

USÊNCIA DE MUTAGENICIDADE DE *SOLANUM PANICULATUM* L. EM CÉLULAS SOMÁTICAS DE *DROSOPHILA MELANOGASTER*: SMART/ASA**VIVIAN RIBEIRO**

Bolsista PIVIC, Laboratório de Mutagênese com *Drosophila*, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil; e-mail: lacutaco@hotmail.com

IARA LÚCIA BARBOSA FERNANDES VIEIRA

Mestranda em Biologia Celular e Molecular, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil

DÉBORA CRISTINA SILVA DOS PASSOS

Doutoranda em Biologia Celular e Molecular, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil

ELAYNE MIGUEL DA SILVA

Bolsista PIBIC, Laboratório de Mutagênese com *Drosophila*, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil

CAMILA REGINA DO VALE

Mestranda em Biologia Celular e Molecular, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil

LEANDRO PRADO FELÍCIO

Bolsista PIBIC, Laboratório de Mutagênese com *Drosophila*, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil

HELENO DIAS FERREIRA

Docente do Departamento de Biologia Geral, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil

PABLINE MARINHO VIEIRA

Docente do Departamento de Biologia Geral, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil

SALVADOR DE CARVALHO

Docente do Departamento de Biologia Geral, Laboratório de Mutagênese com *Drosophila*, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil

RESUMO: O extrato aquoso liofilizado de folhas de *Solanum paniculatum* L. (jurubeba), planta medicinal muito utilizada pela população como diurético, em tratamentos de fígado e baço e para combater febre e inflamações, foi submetido ao teste SMART/asa em células somáticas de *Drosophila melanogaster*, para a avaliação de seu potencial mutagênico. Foram usadas três diferentes concentrações do extrato de folhas (2,5 mg.mL⁻¹, 6,25 mg.mL⁻¹ e 10 mg.mL⁻¹), sendo doxorubicina (DXR) usada como controle positivo e água destilada com adição de sacarose a 5%, como controle negativo. Foram utilizadas

três linhagens de *Drosophila* no experimento, *flr³*, *ORR* e *mwh*. As larvas obtidas dos cruzamentos padrão (ST: fêmeas *flr³* x machos *mwh*) e de alta bioativação (HB: fêmeas *ORR* x machos *mwh*) foram submetidas a tratamento crônico, após o que foram feitas as análises das asas dos adultos emergentes. Os resultados obtidos não demonstraram atividade mutagênica de *S. paniculatum* L. nos descendentes dos cruzamentos ST e HB.

PALAVRAS-CHAVE: *Drosophila melanogaster*, genotoxicidade, jurubeba, SMART/asa, *Solanum paniculatum* L.

LACK OF MUTAGENICITY OF *SOLANUM PANICULATUM* L. IN SOMATIC CELLS OF *DROSOPHILA MELANOGASTER*: SMART/WING

ABSTRACT: The lyophilized aqueous extract of *Solanum paniculatum* L. (jurubeba) leaves, a medicinal plant widely used by people as diuretic, in liver and spleen treatments, against fever and inflammation, underwent the SMART/wing test in somatic cells of *Drosophila melanogaster* for the evaluation of its mutagenic potential. We used three different concentrations of the leaf extract (2.5 mg.mL⁻¹, 6.25 mg.mL⁻¹, and 10 mg.mL⁻¹), doxorubicin (DXR) as positive control, and distilled water with 5% sucrose as negative control. We employed three lineages of *Drosophila* in this experiment, *flr³*, *ORR*, and *mwh*. The larvae derived from the standard cross (ST: *flr³* females x *mwh* males) and the high bioactivation cross (HB: *ORR* females x *mwh* males) were chronically treated and the wings of the emerging adults were analyzed. Our results showed no mutagenic activity of *S. paniculatum* L. ST or HB crosses.

KEY WORDS: *Drosophila melanogaster*, genotoxicity, jurubeba, SMART/wing, *Solanum paniculatum* L.

INTRODUÇÃO

28 **O** uso de plantas medicinais em fitoterapia vai desde as formas mais empíricas e tradicionais até as científicas (Newman et al., 2003). A fitoterapia acompanha a humanidade desde os povos primitivos, que já utilizavam plantas medicinais para curar doenças (Balunas & Kinghorn, 2005). Entretanto, existem poucos estudos relativos ao seu potencial mutagênico e/ou modulador de danos induzidos ao DNA.

Solanum paniculatum L., popularmente conhecida como jurubeba, é um desses fitoterápicos largamente usados. É uma espécie nativa do Brasil, onde ocorre de norte a sul, crescendo também em outras regiões tropicais do continente sul-americano. A jurubeba pertence à família Solanaceae, composta de mais de 3.000 espécies e 90 gêneros, uma das mais importantes do ponto de vista econômico (Garcia et al., 2008). As plantas dessa família podem apresentar porte herbáceo, arbustivo ou arbóreo.

A jurubeba é uma planta perene, arbustiva, ereta, atingindo cerca de 2 m de altura, ramificada, com folhas alternadas, pecioladas, de tonalidade mais escura na face superior, que é coberta por pelos e espinhos. É nativa em quase todo o Brasil, crescendo espontanea-

mente em terrenos degradados, principalmente Cerrados, pastagens, terrenos baldios e beira de estradas (Lorenzi, 2000; Nunes & Araujo, 2003). De modo semelhante ao que ocorre com outras plantas invasoras, a jurubeba caracteriza-se por apresentar capacidade de colonização rápida em ambientes abertos (inclusive aqueles com ação antrópica). Sua reprodução é predominantemente autogâmica, o que lhe confere alta uniformidade genética em nível populacional (Forni-Martins et al., 1998).

Frequentemente reconhecida como erva daninha, a jurubeba é classificada como fitoterápico oficial na Farmacopeia Brasileira. Seus frutos são consumidos como tempero, em pickles, e como aditivo, em aguardente de cana-de-açúcar, em várias regiões do Brasil (Lorenzi & Matos, 2002).

Na medicina tradicional, suas raízes, folhas e frutos vêm sendo empregados há muito tempo contra problemas hepáticos e digestivos, para estimular funções digestivas, reduzir o inchaço do fígado e vesícula, contra hepatite e gastrite crônicas, anemias, febres intermitentes, hidropsia e tumores uterinos (Bernardes, 1984; Coimbra, 1994; Cruz, 1995; Schwontkowski, 1993). O chá de suas folhas é usado cotidianamente após o consumo exagerado de álcool e alimentos (Cruz, 1995; Schwontkowski, 1993). Além disso, seu uso externo tem

função cicatrizante de feridas, úlceras, pruridos e contusões (Nunes & Araujo, 2003).

A análise citotóxica e genotóxica da jurubeba e de outros extratos de plantas é extremamente importante, pois os extratos de plantas vêm se tornando fonte altamente atrativa para a elaboração de novos fármacos (Simões et al., 2000).

A busca por princípios ativos de plantas largamente empregadas em medicina popular reforça a importância dos estudos acerca de seus efeitos genotóxicos e antígenotóxicos, garantindo à população maior segurança para uso contínuo.

Para avaliar a atividade genotóxica de *S. paniculatum* L., foi escolhida a mosca das frutas, *Drosophila melanogaster*, que permite desenvolver sistemas de ensaios rápidos e confiáveis, vez que apresenta diversas vantagens, tais como: tempo curto de geração (aproximadamente 10 dias a 25°C), características morfológicas facilmente detectáveis, grande número de mutantes isolados, todo o genoma mapeado e desenvolvimento em meio de cultura de baixo custo (Graf & van Schaik, 1992).

O teste para detecção de mutação e recombinação somática denominado SMART/asa (*Somatic Mutation and Recombination Test*) possibilita a detecção de mutações gênicas, aberrações cromossômicas e recombinações genéticas ocasionadas por genotoxinas de ação direta e/ou indireta, nas células do disco imaginal que formarão os pelos das asas (Caldeira, 2008). O teste fundamenta-se no fato de que, durante o início do desenvolvimento embrionário de *D. melanogaster*, grupos de células das larvas (discos imaginais) proliferam mitoticamente até se diferenciar, durante a metamorfose, em asas na mosca adulta (Costa & Nepomuceno, 2003). Caso ocorra alteração genética em uma das células do disco imaginal da asa, tal alteração estará presente em todas as células descendentes e formará um clone de células mutantes nas asas da mosca adulta (Ito et al., 1997).

O presente estudo teve como objetivo verificar o potencial genotóxico do extrato aquoso liofilizado de *S. paniculatum* L. (EAju) por meio do teste SMART/asa, envolvendo o cruzamento padrão (ST) e o cruzamento de alta bioativação metabólica (HB).

MATERIAIS E MÉTODOS

A porção foliar da espécie *S. paniculatum* L. foi coletada nas margens do rio Meia Ponte, no bairro Goiânia II, do município de Goiânia, Goiás, em setembro de 2008. A identificação do material foi realizada pelo Prof. Dr. Helelno Dias Ferreira, do Departamento de Biologia Geral da Universidade Federal de Goiás (UFG). A exsiccata encontra-se depositada no Herbário da Unidade de Conservação da UFG (nº 30.430).

Para avaliar o potencial genotóxico de *S. paniculatum*, foram selecionadas três doses do EAju (2,5 mg.mL⁻¹, 6,25 mg.mL⁻¹ e 10 mg.mL⁻¹), estabelecidas com base em informações fornecidas pelos comerciantes de plantas medicinais em Goiânia. As doses foram obtidas a partir de uma solução de 15 g de folha em 1 L de água, por infusão, que foi liofilizada resultando em 0,800 g de extrato. As três doses (2,5 mg.mL⁻¹, 6,25 mg.mL⁻¹ e 10 mg.mL⁻¹) foram preparadas dissolvendo-se 0,05 g, 0,125 g e 0,20 g do EAju em 20 mL de solução de sacarose a 5%, respectivamente. O solvente utilizado para a dissolução do extrato liofilizado foi preparado diluindo-se 1 g de sacarose (Laboratório VETEC, lote 0700801) em 20 mL de água, visando tornar seu sabor mais aceitável pelas larvas, obtendo-se uma solução de sacarose a 5%. Em tubos de fundo chato contendo 0,9 g de purê de batata (Yoki Alimentos S.A., São Bernardo do Campo, São Paulo, Brasil), foram acrescentados 3 mL de uma das diferentes concentrações do EAju, colocando-se as larvas de *D. melanogaster* no terceiro estágio. Como controle positivo, utilizou-se cloridrato de doxorrubicina (Eurofarma Laboratórios Ltda., São Paulo, CAS n 23214-92-8) na forma de cristais sólidos, na concentração de 0,125 mg.mL⁻¹ e, como controle negativo, solução de água destilada e sacarose a 5%.

Para manter as linhagens de *D. melanogaster*, bem como para a realização dos cruzamentos, utilizou-se o meio de cultura banana-água, de acordo com o método de Marques et al. (1966) modificado, distribuído em garrafas estéreis de 200 mL.

Para a obtenção de larvas, o meio de ovoposição constituiu-se de uma base sólida feita com água a 1,5% (camada de 0,5 cm), coberta

com uma camada de fermento biológico + açúcar cristal + água destilada (Graf et al., 1984).

Para o tratamento crônico das larvas, utilizou-se meio à base de purê de batata hidratado com as diferentes concentrações do EAju e os controles positivo e negativo.

Foram utilizadas três diferentes linhagens de *D. melanogaster*:

1) *mwh* (*multiple wing hairs*), com constituição cromossômica *mwh/mwh*;

2) *flare3* (*flr3*), com constituição genética *flr3/In (3LR)TM3, rip^p sep l(3)89Aabx^{34e} e Bd^s*;

3) *ORR; flare-3* (*ORR; flr3*), com constituição genética *ORR/ORR; flr3/In (3LR)TM3, ri p^p sep l(3)89Aabx^{34e} e Bd^s* (Graf & van Schaik, 1992; Graf et al., 1989; Guzmán-Rincón & Graf, 1995).

Para a avaliação do efeito genotóxico do EAju foram utilizados: o cruzamento padrão (ST), com níveis basais de enzimas de metabolização (citocromo P450), e o cruzamento de alta bioativação (HB), com níveis elevados de enzimas de metabolização (citocromo P450). Para o ST, machos da linhagem *mwh* foram cruzados com fêmeas virgens da linhagem *flr³* (*flare*). Para o HB, machos *mwh* foram cruzados com fêmeas virgens *ORR; flr3*. Cada cruzamento envolveu 80 fêmeas virgens de *flr³* ou *ORR* e 40 machos de *mwh* por garrafa, durante 48 h. Após esse período, os reprodutores foram transferidos para vidros contendo meio de ovoposição, no qual permaneceram por 8 h, sendo posteriormente descartados.

Decorridas 72 ± 4 h do início da ovoposição, larvas de *D. melanogaster* no terceiro estágio foram coletadas e lavadas em água corrente, com o auxílio de peneira de malha fina e colocadas em tubos de fundo chato, previamente preparados com meio purê de batatas hidratado a 3 mL com as diferentes concentrações do EAju e os controles positivo e negativo, todos em triplicata.

PREPARO DAS LÂMINAS

As asas das moscas foram removidas com auxílio de pinças entomológicas e microscópio estereoscópico. As lâminas foram mantidas em placa aquecedora a 40°C por 3 h, após o que foram cobertas com lamínulas contendo solução de Faure (30 g de goma arábica, 20 mL de glicerol, 50 g de hidrato de cloral, 50 mL

de água destilada), permanecendo por mais 3 h a 40°C, pressionadas com cerca de 500 g de metal.

As asas das moscas adultas foram analisadas em microscópio óptico de luz com aumento de 400x, registrando-se a frequência e os tipos de manchas encontradas (simples ou gêmeas), assim como o seu tamanho e a posição em que se encontravam na asa.

RESULTADOS

Os dados da avaliação genotóxica do EAju obtidos na análise dos descendentes transheterozigotos marcados (MH) dos cruzamentos ST e HB são apresentados na Tabela 1, evidenciando ausência de indução significativa na frequência de manchas simples pequenas, manchas simples grandes e manchas grandes, em ambos os cruzamentos (ST e HB).

DISCUSSÃO

A planta medicinal *Solanum paniculatum* L. tem sido alvo de várias pesquisas em decorrência da expansão de seu uso como fitoterápico, visto que a medicina popular oferece preços mais acessíveis que os dos fármacos industrializados. Uma dessas linhas de pesquisa consiste na avaliação do potencial mutagênico e/ou modulador de extratos dessa planta.

Testes bem definidos para a verificação da mutagenicidade de agentes físicos e químicos têm sido desenvolvidos em *D. melanogaster*, os quais são capazes de medir amplo espectro de danos genéticos induzidos em células germinativas ou somáticas (Würgler et al., 1984).

Analisando-se a Tabela 1, observa-se que o EAju não apresentou atividade mutagênica direta (ST) ou indireta (HB) em nenhuma das três concentrações testadas (2,5 mg.mL⁻¹, 6,25 mg.mL⁻¹ e 10 mg.mL⁻¹). O aumento na frequência de manchas mutantes simples pequenas, simples grandes e gêmeas, em comparação com o controle negativo, não foi significativo. Resultado similar foi encontrado por Vieira (2008) com o teste de micronúcleos da medula óssea de camundongos, usando extrato etanólico das folhas de *S. paniculatum* L. Faz-se interessante ressaltar que concentrações

Tabela 1 – Frequência de manchas mutantes observada entre os descendentes trans-heterozigotos marcados (MH) de *Drosophila melanogaster* dos cruzamentos padrão (ST) e de bioativação (HB), tratados com três concentrações (2,5, 6,25 e 10 mg.mL⁻¹) do extrato aquoso liofilizado (EAju) de *S. paniculatum*.

Genótipos/ Conc. (mM)	Indivíduos (n°)	Manchas por indivíduo (n°) ^a			Total de manchas mwh ^c (n)	Média das classes de tam. clones mwh ^{c,d} (\bar{x})	Frequência de indução de manchas (por 105 células por divisão celular) ^e		
		MSP (1-2 cél.) ^b (m = 2)	MSG (> 2 cél.) ^b (m = 5)	MG (m = 5)			TM (m = 2)	Sem correção/ tam. ^{d,f} n/NC	Com correção/ tam. ^{d,f} X (n/NC)
ST									
Contr. neg.	40	0,05 (2)	0 (0)	0 (0)	0,05 (2)	32	2,13	1,64	1,79
DXR	40	3,95 (158)	6,60 (264)	8,45 (338)	19 (760)	372	3,43 {3,55}	19,06 {17,42}	51,26 {51}
2,5	40	0,08 (3)	0 (0)	0,03 (1)	0,10 (4)	14	2,07 {2,17}	0,72 – {0,92}	0,75 – {1,04}
6,25	40	0,15 (6)	0,10 (4)	0 (0)	0,25 (10)	14	1,43 {2,67}	0,72 – {0,92}	0,48 – {1,46}
10	40	0,15 (6)	0 (0)	0,05 (2)	0,20 (8)	9	1,44 {2,39}	0,46 – {1,18}	0,31 – {1,55}
HB									
Contr. neg.	40	0,20 (8)	0,05 (2)	0 (0)	0,25 (10)	32	2,13	1,64	1,79
DXR	40	5,38 (215)	10,80 (432)	16,90 (676)	33,08 (1.323)	252	3,14 {3,29}	12,91 {11,27}	28,43 {27,49}
2,5	40	0,03 (1)	0,03 (1)	0 (0)	0,05 (2)	18	3,28 {0,64}	0,92 – {0,72}	2,24 – {0,28}
6,25	40	0,10 (4)	0,08 (3)	0 (0)	0,18 (7)	16	2,19 {2,06}	0,82 – {0,82}	0,93 – {0,86}
10	40	0,03 (1)	0 (0)	0,03 (1)	0,05 (2)	12	2,50 {1,90}	0,61 – {1,02}	0,87 – {0,96}

^a Diagnóstico estatístico de acordo com Frei & Würigler (1988): (m) = fator de multiplicação para a avaliação dos resultados.

^b Incluindo manchas simples *flr3* raras.

^c Considerando os clones *mwh* para as manchas simples e para as manchas gêmeas.

^d Números entre chaves são as frequências de indução corrigidas em relação à incidência espontânea estimada do controle negativo.

^e Calculado de acordo com Frei & Würigler (1992).

^f C = 48.000, isto é, número aproximado de células examinadas por indivíduo.

elevadas desse extrato etanólico apresentaram atividade mutagênica e que, na avaliação dos frutos desta espécie, também foi observada atividade mutagênica. Assim, verifica-se uma divergência de resultados, que pode ser decorrente do modo de preparo do extrato, da solução etanólica (micronúcleos) e da solução aquosa (manchas nas asas), bem como de variações nas concentrações utilizadas.

Estudos fitoquímicos de *S. paniculatum* L. revelaram a presença de diversos compostos, como saponinas, glicosídeos e alcalóides (Blankemeyer et al., 1998; Ripperger, 1967a, 1967b, 1968; Ripperger & Schreiber, 1968). Alguns alcalóides presentes nessa espécie foram avaliados por Vieira (2008), por meio do teste de Ames e do teste de micronúcleo em camundongos, e não demonstraram atividade mutagênica, resultado similar ao obtido no presente estudo.

As saponinas presentes no gênero *Solanum* possuem diversas propriedades, já estudadas por intermédio de testes *in vitro* para avaliação de sua atividade mutagênica e antimutagênica. Em se estudo, Scarpato et al. (1998) demonstraram que este composto não induziu a formação de micronúcleos em linfócitos humanos, mas inibiu as ações citotóxica e genotóxica induzidas pela mitomicina C e bleomicina, respectivamente, atuando como agente antimutagênico.

A diversidade da composição química e as diferenças em quantidade dos princípios ativos em extratos refletem em diferentes respostas em diversos teste de avaliação genotóxica e antigenotóxica (Vieira, 2008).

Em resumo, pode-se concluir que o extrato aquoso liofilizado de *S. paniculatum* L. não é agente mutagênico de ação direta (ST), nem agente mutagênico de ação indireta (HB). Por outro lado, em função dos constituintes já isolados desta espécie de planta, sugere-se a condução de estudos para a avaliação de seu potencial antimutagênico ou modulador de danos induzidos no DNA.

REFERÊNCIAS

Balunas, M. J. & A. D. Kinghorn. 2005. Drug discovery from medicinal plants. *Life Sci.* 78: 431-441.

Bernardes, A. 1984. A pocketbook of Brazilian herbs. 2ª ed., Editora das Artes Ltda., Rio de Janeiro.

Blankemeyer, J. T., M. L. McWilliams, J. R. Rayburn, M. Weissenberg & M. Friedman. 1998. Developmental toxicology of solamargine and solasonine glycoalkaloids in frog embryos. *Food Chem. Toxicol.* 36: 383-389.

Caldeira, K. S. 2008. Avaliação citotóxica, genotóxica e moduladora do anorexígeno dietilpropiona em células somáticas de *Drosophila melanogaster*: SMART/asa. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Goiás, Goiânia.

Coimbra, R. 1994. Manual de fitoterapia. 2ª ed., CEJUP, Belém.

Costa, W. F. & J. C. Nepomuceno. 2003. Efeito protetor do chá de cogumelo do sol (*Agaricus blazei* Murill) contra a ação genotóxica do uretano em células somáticas de *Drosophila melanogaster*. *Rev. Ciênc. Farmac.* 24: 153-158.

Cruz, G. L. 1995. Dicionário das plantas úteis no Brasil. 5ª ed., Editora Bertrand, Rio de Janeiro.

Forni-Martins, E. R., M. C. M. Marques & M. R. Lemes. 1998. Biologia floral e reprodução de *Solanum paniculatum* L. (Solanaceae) no estado de São Paulo, Brasil. *Rev. Bras. Bot.* 21: 117-124.

Frei H. & F. E. Würgler 1988. Statistical methods to decide whether mutagenicity test data from *Drosophila* assays indicate a positive, negative, or inconclusive result. *Mutat. Res.* 203: 297-308.

Frei, H. & F. E. Würgler. 1992. Optimal experimental design and sample size for the statistical evaluation of data from somatic mutation and recombination test (SMART) in *Drosophila*. *Mutat. Res.* 334: 247-258.

Garcia, J., T. K. B. Jacobson, J. G. Farias & R. F. Boaventura. 2008. Effectiveness of methods to increase the germination rate of jurubeba (*Solanum paniculatum* L.) seeds. *Pesq. Agropec. Trop.* 38: 223-226.

- Graf, U., F. E. Würgler, A. J. Katz, H. Frei, H. Juon, C. B. Hall & P. G. Kale.** 1984. Somatic mutation and recombination test in *Drosophila melanogaster*. *Environ. Mutagen.* 6: 153-188.
- Graf, U., H. Frei, A. Kagi, A.J. Katz & F. E. Würgler.** 1989. Thirty compounds tested in the *Drosophila* wing spot test. *Mutat. Res.* 222: 359-373.
- Graf, U. & N. van Schaik.** 1992. Improved high bioactivation cross for the wing mutation and recombination test in *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.* 271: 59-67.
- Guzmán-Rincon, J. & U. Graf.** 1995. *Drosophila melanogaster* somatic mutation and recombination test as a biomonitor, p. 169-181. *In: F. M. Butterworth, L. A. Corkum & J. Guzmán-Rincon (Eds.), Biomonitoring and biomarkers as indicators of environmental change.* Plenum, New York.
- Ito, H., K. Shimura, H. Itoh & M. Kawade.** 1997. Antitumor effects of a new polysaccharide-protein complex (ATOM) prepared from *Agaricus blazei* (Iwade Strain 101) "Himematsutake" and its mechanisms in tumor-bearing mice. *Anticancer Res.* 17: 277-284.
- Lorenzi, H.** 2000. Plantas daninhas do Brasil – terrestres, aquáticas, parasitas e tóxicas, 3ª ed., Nova Odessa, Instituto Plantarum.
- Lorenzi, H. & F. J. Matos.** 2002. Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas cultivadas. Instituto Plantarum, Nova Odessa, 2002.
- Marques, E. K., M. Napp, H. Wingue & A. R. Cordeiro.** 1966. A corn meal, soybean flour, wheat germ medium for *Drosophila*. *Dros. Inf. Serv.* 41: 187.
- Newman, D. J., G. M. Cragg & K. M. Snader.** 2003. Natural products as sources of new drugs over the period 1981-2002. *J. Nat. Prod.* 66: 1022-1037.
- Nunes, A. P. M. & A. C. Araujo.** 2003. Ausência de genotoxicidade do esteviosídeo em *E. coli*. *In: X Semana de Iniciação Científica da UERJ, Rio de Janeiro, Anais*, p. 15.
- Ripperger, H.** 1967a. Isolation of neochlorogenicin and paniculogenin from *Solanum paniculatum* L. *Chem. Ber.* 100: 1741-1752.
- Ripperger, H.** 1967b. Jurubin, a nitrogen containing steroidsaponin of a new structural type from *Solanum paniculatum* L. concerning the structure of paniculidin. *Chem. Ber.* 100: 1725-1740.
- Ripperger, H.** 1968. Structure of paniculonin A and B, two new spirostane glycosides from *Solanum paniculatum* L. *Chem. Ber.* 101: 2450-2458.
- Ripperger, H. & K. Screiber.** 1981. Solanum steroidal alkaloids, p. 81-192. *In: R. H. F. Manske (Ed.), The alkaloids, v. XIX.* Academic Press, New York.
- Scarpato, R., L. Pistelli, A. Bertoli, E. Nieiri & L. Migliore.** 1998. *In vitro* genotoxicity and cytotoxicity of five new chemical compounds of plant origin by means of the human lymphocyte micronucleus assay. *Toxicol. in Vitro* 12: 153-161.
- Schwontkowski, D.** 1993. Herbs of the Amazon: traditional and common uses. Science Student Brain Trust Publishing, Utah.
- Simões, C. M. O., E. P. Schenkel, G. Gosmann, J. C. P. Mello, L. A. Mentz & P. R. Petrovick.** 2000. Farmacognosia: da planta ao medicamento. 2ª ed., Ed. UFRGS/Ed. UFSC, Porto Alegre/Florianópolis.
- Vieira, P. M.** 2008. Estudo do potencial genotóxico/mutagênico e antígenotóxico/antimutagênico de *Solanum paniculatum* L. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Goiás, Goiânia.
- Würgler, F. E., F. H. Sobels & E. Vogel.** 1984. *Drosophila* as an assay system for detecting genetic changes, p. 555-601. *In: B. J. Kilbey, M. Legator, & W. Nichols (Eds.), Handbook of mutagenicity test procedure.* 2nd ed., Elsevier, Amsterdam.

Recebido em 29.V.2009
Aceito em 30.VI.2010

