda de controle da mitose. Alterações do funcionamento de genes controladores do ciclo celular, em decorrência de mutações, são relacionados ao surgimento de um câncer. Duas classes de genes, os proto-oncogenes e os genes supressores de tumor são os mais diretamente relacionados à regulação do ciclo celular. Os proto-oncogenes são responsáveis pela produção de proteínas que atuam na estimulação do ciclo celular, enquanto os genes supressores de tumor são responsáveis pela produção de proteínas que atuam inibindo o ciclo celular. Ademais, outra ocorrência envolvendo alterações do ciclo celular é relativa aos telômeros, que são segmentos de moléculas de DNA com repetições de bases que atuam como capas protetoras das extremidades dos cromossomos (Hassanpour et al., 2017).

A cebola (*Allium cepa*) é um ingrediente amplamente utilizado na gastronomia brasileira, bem como tem sido usado de maneira medicinal há mais de 4000 mil anos, a fim de terapêutica para uma variedade de doenças, incluindo dores de cabeça, picadas de insetos, vermes intestinais e tumores (Dorrigiv et al. 2021). Durante os primeiros jogos olímpicos na Grécia, os atletas ingeriam a cebola, junto ao alho, como estimulante, e na Índia, a substância é usada há séculos, como loção antisséptica para lavar feridas e úlceras. Na China, o chá de cebola e alho é recomendado para tratar febre, dor de cabeça, cólera e disenteria, e nas duas guerras mundiais, a cebola foi usado como antisséptico na prevenção da necrose gangrenosa. Esses compostos químicos são relatados para exibir vários efeitos biológicos, incluindo redução do colesterol, prevenção do câncer e outros, e provavelmente funcionam sinergicamente com compostos organo-enxofre (Ola-Mudathir et al., 2014).

A *Allium Cepa* é um vegetal comum, amplamente consumida em todo o mundo, principalmente na dieta brasileira, e é muito rica em componentes nutricionais e farmacêuticos, como saponinas, taninos, alcalóides, esteróides e fenóis. Sob essa perspectiva, estudos vem apresentando propriedades medicinais significativas em diferentes estudos, haja vista que contém muitos compostos químicos como alicina, quercetina, fisetina, outros compostos sulfurosos: dissulfeto de dialila e trissulfeto de dialila, que, em doses específicas, têm mostrado muitos benefícios, incluindo eliminação de radicais livres e propriedades antioxidantes, anticolesterolêmico, toxicidade anti-metais pesados, anti-hiperuricemia, antimicrobiano, úlcera gástrica e anticâncer (Ward et al., 2002). Desse modo, de maneira geral, a cebola e seus principais componentes podem ser considerados agentes potencialmente terapêuticos e protetores contra diferentes toxicidades, e o objetivo deste estudo foi de elucidar as principais evidências acerca do possível potencial anticarcinogênico conferido à cebola.

2. Metodologia

Trata-se de uma pesquisa descritiva do tipo revisão integrativa da literatura, que buscou responder quais as principais evidências acerca do potencial anticarcinogênico da cebola. A pesquisa foi realizada através do acesso online nas bases de dados *National Library of Medicine* (PubMed MEDLINE), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR), *Google Scholar*, *Biblioteca Virtual em Saúde* (BVS) e *EBSCO Information Services*, no mês de março de 2022. Para a busca das obras foram utilizadas as palavras-chaves presentes nos descritores em Ciências da Saúde

(DeCS): em inglês: "onion", "anticarcinogenic potential", "cancer", "oxidation", "allium cepa" e "cebola", "potencial anticarcinogênico", "câncer", "oxidação", "allium cepa".

Como critérios de inclusão, foram considerados artigos originais, que abordassem o tema pesquisado e permitissem acesso integral ao conteúdo do estudo, publicados no período de 2000 a 2022, em inglês ou português. O critério de exclusão foi imposto naqueles trabalhos que não estavam nesses idiomas, que não tinham passado por processo de Peer-View e que não se relacionassem com o objetivo do estudo. Assim, totalizaram-se 19 artigos científicos para a revisão integrativa da literatura, com os descritores apresentados acima.

3. Resultados e Discussão

3.1 *Allium*

As espécies *Allium*, pertencentes à família Alliaceae, estão entre as mais antigas hortaliças cultivadas e utilizadas como alimento humano, bem como tem sido demonstrada, frequentemente, funções orgânicas relacionadas à atividades antibacterianas e antioxidantes, e, além disso, outras propriedades biológicas, que estão intimamente relacionadas aos seus ricos compostos organossulfurados. Acredita-se que esses compostos organossulfurados evitem o desenvolvimento de câncer, doenças cardiovasculares, neurológicas, diabetes, doenças hepáticas, bem como alergia e artrite (Zhao et al., 2021).

Os principais compostos ativos da espécie *Allium* incluem dissulfureto de dialilo, trissulfureto de dialilo, sulfureto de dialilo, dissulfureto de dipropilo, trissulfureto de dipropilo, dissulfureto de 1-propenilpropilo, dissulfureto de alilmetilo e dissulfureto de dimetilo. O gênero *Allium* inclui mais de 500 espécies, sendo o alho e a cebola duas espécies importantes com amplo uso neste gênero. Inclusive, a cebola é formada por polifenol, flavonóides, frutooligossacarídeos (FOS) tiossulfatos e outros compostos de enxofre que contribuem para seus ricos efeitos antioxidantes (Bastaki et al., 2021).

3.2 *Allium Cepa (cebola)*

A cebola (*Allium cepa*), pertencente à família *Amaryllidaceae* e ao gênero *Allium*, é uma especiaria notável em todo o mundo, provavelmente nativa do sudoeste da Ásia e comumente usada por brasileiros. A cebola é a origem de numerosas fitomoléculas, como substâncias polifenólicas, ácidos fenólicos e flavonoides, como a fisetina e quercetina, ácido ascórbico e compostos de enxofre (Masoli et al., 2004; Nakagome et al., 2011), que são responsáveis por conferir sua cor, sabor e aroma, bem como por suas possíveis vantagens para a saúde, devido suas propriedades antitóxicas, anticarcinogênicas, antiasmáticas, atividade antitrombótica, atividade antiplaquetária, efeitos antibióticos e capacidade de modular os sistemas de desintoxicação (Roldan et al., 2008; Lee et al., 2016).

De acordo com os dados do estudo de Dorrigiv et al. (2021), a cebola e seus principais componentes têm um impacto significativo na proteção contra toxinas ambientais, industriais, naturais e agrícolas, incluindo poluentes ambientais (acrilamida, tetracloro de carbono, benzopireno e cianeto), metais pesado (como o cádmio), nicotina e glutamato, além de efeitos protetores notáveis contra a toxicidade de alguns medicamentos, como acetaminofeno, gentamicina, aspirina, bleomicina, doxorubicina, ciclofosfamida e estreptozotocina em vários tecidos celulares. Sob essa perspectiva, diferentes mecanismos estão presentes nessa hipótese, como redução da peroxidação lipídica, aumento do mecanismo de defesa antioxidante, eliminação de radicais livres, potencial anti-inflamatório, agente quelante, atividades citoprotetoras, aumento da síntese de proteínas em tecidos danificados, supressão de apoptose celular, modulação de proteínas quinases como a PKC- ϵ / p38MAPK, Wnt / beta- catenina, ERK, JNK, p38 MAPK, Bcl-2 e Bax (Lee et al., 2016).

As vias de sinalização do NF- κ B, complexo proteico com função transcricional envolvido no controle da expressão de diversos genes ligados à resposta inflamatória, e o citocromo C, estão envolvidos nos efeitos protetores e antídotos da cebola, embora, devido às suas diferentes funções em vários tecidos, também seria necessário estudar outros possíveis mecanismos,

como as vias de AKt e Nrf2 que estão envolvidas nos benefícios da cebola e seus principais componentes. Portanto, de maneira geral, a cebola e seus principais componentes podem ser considerados agentes potencialmente terapêuticos e protetores contra diferentes toxicidades (Bystrická et al., 2013).

As evidências de várias investigações sugerem que as funções biológicas e médicas da cebola são, principalmente, devido ao seu alto teor de compostos organo enxofre. Os principais constituintes contendo enxofre em ambos os vegetais inteiros são os sulfóxidos de cisteína (ACSOs), como alina e glutamilsteínas, que, além de servir como peptídeos de armazenamento importantes, são intermediários biossintéticos para ACSOs correspondentes a partir dos quais, e por diferentes vias metabólicas em cada vegetal, são voláteis, como alicina, e compostos de enxofre solúveis em lipídios, como sulfeto de dialila (DAS), dissulfeto dialílico (DADS) e outros, são originados, e são esses compostos fornecem que fornecem à cebola seu odor e sabor característicos, bem como a maioria de suas propriedades biológicas (Lee et al., 2016).

Os flavonoides, abundantes na cebola, mas praticamente ausentes no alho, e uma pequena quantidade de compostos de enxofre não voláteis solúveis em água encontrados no alho, como S- alil cisteína (SAC), (proveniente da transformação enzimática de gglutamilsteínas quando o alho é extraído com uma solução aquosa) são responsáveis por grande parte dos benefícios para a saúde de ambos os vegetais) (Arnault et al., 2006). A cebola costuma ser consumida in natura, em pó ou como óleo essencial e seus produtos comerciais são menos abundantes que os de alho. Como o alho, os compostos organo-enxofre presentes nas preparações de cebola dependem da variedade e as condições de extração e processamento.

3.3 Potencial protetor conferido à cebola

Acredita-se que a cebola possa ter potências preventivas contra a promoção de tumores, doenças cardiovasculares e envelhecimento, bem como efeitos anticarcinogênicos. Em particular, suas capacidades de inibir o crescimento tumoral e a proliferação celular (efeito antineoplásico) têm sido estudadas. Esses estudos relataram que a ingestão de alho e cebola diminui o risco de sarcoma e carcinoma em vários tecidos e órgãos, como estômago, cólon, esôfago, próstata, bexiga, fígado, pulmões, mamas, pele e cérebro (Dorrigiv et al., 2021).

Esses efeitos parecem ser mediados por vários mecanismos, que não são totalmente compreendidos. É possível afirmar que a cebola exerça sua ação anticarcinogênica de forma indireta por diferentes mecanismos: alteração do metabolismo carcinogênico ou aumentando a atividade dos sistemas enzimáticos de desintoxicação que aumenta a polaridade carcinogênica, facilitando sua excreção do organismo, ou inibindo a ativação dos procarcinogênios pelo efeito do alho no citocromo P450, do dano oxidativo devido à sua ação antioxidante; inibição da proliferação celular por indução de apoptose e inibição da divisão celular (Elhassaneen et al., 2014); prevenção de danos cromossômicos (efeito anticlastogênico); e inibição das atividades da lipoxigenase e da ciclooxigenase (efeito antiinflamatório) (Dorrigiv et al., 2021).

A quercetina e o kaempferol, provenientes da cebola, também possuem propriedades anticarcinogênicas. Particularmente, eles têm efeitos antineoplásicos ao inibir enzimas bioativadoras (Lautraite et al., 2002), induzindo enzimas desintoxicantes, induzindo apoptose, e devido às suas atividades antioxidantes e antiinflamatórias (Zhao et al. 2021; Nilo et al., 2021). Ademais, vários estudos epidemiológicos encontraram associações inversas entre o risco de câncer de pulmão e ingestão de cebola, provavelmente devido ao seu alto teor de flavonoides (Alzani et al., 2021). Além disso, estudos recentes relataram que a quercetina aumenta a biodisponibilidade de alguns medicamentos anticâncer, como o tamoxifeno, um antiestrogênio não esteroide para o tratamento e prevenção do câncer de mama, promovendo sua absorção intestinal e reduzindo seu metabolismo.

Além dos estudos da atividade anticarcinogênica dos componentes da cebola, vários pesquisadores recentemente se concentraram em sua atividade antimutagênica, observando que certos compostos de enxofre têm efeito nos mecanismos de reparo do DNA (Ko et al., 2018), evitando que as mutações permaneçam e prevenindo, assim, o início da carcinogênese.

Portanto, é possível concluir que, embora a ingestão diária mínima necessária para reduzir o risco de câncer ainda esteja por ser determinada, a ingestão de alho e cebola pode oferecer proteção contra o desenvolvimento do câncer.

Sob essa perspectiva, estudo de Roldan et al. (2009) indicou que, ao alimentar 344 ratos Fischer machos com três regimentos de cebola diferentes: subproduto de cebola, extrato de cebola (rico em FOS) e resíduo de cebola, foram encontrados resultados diferentes: 85% dos açúcares, 88% dos frutanos e 91% dos flavonóides do subproduto da cebola foram encontrados no extrato de cebola e 9-15% dos restos podem ser encontrados no resíduo da cebola, que é constituído pelas partes restantes após a extração. Todos os três regimentos de cebola resultaram em depleção de hemoglobina, sendo o efeito maior sob o extrato. Além disso, o extrato de cebola aumentou a atividade do gene glutiona peroxidase 1 (GPx1) em eritrócitos e diminuiu sua atividade no fígado, no entanto, quase não houve diferença de expressão gênica detectada. Além disso, nenhum dano ao DNA foi detectado nos ratos alimentados.

4. Considerações Finais

Desse modo, embora a ingestão diária mínima necessária para reduzir o risco de câncer ainda esteja por ser determinada, a ingestão de cebola pode oferecer proteção contra o desenvolvimento do câncer.

Referências

- Alzani, A. A., et al. (2021). Extrato de cebola encapsulado em nanoquitosana: um agente anticâncer promissor. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, 8 (7), 67-71.
- Arnault, I., et al. (2006). Seleno-compostos no alho e na cebola. *Journal of Chromatography*, 11 (23).
- Bastaki, S. M. A., et al. (2021). Chemical constituents and medicinal properties of Allium species. *Mol Cell Biochem*, 5 (1), 1-9.
- Bystrická, J., et al. (2013). Componentes bioativos da cebola (*Allium cepa* L.) *Acta Aliment.*, 42 (4), 11-22.
- Dorrigiv, M., et al. (2021). Onion (*Allium cepa*) and its Main Constituents as Antidotes or Protective Agents against Natural or Chemical Toxicities: a Comprehensive Review. *Iran J Pharm Res.*, 20 (11), 3-26.
- Elhassaneen, Y. A., et al. (2014). A casca de cebola em pó alivia a citotoxicidade e imunotoxicidade induzidas pela acrilamida em cultura de células hepáticas. *Life Sci.*, 11 (4), 381-388.
- Hassanpour, S. H., et al. (2017). Review of cancer from perspective of molecular. *Journal of Cancer Research and Practice*, 5 (9), 45-52.
- Hosseini, S., et al. (2018). Efeitos de extratos de plantas e compostos bioativos na atenuação da fibrose pulmonar induzida por bleomicina. *Biomed & Pharmacother.*, 107 (3), 1454-1465.
- Instituto Nacional de Câncer (INCA). *Posicionamento do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva Acerca dos Agrotóxicos*. 2011. <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abc_do_cancer.pdf>.
- Ko, E. Y., et al. (2018). Potencial antioxidante e antiplaquetário de diferentes frações do metanol e flavonóis extraídos da cebola (*Allium cepa* L.). *Biotech.*, 8 (2).
- Lautraite, S., et al. (2002). Os flavonóides inibem a toxicidade genética produzida por carcinógenos em células que expressam CYP1A2 e CYP1A1. *Mutagenese*, 17 (1), 45-53.
- Lee, B. K., et al. (2016). Allium cepa extract and quercetin protect neuronal cells from oxidative stress via PKC-ε inactivation/ERK1/2 activation. *Oxid Med Cell Longev.*, 24 (9).
- Masoli, M., et al. (2004). The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*, 59 (5), 469-478.
- Nakagome, K., et al. (2011). Pathogenesis of airway inflammation in bronchial asthma. *Auris Nasus Larynx*, 38 (3), 555-563.
- Nilo, A., et al. (2021). O espirosídeo extraído da casca da cebola roxa melhora a apoptose e exerce potentes efeitos antitumorais, antioxidantes e inibidores de enzimas. *Food Chem Toxicol.*, 154 (11).
- Ola-Mudathir, K. F., et al. (2014). Efeitos antioxidantes do extrato metanólico de *Allium cepa* linn na toxicidade renal induzida por cianeto em ratos wistar machos. *Níger. J. Physiol. Sci.*, 29 (1), 147-151.
- Parton, K. (2000). Toxicidade da cebola em animais de criação. *NZ Vet. J.*, 48 (1).
- Ritter, J. M., et al. (2020). *Rang & Dale: Farmacologia*. Guanabara Koogan, (9a ed.).

Roldan, E., et al. (2008). Characterisation of onion (*Allium cepa* L.) by-products as food ingredients with antioxidant and antibrowning properties. *Food Chem.*, 108 (1), 907-916.

Roldan-Marin, E., et al. (2009). Efeitos de um subproduto da cebola na bioatividade e marcadores de segurança em ratos saudáveis. *Br. J. Nutr.*, 102 (4), 1574-1582.

Silva, A. E., et al. (2004). Carcinogênese Hormonal e neoplasias hormônio-dependentes. *Revista Ciência Rural*, 34 (2), 625-633.

Tang, X., et al. (2008). Um estudo experimental de hemólise induzida por envenenamento por cebola (*Allium cepa*) em cães. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 31 (4), 143-149.

Votto, A. P., et al. (2010). Mecanismos de toxicidade de extratos e compostos de cebola (*Allium cepa*) em linhagens de células eritroleucêmicas multirresistentes. *Biol. Res.*, 43 (3), 429-437.

Ward, L. S. (2002). Entendendo o Processo Molecular da Tumorigênese. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 46 (4), 351-360.

Zhao, X. X., et al. (2021). Recent Advances in Bioactive Compounds, Health Functions, and Safety Concerns of Onion (*Allium cepa* L.). *Front Nutr.*, 8 (6), 1-9.