



# Atividade mutagênica de plantas medicinais

Varanda, E.A. <sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Ciências Biológicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, UNESP, Araraquara, SP, Brasil

Recebido 08/08/06 / Aceito 28/08/06

## RESUMO

**Os estudos de genotoxicidade com plantas têm crescido juntamente com o aumento do uso terapêutico e com o interesse de comprovação da eficácia das mesmas nas mais diversas finalidades farmacológicas. Isso deve-se ao fato de muitas das plantas utilizadas por um grande número de pessoas, apesar de possuírem propriedades farmacológicas, também podem causar alterações no DNA. Os riscos são ainda maiores quando o uso de tratamentos clínicos alternativos dá-se de forma não controlada, sem a devida atenção quanto a identificação correta da planta, a parte do vegetal a ser utilizada e a forma de preparo e administração. Nessa revisão são abordados aspectos da atividade mutagênica de algumas plantas medicinais.**

*Palavras-chave:* Plantas medicinais; atividade mutagênica; mutação gênica.

## INTRODUÇÃO

O homem moderno está exposto no seu dia-a-dia a inumerável quantidade de substâncias químicas sintéticas ou de origem natural. Não há dúvidas de que muitos destes compostos são essenciais para o conforto e a segurança do ser humano, como por exemplo os medicamentos, os corantes, conservantes, cosméticos, inseticidas, desinfetantes e muitos outros. Por outro lado, muitos destes produtos podem causar grandes transtornos à sociedade como poluentes do ar, água e solo. Além disso, cresce o número de evidências acerca da associação entre a exposição a determinados agentes químicos e uma série de doenças e alterações metabólicas prejudiciais à saúde humana.

É bem documentado que mutações gênicas atuam em etapas do processo de carcinogênese e que ensaios que detectam componentes genotóxicos permitem identificar substâncias com risco potencial aos seres humanos. Substâncias genotóxicas têm em comum propriedades químicas e físicas que permitem suas interações com os ácidos nucleicos. Devido à sua alta reatividade, podem levar a defeitos hereditários através de mutações em células germinativas, e quando a mutação ocorre em células somáticas, a consequência mais comum é a formação de tumores benignos ou malignos. Além disso, recentemente, foi proposto que as mutações em células somáticas podem também estar envolvidas na patogênese de algumas doenças

crônicas degenerativas tais como as cardiovasculares, neurodegenerativas em adição ao processo de carcinogênese (De Flora et al., 1996; Andreassi et al., 2000; Aruoma, 2003, Ross & Margolis, 2005).

O desenvolvimento de novos fármacos, indústria química e agroquímicos requerem uma completa investigação da eficácia e segurança. O potencial de risco e benefício dessas substâncias é cuidadosamente considerado, de modo que os benefícios do uso da nova molécula superem os efeitos colaterais (Krishna et al., 1998).

O entusiasmo em relação ao estudo de plantas medicinais e seus extratos vêm crescendo na assistência à saúde em função de sua fácil aceitabilidade, disponibilidade e baixo custo. Grande parte da população mundial utiliza a medicina popular para seus cuidados primários em relação à saúde, e se presume que a maior parte dessa terapia tradicional envolve o uso de extratos de plantas ou seus princípios ativos (Farnsworth et al., 1985; Kaur et al., 2005).

Nos Estados Unidos, por exemplo, entre as vinte principais drogas comercializadas, quatorze derivam de produtos naturais (Oliveira & Akisue, 1997; Ferreira, 1998). Em Cuba, a rica flora permite vasta tradição no uso de fitoterápicos (Vizoso et al., 2000). Já na África do Sul, o uso comum e medicinal de plantas é vasto, com grande produção e obtenção de extratos, o que movimentou setores da economia (Verschaeve et al., 2004).

No Brasil, existe uma flora bastante diversificada em toda a sua extensão, com vegetações de diferentes características e cujos princípios ativos são desconhecidos.

Apesar de a medicina tradicional utilizar plantas como principal fonte medicamentosa, apenas 25% dos produtos farmacêuticos prescritos é originada de substâncias encontradas em espécies da flora natural (Di Stasi, 1996).

As plantas representam uma fonte importante de produtos naturais biologicamente ativos, muitos dos quais constituíram modelos para a síntese de um grande número de fármacos. Pesquisadores da área mostram-se impressionados com a diversidade de estruturas, propriedades físico-químicas e biológicas dos produtos encontrados na natureza (Wall & Wani, 1996). Apesar do aumento no número de pesquisas nessa área, os dados disponíveis revelam que apenas 15 a 17% das plantas foram estudadas quanto ao potencial medicinal (Soerjato, 1996).

No Brasil, há cerca de 100.000 espécies vegetais catalogadas, mas somente 8% foram estudadas quanto a sua química, e estima-se que apenas 1.100 espécies tenham

\*Autor Correspondente: Eliana A. Varanda - Departamento de Ciências Biológicas - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade Estadual Paulista - UNESP. Rodovia Araraquara - Jaú, Km 1 - Caixa Postal 502 - CEP 14801-902 - Araraquara - SP, Brasil - Fone: 55-16-3301-6951 - Fax: 55-16-3301-6940 - E-mail : varanda@fcar.unesp.br

sido avaliadas quanto às suas propriedades terapêuticas (Garcia et al., 1996). O Brasil gasta cerca de dois a três bilhões de dólares por ano na importação de matérias-primas utilizadas no preparo de medicamentos. O panorama, nessa área, mostra que 84% dos fármacos consumidos no Brasil são importados e que 78 a 80% da produção é feita por empresas multinacionais (Bermudez, 1995; Miguel & Miguel, 1999), índice que justifica a busca de alternativas para superar a dependência externa por parte da indústria químico-farmacêutica brasileira.

Dentre os grupos de compostos de origem natural descobertos há mais tempo e já consagrados, estão os alcalóides da papoula, constituintes do ópio, os glicosídeos cardiotônicos, a maioria dos antibióticos e produtos afins. Algumas substâncias químicas estão sendo testadas quanto à atividade anti-HIV, como a hipericina e os derivados acilados da castanospermina. Os derivados da artemisina, uma lactona sesquiterpênica com grupo endoperóxido, têm sido utilizados no combate da malária (Hamburger & Hostettmann, 1991; John, 2000). Outras substâncias com atividade antimicrobiana presente nos vegetais são compostos aromáticos, principalmente fenóis e antibióticos macrocíclicos produzidos através de uma das vias biossintéticas do acetato (Di Stasi, 1996; Cowan, 1999).

Deve-se considerar que somente os esteróides de origem vegetal respondem por cerca de 15% de um total de 150 bilhões de dólares do mercado farmacêutico mundial. Considerando-se que a comercialização anual do taxol foi de um bilhão de dólares a partir de 1999 e a venda da vimblastina e vincristina, agentes antineoplásicos isolados do *Catharanthus roseus* G, atingem valores anuais de venda de US\$ 160 milhões, fica claro que os produtos naturais continuam a desempenhar importante papel econômico e terapêutico na medicina moderna. O mercado mundial de drogas de origem vegetal é estimado em US\$ 12,4 bilhões (Simões et al., 2002). No Brasil, estima-se que 25% dos oito bilhões de faturamento da indústria farmacêutica nacional sejam originados de medicamentos derivados de plantas (Garcia et al., 1996).

Atualmente, os laboratórios de fitoquímica e a indústria farmacêutica buscam novos agentes antimicrobianos com estruturas ativas ou com atividades complementares às drogas já existentes. Essa pesquisa é constantemente incentivada pelo surgimento de novas doenças como a AIDS e o aparecimento de microrganismos multirresistentes (Fonseca, 1984; Amato-Neto & Mendonça, 1994; Souza, 1998).

Devido à necessidade da descoberta de novas drogas, vários estudos de caracterização biológica e pesquisa sobre os efeitos colaterais têm sido intensificados com princípios ativos isolados de plantas (Elbling et al., 2005; Mei et al., 2005; Rietjens et al., 2005).

Compostos com atividades biológicas continuam sendo reconhecidos, entretanto, muitos deles ainda não podem ser utilizados na terapêutica devido às suas propriedades tóxicas, carcinogênicas e mutagênicas (Ames, 1983; Konstantopoulou et al., 1992; Tavares, 1996).

Na produção de uma nova droga, os resultados de testes de genotoxicidade representam considerável peso, pois, a maioria das indústrias farmacêuticas delibera o processamento de um novo agente terapêutico com base nos resultados de testes de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo* (Purves et al., 1995).

## MUTAGENICIDADE DE ALGUMAS PLANTAS

O estudo das plantas medicinais, tradicionalmente utilizadas, é válido em dois aspectos: primeiramente, como uma pesquisa de drogas com potencial quimioterapêutico, e em segundo, como medida de segurança para o uso popular (Elgorashi et al., 2003; Arora et al., 2005).

Para avaliação da atividade mutagênica existem diversos ensaios, contudo, destacam-se os estudos nos quais foram usados os ensaios de mutação gênica reversa com *Salmonella typhimurium* (*Salmonella*/microsome assay). É um teste que tem sido amplamente utilizado para identificar mutágenos entre substâncias puras, misturas complexas e amostras ambientais. Caracteriza-se pela utilização de linhagens indicadoras de *S. typhimurium* sensíveis a substâncias capazes de induzir diferentes tipos de mutação. Na presença de agentes mutagênicos, estas linhagens revertem seu caráter de auxotrofia para a síntese de histidina e passam a formar colônias em meio desprovido desse aminoácido (Zeiger, 2001; Varella et al., 2004). Várias substâncias mutagênicas primeiramente identificadas pelo teste de Ames mostraram-se carcinogênicas em ensaios com animais (Maron & Ames, 1983).

Muitas espécies vegetais foram avaliadas quanto a mutagenicidade, apresentando resultados negativos. Como exemplo pode-se citar as aparas de bambu, que são as camadas intermediárias dos talos de *Bambusa tuldoidea* Munro, *Sinocalamus beecheyana* var. *pubescens* P.F. Li ou *Phyllostachys nigra* (Lodd.) Munro var. *henonis* (Mitf.) Stapf ex Rendle, que são plantas perenes da família Gramineae. Elas têm sido usadas, principalmente, como medicamento tradicional chinês para reduzir ou curar dores de estômago, vômitos, diarreia, inflamações do tórax, inquietação ou sede excessiva. É reconhecido que há abundantes componentes biológicos ativos em aparas de bambu, tais como triterpenóides, saponinas e esteróis (Chen et al., 2002). Zhang et al. (2004) avaliaram a segurança do extrato aquoso de aparas de bambu, através do teste de Ames, utilizando as linhagens TA98, TA97a, TA100 e TA102 de *S. typhimurium*, na ausência e presença de ativação metabólica (S9). A ausência de aumento no número de colônias revertentes nas quatro linhagens da referida bactéria em todas as doses testadas, assim como ausência de relação dose-resposta evidente, indicaram que o extrato testado não apresentava atividade mutagênica.

Frutos de gardênia (*Gardenia jasminoides* Ellis) são amplamente utilizados em países asiáticos como corante natural e como medicamento tradicional chinês. Ozaki et al. (2002) avaliaram a genotoxicidade do extrato dos frutos de gardênia, através do teste de Ames, empregando as

### Mutagenicidade em plantas

linhagens TA98 e TA100 de *S. typhimurium*, com e sem ativação metabólica (S9). Os resultados demonstraram que o extrato não apresentou atividade mutagênica.

*Rhizoma Polygonati Odorati* é utilizada como erva medicinal chinesa há centenas de anos para tratar muitas doenças, em especial, a tuberculose e o diabetes. Chen et al. (2001) avaliaram a segurança do extrato hidroalcoólico de *R. Polygonati Odorati*, através do teste de mutação gênica reversa com *S. typhimurium*, utilizando as linhagens TA98, TA97a, TA100 e TA102. Os resultados revelaram que, para as linhagens empregadas, o extrato analisado não induziu efeito mutagênico.

Neste sentido, pode-se citar os estudos realizados com o látex da planta conhecida popularmente como “coroa de cristo” (*Euphorbia milii* var. *hislopii*, syn. *Euphorbia splendens* var. *hislopii*), que segundo Vasconcellos & Schall (1986), e Schall et al. (1992), pode ser útil como moluscicida no controle da esquistossomose, pois é ativa em concentrações muito baixas, é biodegradável e é facilmente cultivada em áreas endêmicas de esquistossomose, produzindo grandes quantidades de látex em todos os períodos do ano. Complementando estes relatos, o estudo toxicológico do látex de *E. milii*, realizado por Freitas et al. (1991) demonstrou que soluções aquosas desta planta não são irritantes para a pele (em concentrações abaixo de 0,5%) e olhos de ratos (quando abaixo de 0,35%). Estudos quanto à citotoxicidade e genotoxicidade revelaram que o látex desta mesma planta não tem efeito citotóxico em células CHO e não se apresentou mutagênico perante o teste de Ames (Schall et al., 1991).

*Parthenium hysterophorus* L. (Asteraceae) é uma erva-daninha comum, de distribuição mundial. Seu decocto é usado em medicina tradicional para tratar febre, diarreia, distúrbios neurológicos, disenteria, malária e como emenagogo (Surib-Fakim et al. 1996, Zamora-Martínez & Pola, 1992). Ramos et al. (2001) avaliaram a atividade mutagênica em uma fração óleo-resina de *P. hysterophorus*, sendo que mutagenicidade não foi evidenciada no ensaio de mutação gênica reversa com *S. typhimurium* para o extrato bruto da espécie. Esse extrato foi submetido a uma cromatografia em coluna, a qual rendeu várias frações e destas, apenas uma foi fracamente mutagênica quando testada na linhagem TA98 de *S. typhimurium*, na presença de ativação metabólica.

Por outro lado, muitos produtos derivados de plantas tidas como medicinais podem apresentar efeitos nocivos como é o caso da *Ocotea duckei* Vattimo, popularmente conhecida como “louro-de-cheiro”. É uma planta encontrada no nordeste brasileiro e de suas folhas foi extraída uma lignana, denominada yangambina, que tem mostrado muitas propriedades farmacológicas: é um antagonista seletivo dos receptores do fator de ativação plaquetária (PAF), é um agente farmacológico efetivo contra colapso cardiovascular e mortalidade no choque por endotoxinas, apresenta efeito anti-alérgico, entre outras. Foi avaliado o potencial mutagênico do extrato hidroalcoólico das folhas de *O. duckei* e da yangambina através do teste de Ames. Os re-

sultados mostraram que a yangambina não foi mutagênica para as linhagens de *S. typhimurium* utilizadas, mesmo na presença de ativação metabólica. Ao contrário, o extrato hidroalcoólico foi mutagênico para as linhagens TA97a, TA100 e TA102, na presença ou ausência de ativação metabólica, o que sugere que o uso indiscriminado de preparações caseiras desta planta pode ser perigoso à saúde (Marques et al., 2003).

Outro exemplo são os derivados antraquinônicos de *Aloe vera* L. que foram avaliados através do teste de Ames com as linhagens TA1535, TA1537, TA98 e TA100 na concentração de 5mg/placa. Foi observada atividade mutagênica na cepa TA1537. É uma planta bastante usada em preparados farmacêuticos e cosméticos (Parra et al., 2000).

*Ocimum basilicum* L. é uma planta usada (sob a forma de infuso) na medicina tradicional como antiespasmódica, carminativa, contra catarros e desintéria. O extrato etanólico 70% foi avaliado pelo teste de Ames, apresentando respostas positivas, para as cepas de *S. typhimurium* TA98 com ativação metabólica e TA1535 sem ativação metabólica (Lopez et al., 2000).

Estudos realizados por Ferreira & Vargas (1999) com plantas utilizadas na medicina popular no sul do Brasil, indicaram que no ensaio com *S. typhimurium* os extratos de *Myrciaria tenella* Berg. (Myrtaceae), *Smilax campestris* Griseb. (Smilacaceae), *Tripodanthus acutifolius* Tiegh. (Loranthaceae) e *Cassia corymbosa* Benth. (Leguminosae), apresentaram atividade mutagênica, provavelmente devido à presença de flavonóides, taninos e antraquinonas nos extratos.

Estudos epidemiológicos em humanos e experimentos em animais mostraram evidências substanciais de que as isoflavonas presentes na soja têm efeito benéfico sobre neoplasias relacionadas a hormônios, por exemplo, câncer de mama e próstata (Adlercreutz, 2002). Por outro lado, isoflavonas da soja (Munro et al., 2003) e alguns de seus metabólitos (Lehmann et al., 2005) têm sido relatados como portadores de propriedades genotóxicas.

Elgorashi et al. (2003) investigaram os efeitos mutagênicos potenciais de plantas usadas na medicina tradicional sul-africana, através do teste de Ames, utilizando a linhagem TA98 e, em alguns casos a linhagem TA100, de *S. typhimurium*, na ausência e presença da mistura S9 (ativação metabólica). As plantas foram selecionadas de acordo com seu uso etnobotânico na medicina tradicional sul-africana e na sua disponibilidade (Van Wik et al., 1997). Os resultados indicaram que extratos do bulbo de *Crinum macowanii*, folhas de *Diospyros whyteana*, *Catharanthus roseus*, *Ziziphus mucronata* e ramos de *Combretum mkhzenze* causaram mutações do tipo *frameshift* em *Salmonella typhimurium* TA98.

Nesse contexto, os ensaios para avaliação da atividade mutagênica das plantas usadas pela população bem como suas substâncias isoladas, são necessários e importantes para estabelecer medidas de controle no uso

indiscriminado. Além disso, é preciso esclarecer os mecanismos e as condições que mediaram o efeito biológico, antes que as plantas sejam consideradas como agentes terapêuticos.

Nosso grupo vem desenvolvendo estudos de caracterização química e biológica em espécies vegetais do gênero *Paepalanthus* da família Eriocaulaceae conhecidas como sempre-vivas. A atividade mutagênica das espécies *P.vellozioides* e *P.bromelioides* foi verificada e atribuída principalmente à presença de isocumarinas que foram avaliadas quanto ao potencial citotóxico, mutagênico, clastogênico e antimicrobiano (Varanda et al., 1997; Tavares et al., 1999; Coelho et al., 2000; Devienne et al., 2002, Varanda et al. 2004; Devienne et al., 2005). O potencial antimicrobiano sobre microrganismos Gram-negativos da paepalantina 1 (uma das isocumarinas) foi primeiramente descrito por Vilegas et al., (1990) e posteriormente demonstrado por Devienne & Raddi (2002), sua atividade sobre microrganismos Gram-positivos.

Recentemente, um novo dímero naftopirana denominado planifolina foi isolado do extrato diclorometânico dos capítulos de *Paepalanthus planifolius* Koern (Santos et al., 2001). A molécula ( $C_{31}H_{26}O_{10}$ ) parece ter duas porções monoméricas, a semi-vioxantina e paepalantina 1, mantidas juntas via ligação éter. Verificou-se que a planifolina também possui atividade mutagênica (Varanda et al., 2006). O interesse na avaliação das propriedades biológicas das paepalantinas é decorrente de relatos etnofarmacológicos descritos por Hoehne (1939) e da semelhança estrutural à de outros fármacos com atividade antimicrobiana.

Destaca-se também, a espécie *Strychnos pseudoquina* St. Hil., uma planta nativa do cerrado popularmente usada para o tratamento de doenças hepáticas e do estômago (Corrêa, 1926), febre e malária (Andrade-Neto et al., 2003). Estudos de fitoquímica realizados com plantas desta espécie demonstraram a ocorrência de alcalóides e flavonóides (Nicoletti et al., 1984; Silva et al., 2005).

Muitos alcalóides são reconhecidos por sua genotoxicidade (Wang & Peng, 1996; Mei et al., 2004, 2005; Ansah et al., 2005), porém, muitos deles já demonstraram um potencial farmacológico muito proeminente, apresentando atividade antimicrobiana, antiplasmodial e antitumoral (Kingston et al., 1978; Frederich et al., 1999). Devido ao uso de *S. pseudoquina* na medicina popular e da grande quantidade de alcalóides com atividade antiulcera gástrica (Silva et al., 2005) em sua constituição, nosso grupo avaliou a atividade genotóxica dos extratos crus das folhas e frações que contêm alcalóides ou flavonóides em ensaios com *S. typhimurium* e micronúcleos em células de sangue periférico de camundongos Swiss tratados *in vivo*. Os resultados mostraram que o extrato metanólico das folhas apresentou mutagenicidade positiva, porém, o extrato diclorometânico não apresentou nenhum efeito positivo. Os estudos *in vivo* usando o extrato metanólico para tratamento dos animais, mostraram que a maior dose usada (1800 mg/kg p.c.) foi capaz de induzir micronúcleos após o tratamento

agudo. Portanto, os componentes desse extrato induziram mutações gênicas e quebras no DNA (Santos et al., 2006).

Algumas espécies pertencentes ao gênero *Byrsonima* são empregadas na medicina popular brasileira no tratamento de disfunções gástricas como úlceras (Sannomiya et al. 2005). Apesar do uso popular, pouco é conhecido sobre a atividade genotóxica desse gênero. As espécies *B. crassa* e *B.intermedia* foram avaliadas através de ensaios de mutação gênica reversa com *S. typhimurium* e em células do sangue periférico de camundongos Swiss albinos tratados *in vivo*, com diferentes extratos e frações. O extrato metanólico de *B. crassa* induziu mutagenicidade e o principal componente do extrato responsável pelo efeito observado foi a amentoflavona. Quando a espécie *B. intermedia* foi analisada, foram verificadas pequenas diferenças quanto à atividade mutagênica apesar da composição química possuir um perfil semelhante. As diferenças foram devidas à quantidade das substâncias químicas presentes no extrato (Cardoso et al., 2006). Na maioria das vezes, o potencial mutagênico é mais evidente nas espécies vegetais em que os mutágenos estão presentes em maiores concentrações, uma vez que os extratos são misturas complexas, com grande número de compostos químicos diferentes (Chung et al., 2005).

Como exemplo típico cita-se a espécie *Brosimum gaudichaudii* que é popularmente utilizada para tratamento de vitiligo. Os resultados de Varanda et al. (2002) mostraram que o extrato metanólico dessa planta induziu um significativo aumento no número de mutantes revertentes para a linhagem TA100 de *S.typhimurium* em ausência de S9. O extrato aquoso somente induziu um pequeno aumento de mutantes na TA102 (+S9). A fração n-butanólica não induziu mutagenicidade. O estudo fitoquímico revelou que o psoraleno e o bergapteno são os componentes majoritários (60%) do extrato metanólico onde a mutagenicidade foi maior. Os resultados com o extrato aquoso por sua vez, foram menos marcantes, provavelmente porque no processo de extração aquosa a quantidade de furanocumarinas (3%) é bem menor que na extração com metanol. Nesse estudo ficou claro o efeito mutagênico dos extratos da raiz de *B. gaudichaudii* o que sugere maior restrição do seu uso para o tratamento do vitiligo.

Portanto, são muitas as plantas de uso popular que apresentam efeitos genotóxicos e o uso destas deveria ser feito com mais critério. Por outro lado, avanços biotecnológicos vêm permitindo a síntese e modificações de estruturas ativas, objetivando a obtenção de produtos com maior atividade terapêutica e menor toxicidade. Dessa maneira, muitos princípios ativos de origem vegetal, alguns com propriedades tóxicas, serviram como precursores de importantes substâncias incorporadas à terapêutica, entre eles: catarantina e vindolina, ambas isoladas de *Catharanthus roseus*; camptotecina, extraída de *Camptotheca acuminata*; podofilotoxina, isolada de rizomas de *Podophyllum peltatum* e *P. hexandru*; escopolamina, de *Datura* ssp; estigmasterol, obtida de *Glycine max*; diosgenina extraída de *Dioscores* ssp (Simões et al., 2002).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Existem medicamentos que são lançados no mercado e que, por serem designados “naturais”, são usados pela população sem que se tenha realizado um estudo mais detalhado sobre a sua composição química e toxicidade. Isso resulta no escasso conhecimento sobre seus efeitos colaterais, especialmente sobre o material genético. Dessa forma, a maioria dos fitoderivados, sobretudo aqueles baseados em plantas nativas, não foi analisada cientificamente quanto à eficácia e à segurança de sua utilização. Portanto, é imprescindível que os estudos com plantas medicinais sejam estimulados, não só pelo esclarecimento à população que as utiliza, mas também porque se tem no Brasil uma riqueza de espécies ainda não estudadas, a qual constitui uma promissora fonte de novas drogas.

## ABSTRACT

### *Mutagenic activity of medicinal plants*

**The number of studies of genotoxic activity of medicinal plants has been growing alongside with their increasing therapeutic use and scientific interest in proving their effectiveness for a variety of pharmacological purposes. This reflects the fact that many of the plants used by great numbers of people, in spite of their proven pharmacological value, can also cause harmful changes in the DNA. The risks are greater when alternative treatments are applied in an uncontrolled way, without due attention to correct botanical identification, to the part of the plant that should be used and to the method of preparation and administration. In this review, aspects of the mutagenic activity of some medicinal plants are discussed.**

**Keywords:** Medicinal plants; genotoxicity; genic mutations.

## REFERÊNCIAS

- Adlercreutz H. Phyto-oestrogens and cancer. *Lancet Oncol* 2002;3:364–73.
- Amato-Neto V, Mendonça L. *Antibióticos na prática médica*. 4.ed. São Paulo: Roca; 1994. 283p.
- Ames BN. Dietary carcinogens and anticarcinogens: oxygen radicals and degenerative diseases. *Science* 1983;221(4617):1256–64.
- Andrade-Neto VF, Brandão MGL, Stehmann JR, Oliveira LA, Krettli AU. Antimalarial activity of *Cinchona*-like plants used to treat fever and malaria in Brazil. *J Ethnopharmacol* 2003;87:253–6.
- Andreassi MG, Botto N, Colombo MG, Biagini A, Clerico A. Genetic instability and atherosclerosis: can somatic mutations account for the development of cardiovascular diseases? *Environ Mol Mutagen* 2000;35:265–9.
- Ansah C, Khan A, Gooderham NJ. In vitro genotoxicity of the West African anti-malarial herbal *Cryptolepis sanguinolenta* and its major alkaloid cryptolepine. *Toxicology* 2005;208:141–7.
- Arora S, Brits E, Kaur K, Sohi RS, Kumar S, Verschaeve L. Evaluation of genotoxicity of medicinal plant extracts by the comet and Vitotox (R) tests. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2005;24:193–200.
- Aruoma OI. Methodological considerations for characterizing potential antioxidant actions of bioactive components in plant foods. *Mutat Res* 2003;523:9–20.
- Bermudez JAZ. Indústria farmacêutica, estado e sociedade. São Paulo: Hucitec, 1995. 204p. *apud* SIMÕES, CMO et al. (Ed.). *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 4.ed. Porto Alegre: Universidade/UFRGS, 2002. cap.1, p.15.
- Cardoso CRP, Cólus IMS, Bernardi CC, Sannomiya M, Vilegas W, Varanda EA. Mutagenic activity promoted by amentoflavone and methanolic extract of *Byrsonima crassa* Niedenzu. *Toxicology* 2006;225:55–63.
- Chen H, Feng R, Guo Y, Sun L, Zhou Y, Jiang J. Toxicity studies of *Rhizoma Polygonati Odorati*. *J Ethnopharmacol* 2001;74:221–4.
- Chen Q, Wu LJ, Wang J, Li H.. Chemical studies on the constituents of *Lophatherum gracile* Brongn. *J Shenyang Pharm Univ* 2002;19:23–4.
- Chung YC, Chien CT, Teng KY, Chou ST. Antioxidative and mutagenic properties of *Zanthoxylum ailanthoides* Sieb & zucc. *Food Chem Toxicol* 2005;43:247–52.
- Coelho RG, Vilegas W, Devienne KF, Raddi MSG. A new cytotoxic naphthopyrone dimer from *Paepalanthus bromelioides*. *Fitoterapia* 2000;71:497–500.
- Correa PM. *Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas*. Rio de Janeiro: Imprensa Oficial. 1926. v.6.
- Cowan MM. Plant products as antimicrobial agents. *Clin Microbiol Rev* 1999;12(4):564–82.
- De Flora S et al. DNA adducts in chronic degenerative diseases. Pathogenic relevance and implications in preventive medicine. *Mutat Res* 1996;366:197–238.
- Devienne KF, Raddi MSG. Screening for antimicrobial activity of natural products using a microplate photometer. *Braz J Microbiol* 2002;33:166–8.
- Devienne KF, Raddi MSG, Coelho RG, Vilegas W. Structure-antimicrobial activity of some natural isocoumarins and their analogues. *Phytomedicine* 2005;12:378–81.
- Devienne KF, Raddi MSG, Varanda EA, Vilegas W. In vitro cytotoxic of some natural and semi-synthetic isocoumarins from *Paepalanthus bromelioides*. *Z Naturforsch* 2002;57c:85–8.

### Mutagenicidade em plantas

- Di Stasi LC. *Plantas medicinais: arte e ciência: um guia de estudo interdisciplinar*. São Paulo: Ed. da UNESP; 1996. 230p.
- Elbling L, Weiss RM, Teufelhofer O, Uhi M, Knasmueller S, Schulte-Hermann R, Berger W, Mickshe M. Green tea extract and (-)-epigallocatechin-3-gallate, the major tea catechin, exert oxidant but lack antioxidant activities. *FASEB J* 2005;19:248-437.
- Elgorashi EE, Taylor JLS, Maes A, Van Staden J, De Kimpe N, Verschaeve L. Screening of medicinal plants used in South African traditional medicine for genotoxic effects. *Toxicol Lett* 2003;143:195-207.
- Farnsworth NR, Akerele O, Bingel AS, Soejarto DD, Guo Z. Medicinal plants in therapy. *Bull World Health Organ* 1985;63(6):965-81.
- Ferreira SH. *Medicamentos a partir de plantas medicinais do Brasil*. Rio de Janeiro: Academia Brasileira de Ciências. 1998. p.5.
- Ferreira ICDF, Vargas VMF. Mutagenicity of medicinal plant extracts in *Salmonella*/microsome assay. *Phytother Res* 1999;13(5):397-400.
- Fonseca AL *Antibióticos na clínica diária*. 2.ed. São Paulo: Ed. De Publicações Médicas. 1984. 426p.
- Frederich M, Hayette MP, Tits M, De Mol P, Angenot L. In vitro activities of *Strychnos* alkaloids and extracts against *Plasmodium falciparum*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2328-31.
- Freitas JCBR, Presgrave OAF, Fingola FF, Menezes MAC, Vasconcelos MC, Schall VT, Paumgarten FJR. Toxicological study of the molluscicidal latex of *Euphorbia splendens*: irritant action on skin and eye. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1991;86(Suppl.II):87-8.
- Garcia ES et al. *Fitoterápicos*. Campinas: André Tosello, 1996. 17p. *apud* SIMÕES, CMO et al. (Ed.) *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 4.ed. Porto Alegre: Universidade/UFRS, 2002, p.15.
- Hamburger M, Hostettmann K. Bioactivity in plants: the link between phytochemistry and medicine. *Phytochemistry* 1991;30:3864-7.
- Hoehne FC. Outras monocotiledoneas tóxicas ou suspeitas. In: Hoehne FC *Plantas e substâncias vegetais tóxicas e medicinais*. São Paulo: Graphicar, 1939. p.97.
- John L. Planta chinesa é alternativa contra malária. *Tribuna Imprensa*, Araraquara, 30 abr. 2000. Saúde, p.46.
- Kaur S, Michael H, Arora S, Härkönen PL, Kumar S. The in vitro cytotoxic and apoptotic activity of Triphala-an Indian herbal drug. *J Ethnopharmacol* 2005;97:15-20.
- Kingston DG, Gerhart BB, Ionescu F, Mangino MM, Sami SM. Plant anticancer agents V: new bisindole alkaloids from *Tabernaemontana johnstonii* stem bark. *J Pharm Sci* 1978;67(2):249-51.
- Konstantoupoulou I, Vassilopoulou L, Maviaganitsipido U, Scouras, ZG. Insecticidal effects of essential oils. A study of the effects of essential oils extracted from eleven greek aromatic plants on *Drosophila auraria*. *Experientia* 1992;48:616-9.
- Krishna G, Urda G, Theiss J. Principles and practices of integrating genotoxicity evaluation into routine toxicology studies: a pharmaceutical industry perspective. *Environ Mol Mutagen* 1998;32:115-20.
- Lehmann L, Esch HL, Wagner J, Rohnstock L, Metzler M.. Estrogenic and genotoxic potential of equol and two hydroxylated metabolites of Daidzein in cultured human Ishikawa cells. *Toxicol Lett* 2005;158:72-86.
- LopezAGL, ParraAV, RuizAR, PilotoJ. Estudio toxicogenético de um extrato fluido de *Ocimum basilicum* L.(albahaca blanca). *Rer Cubana Plant Méd* 2000;5(3):78-83.
- Maron DM, Ames BN. Revised methods for the *Salmonella* mutagenicity test. *Mutat Res* 1983;113(3-4):173-215.
- Marques RCP, Medeiros SRB, Dias CS, Barbosa-Filho JM, Agnez-Lima LF. Evaluation of the mutagenic potential of yangabin and of the hydroalcoholic extract of *Ocotea duckei* by the Ames test. *Mutat Res* 2003;536(1-2):117-20.
- Mei N, Heflich RH, Chou MW, Chen T. Mutations induced by the carcinogenic pyrrolizidine alkaloid riddelliine in the liver *cII* gene of transgenic big blue rats. *Chem Res Toxicol* 2004;17:814-8.
- Mei N, Guo L, Fu PP, Heflich RH, Chen T. Mutagenicity of comfrey (*Symphytum officinale*) in rat liver. *Brit J Cancer* 2005; 92:873-5.
- Miguel MD, Miguel OG. *Desenvolvimento de fitoterápicos*. São Paulo: Probe Editorial; 1999. 116p.
- Munro IC, Harwood M, Hlywka JJ, Stephen AM, Doull J, Flamm WG, Adlercreutz H. Soy isoflavones: a safety review. *Nutr Rev* 2003;61:1-33.
- Nicoletti M, Goulart MO, Lima RA, Goulart AE, Delle Monache F, Marini-Bettolo GB. Flavonoids and alkaloids from *Strychnos pseudoquina*. *J Nat Prod* 1984;4(6):953-7.
- Oliveira F, Akisue G. *Fundamentos de farmacobotânica*. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 1997. p.1.
- Ozaki A, Kitano M, Furusawa N, Yamaguchi H, Kuroda K, Endo G. Genotoxicity of gardenia yellow and its components. *Food Chem Toxicol* 2002;40:1603-10.
- Parra AV, López AG, Ruiz AR, Ferrer JP, Martínez RR. Derivados antraquinónicos del *Aloe vera* L. tamizaje genotóxico. *Rev Cubana Plant Med* 2000;5(2):46-50.
- Purves D, Harvey C, Tweats D, Lumley CE. Genotoxicity testing: current practices and strategies used by the pharmaceutical industry. *Mutagenesis* 1995;10(4):297-312.
- Ramos A, Rivero R, Victoria MC, Visozo A, Piloto J, Garcia A. Assessment of mutagenicity in *Parthenium hysterophorus* L. *J Ethnopharmacol* 2001;77:25-30.
- Rietjens IMCM, Boersma MG, Vanderwoude H, Jeurissen

- SMF, Schutte EM, Alink GM. Flavonoids and akenylbenzenes: Mechanisms of mutagenic action and carcinogenic risk. *Mutat Res* 2005;574:124-38.
- Ross CA, Margolis RL. Neurogenetics: insights into degenerative diseases and approaches to schizophrenia. *Clin Neurosc Res* 2005;5:3-14.
- Sannomiya M, Fonseca VB, Silva MA, Rocha LRM, Santos LC, Hiruma-Lima CA, Brito ARM, Vilegas W. Flavonoids and antiulcerogenic activity from *Byrsonima crassa* leaves extracts. *J Ethnopharmacol* 2005;97:1-6.
- Santos LC, Piacente S, Pizza C, Albert K, Dachtler M, Vilegas W. Planifolin, a new naphthopyranone dimer and flavonoids from *Paepalanthus planifolius*. *J Nat Prod*, 2001;64:122-4.
- Santos FV, Colus IMS, Silva MA, Vilegas W, Varanda EA. Assessment of the mutagenic potential of extracts and fractions of *Strychnos pseudoquina*, a Brazilian medicinal plant with antiulcerogenic activity. *Food Chem Toxicol* 2006;44:1585-9.
- Schall VT, Vasconcellos MC, Valent GV, Sato MIZ, Furlan LV, Sanchez PS. Evaluation of the genotoxic activity and acute toxicity of *Euphorbia splendens* latex a molluscicide for the control of schistosomiasis. *Braz J Med Biol Res* 1991;24:573-82.
- Schall VT, Vasconcellos MC, Villaca-Coelho AL, Ferreira-Lopes FE, Silva IP. Evaluation of temporal, seasonal and geographic stability of the molluscicidal property of *Euphorbia splendens* latex. *Rev Inst Med Trop* 1992;34:183-91.
- Silva MA, Rafacho BP, Hiruma-Lima CA, Rocha LRM, Brito ARMS, Vilegas W. Evaluation for *Strychnos pseudoquina* St. Hil. leaves extract on gastrointestinal activity in mice. *Chem Pharm Bull* 2005;53:881-5.
- Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP (Ed.). *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 4.ed. Porto Alegre: Ed. Universidade/UFRS; 2002. 833p.
- Soejarto DD. Biodiversity prospecting and benefit sharing: perspectives from the field. *J Ethnopharmacol* 1996;51:1-15.
- Souza EC. Bactérias ultra-resistentes. Uma guerra quase perdida. *Ciênc Hoje* 1998;23(138):27-35.
- Surib-Fakim A, Swerab MD, Gueho J, Dullo E. Medicinal plants of Rodrigues. *Inter J Pharmacog* 1996;34:2-14.
- Tavares W. Introdução ao estudo dos antimicrobianos. In: *Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos*. 2. ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 1996. p.3-13.
- Tavares DC, Varanda EA, Andrade FDP, Vilegas W, Takahashi CS. Evaluation of the genotoxic potential of the isocoumarin paepalantine in vivo and in vitro mammalian systems. *J Ethnopharmacol* 1999;68:115-20.
- Van Wyk BE, van Oudtshoorn B, Gericke N. *Medicinal plants of South Africa*. Briza Publications, South Africa. 1997, p.135.
- Varanda EA, Raddi MSG, Dias FL, Araújo MCP, Gibran SCA, Takahashi CS, Vilegas W. Mutagenic and cytotoxic activity of an isocoumarin (Paepalantine) isolated from *Paepalanthus vellozioides*. *Teratog Carcinog Mutagen* 1997;17:85-95.
- Varanda EA, Pozetti GL, Lourenço MV, Raddi MSG. Genotoxicity of *Brosimum gaudichaudii* measured by the *Salmonella*/microsome assay and chromosomal aberrations in CHO cells. *J Ethnopharmacol* 2002;81:257-64.
- Varanda EA, Devienne KF, Raddi MSG, Furuya EM, Vilegas W. Mutagenicity of paepalantine dimer and glycoside derivatives from *Paepalanthus bromelioides*. *Toxicol In Vitro* 2004;18:109-14.
- Varanda EA, Varella SD, Rampazo RA, Kitagawa RR, Raddi MSG, Vilegas W, Santos LC. Mutagenic and cytotoxic effect of planifolin: a naphthopyranone dimer isolated from *Paepalanthus planifolius*. *Toxicol In Vitro* 2006;20(5):664-8.
- Varella SD, Pozetti GL, Vilegas W, Varanda EA. Mutagenic activity of sweepings and pigments a household-wax factory assayed with *Salmonella typhimurium*. *Food Chem Toxicol* 2004; 42:2029-35.
- Vasconcellos MC, Schall VT. Latex of “coroa of cristo” (*Euphorbia splendens*): an effective molluscicide. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1986;81:475-6.
- Verschaeve L, Kestens V, Taylor JLS, Elgorashi EE, Maes A, Puyvelde LV, Kempe ND, Staden JV. Investigation of the antimutagenic effects of selected South African medicinal plant extracts. *Toxicol In Vitro* 2004;18:29-35.
- Vilegas W, Roque NF, Salatino A, Giesbrecht AM, Davino S. Isocoumarin from *Paepalanthus bromelioides*. *Phytochemistry* 1990;29:2299-301.
- Vizoso AP, López AG, Ruiz AR, Piloto J. Estudio toxicogenético de un extracto fluido de *Ocimum basilicum* L. (*Albanaca blanca*). *Rev Cubana Plant Med* 2000;5(3):78-83.
- Wall ME, Wani MC. Camptothecin and taxol: from discovery to clinic. *J Ethnopharmacol* 1996;51:239-54.
- Wang C, Peng C. The mutagenicities of alkaloids and N-nitrosoguvacoline from betel quid. *Mutat Res* 1996;360:165-71.
- Zamora-Martinez MC, Pola CND. Medicinal plants used in some rural populations of Oaxaca, Puebla and Veracruz, Mexico. *J Ethnopharmacol* 1992;35(3):229-57.
- Zeiger E. Mutagens that are not carcinogens: faulty theory or fault tests? *Mutat Res* 2001;492:9-38.
- Zhang Y, Wua X, Ren Y, Fu J. Safety evaluation of a triterpenoid-rich extract from bamboo shavings. *Food Chem Toxicol* 2004;42:1867-75.