

# Genotoxicidade de *Helianthus annuus* Linné, 1753 (Asteraceae): novas perspectivas e tendências

## Genotoxicity of *Helianthus annuus* Linné, 1753 (Asteraceae): new perspectives and trends

DOI 10.5935/2446-4775.20170026

Boriollo, Marcelo FG<sup>1,2</sup>; Silva, Thaísia A<sup>1</sup>; Silva, Jeferson J<sup>1,2,3\*</sup>; Netto, Manoel FR<sup>1,2</sup>; Höfling, José F<sup>2</sup>; Chavasco, Jorge K<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Laboratório de Farmacogenética e Biologia Molecular, Faculdade de Ciências Médicas & Centro de Pesquisa e Pós-graduação, Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS), Rod. MG 179, Km 0, Campus Universitário, CEP: 37130-000 - Alfenas, MG, Brasil.

<sup>2</sup>Laboratório de Microbiologia e Imunologia, Departamento de Diagnóstico Oral, Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas (FOP/UNICAMP), Avenida Limeira, n. 901, Bairro Areião, CEP: 13414-903 – Piracicaba, SP, Brasil.

<sup>3</sup>Laboratório de Microbiologia e Imunologia Básica, Departamento de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL), Alfenas, MG. Rua: Gabriel Monteiro da Silva, n. 700, Centro, CEP: 37130-000 - Alfenas, MG, Brasil.

\*Correspondência: [jefersonbiomed@hotmail.com](mailto:jefersonbiomed@hotmail.com)

### Resumo

A presente revisão reúne informações acerca dos aspectos genotóxicos de *Helianthus annuus* Linné (girassol), até o presente momento na literatura. O girassol é uma importante fonte de óleo natural e sua ampla aplicabilidade é atribuível ao variável repertório fitoquímico. A ação preventiva da diurese, diarreia e doenças inflamatórias, além dos efeitos de alívio dos sintomas asmáticos, proteção gástrica, cicatrização, ação anti-inflamatória e antimicrobiana foram reconhecidas quanto às propriedades farmacológicas do girassol. Com um grande potencial fitoquímico, é importante também analisarmos seu potencial tóxico e genotóxico. Vários resultados inconclusivos a respeito da correlação entre a carcinogênese e o óleo de girassol foram observados na literatura. Por outro lado, um número limitado de informações sobre a mutagênese ou antimutagênese do extrato hidroalcoólico e distintas fontes do óleo de sementes de girassol, submetido ou não ao estresse térmico, foi relatado. Esta revisão apresentará os atuais trabalhos envolvendo a ação genotóxica ou anti genotóxica de *H. annuus* L., colaborando com a implantação de limites ao consumo, potenciais riscos à saúde ou medidas estratégicas quimiopreventivas.

**Palavras-chave:** Aspectos bioquímicos. Farmacologia. Fitoterapia. Genética toxicológica. Girassol.

### Abstract

The present review gathers information about the genotoxic aspects of *Helianthus annuus* Linné (sunflower), until the present moment in the literature. Sunflower is an important source of natural oil and its wide applicability is attributable to the variable phytochemical repertoire. The preventive action of diuresis, diarrhea and inflammatory diseases, besides the effects of relief of asthmatic symptoms, gastric protection, antimicrobial and anti-inflammatory actions were recognized as pharmacological properties of sunflower. With a great phytochemical potential, it is also important to analyze its toxic and genotoxic potential. Several inconclusive results regarding the correlation between carcinogenesis and sunflower oil were observed in the literature. On the other hand, a limited number of information about the mutagenesis or antimutagenesis of the hydroalcoholic extract and different sources of sunflower seeds oil, submitted or not to thermal stress, was reported. This review will present the current works involving the genotoxic or anti genotoxic action of *H. annuus* L., collaborating with the implementation of limits to consumption, potential health risks or strategic chemopreventive measures.

healing, anti-inflammatory and antimicrobial action were recognized regarding the pharmacological properties of the sunflower. With great phytochemical potential, it is also important to analyze its toxic and genotoxic potential. Several inconclusive results regarding the correlation between carcinogenesis and sunflower oil were observed in the literature. On the other hand, a limited number of information on the mutagenesis or anti-mutagenesis of the hydroalcoholic extract and different sources of sunflower seed oil, whether or not subjected to thermal stress, was reported. This review will present the current works involving the genotoxic or anti genotoxic action of *H. annuus* L., collaborating with the implementation of consumption limits, potential health risks or strategic chemopreventive measures.

**Keywords:** Biochemical aspects. Pharmacology. Phytotherapy. Genetical toxicology. Sunflower.

---

## Introdução

Segundo a Organização Mundial de Saúde, 80% da população mundial utilizam plantas como alternativa medicinal (Hostettmann e Marston 2002; Maciel, Pinto e Veiga Jr. 2002), no entanto, para muitas plantas medicinais, o efeito farmacológico permanece ainda não avaliado ou desconhecido (Falcão et al., 2005), evidenciando a necessidade do aumento de pesquisas relacionadas a esta área de atuação.

O Brasil é considerado o país de maior diversidade biológica, destacando-se no *ranking* mundial com cerca de 20% da diversidade de plantas do mundo (Calixto, 2003), junto com plantas que foram introduzidas por europeus e africanos. Estima-se em 45,3 mil a 49,5 mil, o número de espécies de plantas descritas no território brasileiro (Shepherd, 2002). Um grande número de tais espécies é considerado plantas medicinais e são amplamente utilizadas na medicina popular para o tratamento de diferentes processos de doenças, como condições inflamatórias, infecções e enfermidades crônicas.

O girassol (*Helianthus annuus* Linné), descrito por Carl Von Linné em 1753, é uma das 67 espécies do gênero *Helianthus*. O nome do gênero do girassol é derivado do Grego *helios* ("sol") e *anthos* ("flor"). Na Europa, o girassol foi utilizado como ornamental e também como uma planta medicinal desde o século 18 (Coelho et al., 2012). Esta planta é definida como uma dicotiledônea membro da Família Asteraceae, tendo uma flor típica composta (Heiser, 1976) onde a cabeça do girassol ou inflorescência consiste de 700-8000 flores, dependendo do cultivar (Lusas, 1985). Ela é uma planta oleaginosa de grande importância em todo o mundo, devido à excelente qualidade do óleo extraído de suas sementes, reconhecido desde o século 19 (Coelho et al., 2012), que é consumido de várias formas.

O óleo de girassol pode ser produzido industrialmente ou manualmente. No entanto, são usados apenas os núcleos negros para sua produção (Ortonne e Clevy, 1994). De um modo geral, o óleo que é usado em saladas ou pode ser usado para o tratamento local de queimadas (Zanoschi et al., 1991; Vasconcelos, 1997). O óleo de girassol é basicamente composto por ácidos graxos, sendo o ácido esteárico o principal componente, seguido por uma grande proporção de ácidos graxos insaturados, principalmente ácidos oléicos e linoléicos (Erbas e Baydar, 2007).

A presente revisão de literatura reúne informações sobre a toxicologia genética e potencial uso terapêutico de *H. annuus* Linné (girassol), em alguns modelos experimentais *in vitro* e *in vivo*, e aponta para a necessidade de realização de novos estudos toxicológicos (genotóxicos, mutagênicos, oncogênicos e

teratogênicos) e áreas afins, capazes de esclarecer sua complexidade e aplicabilidade biológicas e assegurar a saúde humana.

## Óleo de Girassol

A cultura de sementes oleaginosas de girassol é uma das principais culturas oleaginosas do mundo, sendo a quinta mais importante fonte de óleo comestível após a soja, colza, algodão e amendoim. O girassol é originado da América do Norte, onde era tradicionalmente cultivado pelos índios americanos. Girassóis são cultivados em cerca de 20 milhões de hectares em todo o mundo. No Paquistão, o girassol é uma colheita de sementes oleaginosa domesticamente importante e é cultivada em 379.204 hectares, produzindo 249.000 toneladas de óleo. Sementes de girassol são amplamente utilizados nas indústrias de alimentos e nutracêuticos por causa de seus altos teores de óleo e proteína e outros componentes bioativos valiosos (Rashid, Anwar e Arif, 2009).

Os ácidos graxos mais abundantes no óleo de girassol são os ácidos linoléico (64,9%), oléico (23,5%), palmítico (5,7%), e esteárico (4,1%), que juntos representam cerca de 98,2% do total de ácidos graxos do óleo. Este também contém altos níveis de tocoferóis (incluindo vitamina E) e fitosteróides (Rashid, Anwar e Arif, 2009). Tocoferóis são excelentes antioxidantes naturais que protegem os óleos contra a rancidez oxidativa. A forma  $\alpha$  tem a maior atividade biológica de vitamina E, enquanto que a forma  $\gamma$  tem sido reportada por ter a maior atividade antioxidante. (Warner, Mounts e List, 1990). Os esteróis encontrados no óleo de girassol incluem  $\beta$ -sitosterol, stigmasterol, campesterol,  $\delta$ -5-avenasterol, e  $\delta$ -7-stigmasterol (Itoh, Tamura e Matsumoto, 1973; Trost, 1989). Esteróis de plantas são apenas absorvidos minimamente pelos humanos, e sua ingestão parece inibir o colesterol intestinal e a absorção do ácido biliar (Dupont et al., 1980).

Muitos traços de metais em óleo refinado, desodorizado e branqueado são removidos durante o seu processamento. Esse fato é particularmente importante visto que o cobre e o ferro reduzem enormemente a estabilidade oxidativa do óleo (Cowan, 1966). Outros metais tais como chumbo e cádmio são motivos de preocupação devido à sua toxicidade e sua suposta ligação à doença cardíaca coronariana e hipertensão (Bierenbaum et al., 1975).

Óleo de girassol contém altos níveis (69%) de ácidos graxos poliinsaturados (PUFA) com proporções de gordura poli-insaturada: gordura saturada de aproximadamente 6,4. Meydani et al. (1991) mencionaram que os estudos sobre carcinogenicidade de PUFA (Ácidos graxos poli-insaturados) em modelos animais geralmente suportam a visão documentada pelo **Committee of Diet, Nutrition, and Cancer** (1982) sobre a relação positiva entre a incidência de câncer, quantidade de gordura na dieta, dietas altas em conteúdo de ácido linoleico, e a proporção de tumorigênese experimental e o desenvolvimento de tumores espontâneos, principalmente em camundongos e ratos fêmeas.

Entretanto, dados de diversos estudos em humanos investigando o risco, a incidência, ou a progressão de câncer de mama e cólon indicaram que o PUFA pode ser negativamente associado com esses cânceres (Meydani et al., 1991). Esses autores mencionaram que dos 48 estudos investigando a gordura na dieta e o câncer de mama ou cólon (internacional, coorte de caso controle, população especial em risco, ou progressão da doença), 19 reportaram sobre o PUFA (PUFA, gordura vegetal, ou ácido linoléico). Na maioria desses estudos, nenhuma associação com a ingestão de PUFA foi reportado. Entretanto, estudos fora desses grupos reportaram uma associação entre a ingestão de PUFA e câncer: um estudo reportou

uma associação positiva com PUFA (Hems, 1978) e quatro estudos reportaram uma associação negativa entre PUFA e câncer de cólon ou mama (KAIZER et al., 1989; Mckeow-Eyssen e Bright-See, 1984; Tuyns, Kaaks e Haelterman, 1988; Verreault et al., 1988), muito embora os estudos não fossem comparáveis (Meydani et al., 1991). Em outra pesquisa envolvendo grupos de camundongos glabros Skh: HR-1, Reeve, Bosnic e Boehm-Wilcox (1996) mostraram uma resposta fotocarcinogênica de elevada gravidade quando o conteúdo poli-insaturado da gordura na dieta mista (óleo de algodão saturado hidrogenado) foi aumentado, quer seja medida como incidência de tumor, multiplicidade de tumor, progressão de tumores benignos para carcinoma de células escamosas, ou redução da sobrevida, evidenciando assim o potencial bioativo das PUFAs, não só em óleo de girassol, mas também em produtos de outras plantas oleaginosas.

## Compostos bioativos de *Helianthus annuus* Linné

*H. annuus* contém uma variada composição de moléculas biologicamente ativas que exibem efeitos fisiológicos que podem ser responsáveis pelo seu potencial curativo em variadas condições de doença em seres humanos e animais. Estes compostos fitoquímicos são produzidos naturalmente pela planta como defesa contra estresses bióticos e abióticos. A maioria dos pesquisadores usam métodos padronizados para o rastreamento de compostos fitoquímicos em *H. annuus* e estes compostos podem ser encontrados em todas as partes da planta (**TABELA 1**). Os principais compostos fitoquímicos presentes em *H. annuus* são os flavonoides, hidratos de carbono, taninos, saponinas, alcalóides, fitosteróis, proteínas ativas e óleos fixos (Ibrahim, Ajongboto e Aladekoyi, 2014; Mello Silva Oliveira et al., 2016).

**TABELA 1.** Composição fitoquímica de *H. annuus* L.

Fitoquímico	Porção fitoanatômica	Referência
Alcaloides	Sementes	Saini e Sharma, 2013
Carboidratos	Sementes	Düsterhöft, Posthumus e Voragen, 1992
Compostos fenólicos	Flor	Liang et al., 2013
Aleloquímicos	Folhas, caules, raízes	Kamal, 2011
Saponinas	Sementes	Saini e Sharma, 2013
Taninos	Sementes	Aziz et al., 2014
Terpenoides	Partes aéreas	Macías et al., 2008
Esteroides	Sementes	Saini e Sharma, 2013
Flavonoides	Sementes	Rao et al., 2001

## Toxicologia e fitoterapia

Pesquisas envolvendo plantas medicinais e seus derivados vêm crescendo na assistência à saúde em função de sua fácil aceitabilidade, disponibilidade e baixo custo. Considerável parcela 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 biologicamente ativos (Farnsworth et al., 1985; Kaur et al., 2005). No Brasil, cerca de 8% das 100.000 espécies vegetais catalogadas foram estudadas quanto às suas propriedades químicas, e estima-se que apenas 1.100 espécies tenham sido avaliadas quanto às suas propriedades terapêuticas (Garcia et al., 1996). O

panorama brasileiro na área farmacêutica revela um gasto de aproximadamente dois a três bilhões de dólares por ano na importação de matérias-primas empregadas na produção de medicamentos. Ainda, tal panorama mostra que 84% dos fármacos consumidos no país provêm da importação e 78-80% dos fármacos produzidos provêm das empresas multinacionais (Bermudez, 1995; Miguel e Miguel, 1999), índices que justificam a busca de alternativas para superar a dependência externa por parte da indústria químico-farmacêutica brasileira. Adicionalmente, os estudos de plantas medicinais agregam importantes informações para as novas descobertas e o desenvolvimento de potenciais quimioterápicos, além de auxiliar o estabelecimento de medidas seguras para o seu uso popular ou adequadas posologias (Arora et al., 2005; Elgorashi et al., 2003).

Compostos biologicamente ativos têm sido reconhecidos quanto as suas propriedades farmacológicas, contudo vários desses compostos não puderam ser introduzidos em terapêutica devido às suas propriedades toxicológicas, carcinogênicas e mutagênicas (Ames, 1983; Konstantoupoulou et al., 1992; Tavares, 1996). No desenvolvimento de novos fármacos, as análises dos ensaios de genotoxicidade representam considerável peso, visto que a maioria das indústrias farmacêuticas delibera o processamento de um novo agente terapêutico com base também nos dados de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo* (Purves et al., 1995). 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 (Varanda, 2006).

*H. annuus* L. tem sido considerado uma importante fonte de óleo natural durante séculos e tem sido usado como um medicamento preventivo contra a diurese e diarreia (Lewi, Hopp e Escandon, 2006), no alívio dos sintomas asmáticos (Heo et al., 2008), efeitos de proteção gástrica (Cardoso et al., 2004; Ricardo et al., 2007), propriedades cicatrizantes (Rodrigues et al., 2004), ação anti-inflamatória (Akihisa et al., 1996; Plohmman et al., 1997; Zamora et al., 2006) e antimicrobiana (Cardoso et al., 2004; Menéndez et al., 2002; Mitscherg et al., 1983; Rodrigues et al., 2004). Entretanto, investigações visando o conhecimento dos efeitos genotóxicos e mutagênicos de *H. annuus* L. foram alvos de poucas pesquisas (Antonia, Zhou e Zhu, 1998; Indart et al., 2007; Rojas-Molina et al., 2005).

Objetivando investigar o potencial genotóxico do óleo de sementes de *H. annuus* L. através do teste de Ames um estudo observou que o óleo de girassol não é genotóxico, conforme indicado por mutações em *frameshift* e substituições de pares de bases independentemente da dose de tratamento, mas mostra toxicidade dependente da dose. Ainda neste estudo foi observado propriedades oxidativas consistentes com os requisitos das normas nacionais e internacionais, porém devido a sua composição também pode indicar propriedades fitoterapêuticas (Mello Silva Oliveira et al., 2016).

Estudo genotóxico do azeite de girassol e azeite de girassol ozonizado (dose limite de 2 g.kg<sup>-1</sup>.d<sup>-1</sup> baseando-se na evidência de toxicidade dos estudos subcrônicos por via intragástrica do produto) foi feito usando o ensaio do micronúcleo em medula óssea de camundongos (linhagem Cenp: NMRI de ambos os gêneros) (Montero et al., 1998). Neste estudo, os tratamentos com o óleo de girassol não provocaram danos citotóxicos nas linhagens eritrocitárias estudadas, conforme relatado nas análises de relação PCE/NCE (eritrócito policromático/ eritrócito normocromático), os quais não corroboram com achados a partir dos óleos farmacêutico e industrializado (Boriollo et al., 2014). Contudo, esta pesquisa mantém a hipótese de

que nenhum efeito clastogênico ocorre na medula óssea dos animais tratados com o óleo de girassol sob as condições experimentais (Montero et al., 1998).

Outros estudos têm investigado a adequação de diferentes óleos vegetais para a dieta humana, reportando sobre reduções na genotoxicidade e/ou potencialização do câncer pelo óleo de girassol (Cognault et al., 2000) bem como pelo óleo de gergelim (Salerno e Smith, 1991), óleo de perilla e palma (Nakayama et al., 1993), óleos de oliva, amendoim, milho e soja (La Vecchia et al., 1995), óleo de semente de linho (Rao, Ney e Herbert, 2000), e óleo de coco (Burns, Luttenegger e Spector, 1978), entre outros. Os ácidos graxos, principal componente dos óleos vegetais, também tem sido estudados em relação ao seu possível papel na modulação da genotoxicidade e carcinogenicidade. A atividade genotóxica de óleos vegetais [óleos de sementes de girassol, gergelim, germe de trigo, linho, soja e ambos óleos de oliva extra-virgem de primeira classe e baixo grau (refinado)] consumidos por humanos foram também testados pelo teste de recombinação e mutação somática de *Drosophila* (*Drosophila melanogaster* SMART assay) (Rojas-Molina et al., 2005).

Os efeitos citotóxicos e clastogênicos do óleo de girassol aquecido foram estudados respectivamente em linfócitos, hepatócitos (HepG2) e em células endoteliais da veia umbilical humana (*human umbilical vein endothelial cells*- HUVEC) (Indart et al., 2007). Em linfócitos incubados com extrato aquoso de óleo de girassol aquecido contendo 0,075 ou 0,15  $\mu\text{M}$  de substâncias que reagem com tiobarbitúrico (esse extrato teve um alto conteúdo de aldeídos polares), a taxa de quebras cromossômicas foi de 18,4% e 23,1%, comparado com 8,7% e 6,6%, ou 8,1% e 9,2%, respectivamente em linfócitos incubados com o mesmo volume de um extrato aquoso de óleo não-aquecido ou água destilada. Em células HepG2 ou HUVEC, as propriedades citotóxicas do óleo de girassol aquecido foram dose dependentes, iniciando a citotoxicidade em concentrações tão baixa quanto 0,25  $\mu\text{M}$ . Em contrapartida, o mesmo volume do óleo não-aquecido ou da água destilada foi não-tóxico para essas células. Os resultados obtidos mostraram que um extrato aquoso obtido a partir do óleo aquecido é clastogênico e, em altas doses, citotóxico. Esses dados sugeriram que o extrato aquoso, obtido de óleos culinários submetidos ao estresse térmico, com um alto conteúdo de aldeídos é clastogênico e citotóxico. Especula-se que a ingestão de grandes quantidades desses produtos pode ser também relevante à saúde humana, especialmente naquelas doenças secundárias às quebras cromossômicas tais como determinadas malformações congênitas e certos tipos de cânceres.

Boriollo et al. (2014) avaliaram a tintura de sementes de girassol (THALS) além de outras duas diferentes fontes de seu óleo (POHALS e FOHALS), em que comprovaram a inexistência de genotoxicidade da THALS, do POHALS e do FOHALS, independente da dose, tempo (exceto ao FOHALS o qual demonstrou um aumento na proporção de MNPCs em 48h) e do gênero (exceto ao POHALS ou FOHALS os quais demonstraram um aumento na proporção de MNPCs ao gênero masculino ou gênero feminino, respectivamente). Relataram ainda, a elevada genotoxicidade do DXR (*doxorubicin hydrochloride*) a partir de uma dosagem acima daquela administrada em humanos, em comparação àquela genotoxicidade do controle positivo NEU (N-Nitroso-N-ethylurea) usado no ensaio do micronúcleo, independentemente do tempo e do gênero do animal.

O DXR forma um complexo estável com o ferro férrico, o qual reage com o oxigênio, formando ânions de superóxido, peróxido de hidrogênio e radicais hidroxilas. DXR é conhecida por causar quebras de DNA dupla fita, rearranjos cromossômicos e eventos mutacionais, e é um potente carcinógeno (Zweier, 1984). DXR tem sido reportado para induzir a formação de MN, cromatídeo e aberrações cromossômicas: quebras

de DNA fita simples e dupla *in vitro* e *in vivo* (Al-Harbi, 1993; Al-Shabanah, 1993; Bean, Armstrong e Galloway, 1992; Delvaeye et al., 1993; Dhawan et al., 2003; Jagetia e Aruna, 2000; Jagetia e Nayak, 1996; Jagetia e Nayak, 2000; Shan, Lincoff e Young, 1996). A principal toxicidade aguda induzida pelo DXR é a supressão da medula óssea, e a utilidade clínica em longo prazo é limitada por uma cardiotoxicidade crônica irreversível dependente de dose cumulativa, que se manifesta como insuficiência cardíaca congestiva ou cardiomiopatia (Van Acker et al., 1995; Van Acker et al., 2000).

Portanto, é essencial rastrear novos agentes farmacológicos que podem proteger as células normais contra a toxicidade cumulativa induzida pelo DXR. As plantas, em virtude de sua ampla utilidade em medicina tradicional, têm atraído a atenção de pesquisadores em todo o mundo. As plantas contêm muitos compostos, e são prováveis que essas possam proporcionar melhores efeitos protetores do que uma única molécula (Vidhya e Devraj, 1999). A presença de muitas moléculas em plantas pode ter a vantagem, como algumas delas podem neutralizar a toxicidade de outras, e como um resultado, o efeito líquido pode ser benéfico para o propósito terapêutico. O efeito de várias concentrações (200, 250, 300, 350 e 400 mg/kg de massa corpórea) de *Aegle marmelos* Linné, sobre os efeitos genotóxicos induzidos por DXR na medula óssea de camundongos foi estudado (Venkatesh et al., 2007). O tratamento de camundongos com diferentes concentrações de DXR (5, 10, ou 15 mg.kg<sup>-1</sup> de massa corpórea) resultou em uma elevação dependente de dose na frequência de MNPCE (Micronucleated polychromatic erythrocytes) bem como NCE (normochromatic erythrocytes) na medula óssea, e foi acompanhado por um declínio dependente de dose do DXR na relação PCE/NCE (polychromatic erythrocytes/ normochromatic erythrocytes). O tratamento oral de camundongos com *Aegle marmelos*, uma vez ao dia durante cinco dias consecutivos antes do tratamento do DXR, significativamente reduziu a frequência de micronúcleos induzidos pelo DXR acompanhado por uma significativa elevação na relação PCE/NCE em todos os momentos de pontuação. Esse efeito quimioprotetor observado pode ser devido à soma total de interações entre diferentes ingredientes dessa mistura complexa. O grau de proteção dependeria da interação de componentes isoladamente ou em conjunto com o agente genotóxico. Os mecanismos de ação plausíveis de *Aegle marmelos* na proteção contra o insulto genômico induzido por DXR foram a eliminação de O<sub>2</sub><sup>\*</sup> e <sup>\*</sup>OH e outros radicais livres, aumento da capacidade antioxidante, restauração da atividade de topoisomerase II e a inibição da formação do complexo ferro-DXR (Venkatesh et al., 2007). Outro estudo foi realizado para avaliar o potencial genotóxico do extrato hidro alcóolico da folha de *Copaifera lansdorffii* Desf. Linné, 1762, e sua influência sobre a genotoxicidade induzida pelo agente quimioterapêutico DXR usando o ensaio do micronúcleo em sangue periférico de camundongos *Swiss*. Tais resultados demonstraram que *C. lansdorffii* Desf. não foi genotóxico e, ainda, em animais tratados com *C. lansdorffii* Desf. e DXR, o número de micronúcleos foi significativamente reduzido quando comparado aos animais que receberam apenas DXR. A atividade antioxidante putativa de um ou mais compostos ativos de *C. lansdorffii* Desf. entre eles dois principais flavonoides heterosídeos (quercitrina e afzelina), podem explicar o efeito dessa planta sobre a genotoxicidade de DXR (Alves et al., 2012).

Boriollo et al. (2014) constatou a presença de efeitos anti-genotóxicos da THALS (tintura da semente de *H. annuus* L.) quando associado ao tratamento quimioterápico do DXR, sugerindo um potencial mecanismo ligeiramente protetor sobre os efeitos genotóxicos induzidos pelo DXR, este fato pode ser explicado pela existência de toxicidade da THALS apenas na sua concentração máxima. A relação PCE/NCE frente ao tratamento com THALS revelou diferenças entre as menores e maiores concentrações testadas, os quais sugerem toxicidade sistêmica moderada dose-dependente. Já a relação PCE/NCE observada no tratamento

com o POHALS (óleo da semente de *H. annuus* L.) revelou diferenças entre a maior e as demais concentrações testadas sugerindo uma leve-moderada toxicidade sistêmica do POHALS. A associação do POHALS e DXR não evidenciou uma relação PCE/NCE, sugerindo uma proteção nula contra os efeitos tóxicos induzidos por DXR. A relação PCE/NCE do FOHALS (óleo da semente de *H. annuus* L.) revelou diferenças entre as menores e maiores concentrações testadas, apontando para a toxicidade sistêmica do FOHALS (principalmente a partir de 500 mg.Kg<sup>-1</sup>). Já a associação do FOHALS e DXR não evidenciou uma relação PCE/NCE sugerindo mais uma vez ausência de proteção contra os efeitos tóxicos induzidos pela DXR.

A relação PCE/NCE é um indicador da aceleração ou inibição de eritropoiese. Essa relação tem sido reportada para variar com o tempo de pontuação, e o declínio contínuo na relação PCE/NCE pode ser devido à inibição da divisão celular, morte de eritroblastos, remoção de células danificadas e/ou diluição do conjunto de células existentes com células recentemente formadas (Venkatesh et al., 2007). Vários mecanismos podem ter sido responsáveis pela citotoxicidade da DXR e a indução de micronúcleos (Gewirtz, 1999), incluindo a intercalação de DXR no DNA celular (Kiyomiya, Matsuo e Kurebe, 2001; Painter, 1978), estabilização do complexo DNA-topoisomerase II (Guano et al., 1999; Pommier et al., 1985), toxicidade mediada por radicais livres causado pela ciclagem redox do radical semiquinona (Bachur et al., 1979) ou formação de espécies de oxigênio reativo pelo complexo ferro-DXR (Eliot, Gianni e Myers, 1984; Konorev, Kennedy e Kalyanaraman, 1999; Myers, 1998). Por outro lado, outros agentes químicos tais como o captopril e a desferrioxamina (Al-Harbi, 1993; Al-Shabanah, 1993),  $\beta$ -caroteno e vitaminas A, C e E (Costa e Nepomuceno, 2006; Gulkac et al., 2004; Lu et al., 1996), tiol N-acetilcisteína, probucol, lovastatina e flavonoides hidrofílicos, tais como rutina e luteolina (D'agostini et al., 1998; Al-Gharably, 1996; Bardeleben et al., 2002; Sadzuka et al., 1997) têm sido reportados para reduzir os micronúcleos/genotoxicidade/toxicidade induzidos por DXR em camundongos. Ainda, os defensores da medicina herbal sempre afirmam que as misturas são melhores do que as substâncias químicas puras, porque dezenas de compostos biologicamente ativos em plantas trabalham juntos para produzir um efeito maior do que qualquer outra substância química por si mesma (Mackenzie, 2001).

Os estudos mencionados previamente também denotam a existência de uma composição diversificada de princípios ativos de *H. annuus* L. e os dados fornecidos até o presente momento reforçam a necessidade de outros ensaios biológicos objetivando novas descobertas e aplicações terapêuticas dessa planta. Concomitantemente, pesquisas envolvendo a genotoxicidade de extratos e óleos de *H. annuus* L. devem ser conduzidas [e.g., teste de mutagenicidade com *Salmonella typhimurium* (teste de Ames) como indicador de carcinogenicidade em potencial para mamíferos, teste de mutação gênica em células de mamíferos (*mouse lymphoma assay*), testes citogenéticos *in vitro* e aneuploidia, teste do micronúcleo em células do micronúcleo *in vitro*, hibridação *in situ* fluorescente (FISH) e sua aplicação à mutagênese, teste do cometa para a detecção de dano no DNA e reparo em células individualizadas, genômica funcional e proteômica em mutagênese (cDNA arrays, microarrays analyses), entre outros], a fim de caracterizar os seus potenciais efeitos e mecanismos de ação genotóxicos e anti-genotóxicos e, principalmente, para o estabelecimento de limites ao consumo humano, de potenciais riscos à saúde humana ou, até mesmo, para implementação racional de estratégias quimiopreventivas.

## Agradecimentos

Os autores agradecem o suporte financeiro garantido pela Rede Mineira de Ensaio Toxicológicos e Farmacológicos de Produtos Terapêuticos (REDE MINEIRA TOXIFAR – 2012), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG).

## Referências

Akihisa T, Yasukawa K, Oinuma H, Kasahara Y, et al. Triterpene alcohols from the flowers of Compositae and their anti-inflammatory effects. **Phytochemistry**, 43(6):1255–1260, 1996. [[CrossRef](#)]

Al-Gharably NM. Effect of probucol on the cytological and biochemical changes induced by adriamycin in *Swiss albino* mice. **Research Communications in Molecular Pathology and Pharmacology**, 94(3): 289–303, 1996. [[PubMed](#)]

Al-Harbi MM. Effect of captopril on the cytological and biochemical changes induced by adriamycin. **Food and Chemical Toxicology**, 31(3): 209–212, 1993. [[CrossRef](#)]

Al-Shabanah OA. Inhibition of adriamycin-induced micronuclei by desferrioxamine in *Swiss albino* mice. **Mutation Research**, 301(2):107–111, 1993. [[CrossRef](#)]

Alves JM, Munari CC, Monteiro Neto MAB, Furtado RA, Senedese JM, Bastos JK, Tavares DC. *In vivo* protective effect of *Copaifera langsdorffii* hydroalcoholic extract on micronuclei induction by doxorubicin. **Journal of Applied Toxicology**, 33(8):854–60, 2012.

Ames BN. Dietary carcinogens and anticarcinogens: oxygen radicals and degenerative diseases. **Science**, 221(4617):1256–1264, 1983. [[CrossRef](#)]

Antonia RA, Zhou T, Zhu Y. Three-component vorticity measurements in a turbulent grid flow. **Journal of Fluid Mechanics**, 374: 29–57, 1998. [[CrossRef](#)]

Arora S, Brits E, Kaur S, Kaur K, Sohi RS, et al. Evaluation of genotoxicity of medicinal plant extracts by the comet and Vitotox (R) tests. **Journal of Environment Pathology, Toxicology and Oncology**, 24(3):193–200, 2005. [[PubMed](#)]

Aziz FM, Darweesh MJ, Rahi FA, Saeed R. *In vivo* and *in vitro* Studies of a Polar Extract of *Helianthus annuus* (Sunflower) Seeds in Treatment of Napkin Dermatitis. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**, 24(2):1–3, 2014. [[Link](#)] ISSN: 0976-044x

Bachur NR, Gordon SL, Gee MV, Kon H. NADPH cytochrome P-450 reductase activation of quinone anticancer agents to free radicals. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 76(2): 954–957, 1979. [[Link](#)]

Bardeleben RV, Dunkern T, Kaina B, Fritz G. The HMG-CoA reductase inhibitor lovastatin protects cells from the antineoplastic drugs doxorubicin and etoposide. **International Journal of Molecular Medicine**, 10(4):473–479, 2002. [[PubMed](#)]

Bean CL, Armstrong MJ, Galloway SM. Effect of sampling time on chromosome aberration yield for 7 chemicals in Chinese hamster ovary cells. **Mutation Research**, 265(1):31–44, 1992. [[CrossRef](#)]

Bermudez JAZ. Indústria farmacêutica, estado e sociedade. In: Simões CMO. et al. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. Porto Alegre: UFRS, 2002. p.15.

Bierenbaum ML, Dunn J, Fleischman A, Arnold J. Possible toxic waste factor in coronary heart disease. **Lancet**, 1(7914): 1008–1010, 1975. [[CrossRef](#)]

Boriollo MFG, Souza LS, Resende MR, Silva TA, et al. Nongenotoxic effects and a reduction of the DXR-induced genotoxic effects of *Helianthus annuus* Linné (sunflower) seeds revealed by micronucleus assays in mouse bone marrow. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, 14:121, 2014. [[CrossRef](#)]

Burns CP, Luttenegger DG, Spector AA. Effect of dietary fat saturation on survival of mice with L1210 Leukemia. **Journal of the National Cancer Institute**, 61(2): 513–515, 1978. [[CrossRef](#)]

Calixto JB. Biodiversidade como fonte de medicamentos. **Revista da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência**, v.55, n.3, p.37–39, 2003. [[Link](#)] ISSN 2317-6660

Cardoso CC, et al. Olio di girasole ozonizzato associate ad acido  $\alpha$ -lipoico e a lattobacilli: studiopre-clinico dell'azione antiulcerosa, antinfiammatoria e antibatterica. **Farmaci**, 28(4): 97–110, 2004.

Coelho CSI, Gama JAN, Oliveira Júnior LAT, Silva BSF, et al. Use of extracts of sunflower-seed oil (*Helianthus annuus* L.) for the treatment of cutaneous injuries in equine metatarsus: a case report. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, 14(1):125–129, 2012. [[CrossRef](#)] ISSN 1516-0572

Cognault S, Jourdan ML, Germain E, Pitavy R, Morel E, Durand G, Bougnoux P, Lhuillery C. Effect of an m-linolenic acid-rich diet on rat mammary tumour growth depends on the dietary oxidative status. **Nutrition and Cancer**, 36(1):33–41, 2000. [[CrossRef](#)]

Committee on Diet, Nutrition and Cancer. National Research Council. *Diet, Nutrition and Cancer*. Washington DC: National Academy Press, 1982. [[PubMed](#)]

Costa WF, Nepomuceno JC. Protective effects of a mixture of antioxidant vitamins and minerals on the genotoxicity of doxorubicin in somatic cells of *Drosophila melanogaster*. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, 47(1):18–24, 2006. [[CrossRef](#)]

Cowan JC. Key factors and recent advances in the flavor stability of soybean oil. **Journal of the American Oil Chemists' Society**, 43(7): 300 A, 302 A, 318 A, 320, 1966. [[PubMed](#)]

D'agostini F, Bagnasco M, Giunciuglio D, Albin A, Flora S. Inhibition by oral N-acetylcysteine of doxorubicin-induced clastogenicity and alopecia, and prevention of primary tumors and lung micrometastases in mice. **International Journal of Oncology**, 3(2): 217–224, 1998. [[PubMed](#)]

Delvaeye M, Verovski V, Neve W, Storme G. DNA breakage, cytotoxicity, drug accumulation and retention in two human ovarian tumor cell lines AZ224 and AZ364 treated with adriamycin, modulated by verapamil. **Anticancer Research**, 13(5): 1533–1538, 1993. [[PubMed](#)]

Dhawan A, Kayani MA, Parry JM, Parry E, Anderson D. Aneugenic and clastogenic effects of doxorubicin in human lymphocytes. **Mutagenesis**, 18(6) : 487–490, 2003. [[CrossRef](#)]

Dupont HL, Sullivan P, Evans DG, Pickering LK. Et al. Prevention of traveler's diarrhea (*emporiatric enteritis*). Prophylactic administration of subsalicylate bismuth. **Journal of the American Medical Association**, 243 (3): 237–241, 1980. [[PubMed](#)]

Düsterhöft EM, Posthumus MA, Voragen AGJ. Non-starch polysaccharides from sunflower (*Helianthus annuus*) meal and palm-kernel (*Elaeis guineensis*) meal — investigation of the structure of major polysaccharides. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, 59(2):151–160, 1992. [[CrossRef](#)]

Elgorashi EE, Taylor JL, Maes A, Van Staden J, Kimpe N, Verschaeve L. Screening of medicinal plants used in South African traditional medicine for genotoxic effects. **Toxicology Letters**, 143(2):195–207, 2003. [[PubMed](#)]

Eliot H, Gianni L, Myers C. Oxidative destruction of DNA by the adriamycin–iron complex. **Biochemistry**, 23(5):928–936, 1984. [[CrossRef](#)]

Erbas S, Baydar H. Defoliation effects on sunflower (*Helianthus annuus* L.) seed yield and oil quality. **Turk Journal of Biology**, 31:115–118, 2007. [[Link](#)]

Falcão HS, Lima IO, Santos VL, Dantas HF, et al. Review of the plants with anti-inflammatory activity studied in Brazil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, 15(4): 381–391, 2005. [[CrossRef](#)] ISSN 1981-528x

Farnsworth NR, Akerele O, Bingel AS, Soejarto DD, Guo Z. Medicinal plants in therapy. **Bull World Health Organization**, 63(6):965–981, 1985. [[PubMed](#)]

Garcia ES. Fitoterápicos. In: Simões CMO. et al. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. Porto Alegre: UFRS, 2002. p.15.

Gewirtz DAA critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin. **Biochemical Pharmacology**, 57(7): 727–741, 1999. [[CrossRef](#)]

Guano F, Pourquier P, Tinelli S, Binaschi M, Bigioni M, Animati F, et al. Topoisomerase poisoning activity of novel disaccharide anthracyclines. **Molecular Pharmacology**, 56(1):77–84, 1999. [[PubMed](#)]

Gulkac MD, Akpinar G, Ustün H, Özön Kanli A. Effects of vitamin A on doxorubicin–induced chromosomal aberrations in bone marrow cells of rats. **Mutagenesis**, 19(3): 231–236, 2004. [[PubMed](#)]

Heiser CB. Sunflowers: *Helianthus* (Compositae–Heliantheae). In: Simmonds NW. **Evolution of Crop Plants**. London: Longmans Green, p.36–38, 1976.

Hems G. The contributions of diet and childbearing to breast–cancer rates. **British Journal of Cancer**, 37(6): 974, 1978. [[Link](#)]

Heo JC, Woo SU, Kweon MA, Park JY, et al. Aqueous extract of the *Helianthus annuus* seed alleviates asthmatic symptoms *in vivo*. **International Journal of Molecular Medicine**, 21(1): 57–61, 2008. [[PubMed](#)]

Hostettmann K, Marston A. Twenty years of research into medicinal plants: Results and perspectives. **Phytochemistry Reviews**, v.1, p.275–285, 2002. [[Link](#)]

Ibrahim TA, Ajongbolo KF, Aladekoyi G. Phytochemical screening and antimicrobial activity of crude extracts of *Basella alba* and *Helianthus annuus* selected food pathogens. **Journal of Microbiology and Biotechnology**, 3(2): 27–31, 2014. [[Link](#)] ISSN 2320-3528

Indart A, Viana M, Clapés S, Izquierdo L, Bonet B. Clastogenic and cytotoxic effects of lipid peroxidation products generated in culinary oils submitted to thermal stress. **Food and Chemical Toxicology**, 45(10):1963–1967, 2007. [[CrossRef](#)]

Itoh T, Tamura T, Matsumoto T. Sterol Composition of 19 vegetable oils. **Journal of the American Oil Chemists' Society**, 50 (4): 122–125, 1973. [[PubMed](#)]

Jagetia GC, Aruna R. Correlation between cell survival and micronuclei–induction in HeLa cells treated with adriamycin after exposure to various doses of gamma–radiation. **Toxicology Letters**, 115(3): 183–193, 2000. [[PubMed](#)]

Jagetia GC, Nayak V. Effect of doxorubicin on cell survival and micronuclei formation in HeLa cells exposed to different doses of gamma–radiation. **Strahlentherapie und Onkologie**, 176(9): 422–428, 2000. [[PubMed](#)]

Jagetia GC, Nayak V. Micronuclei–induction and its correlation to cell survival in HeLa cells treated with different doses of adriamycin. **Cancer Letters**, 110(1–2):123–128, 1996. [[CrossRef](#)]

Javed K. Quantification of alkaloids, phenols and flavonoids in sunflower (*Helianthus annuus* L.). **African Journal of Biotechnology**, 10(16): 3149–3151, 2011.

Kaizer L, Rohan TE, Wolk A, Maehle-Schmidt M, Magnusson C. Fish consumption and breast cancer risk. An ecological study. **Nutrition and Cancer**, 12(1): 61–68, 1989. [[CrossRef](#)]

Kaur S, Michael H, Arora S, Härkönen PL, Kumar S. The *in vitro* cytotoxic and apoptotic activity of Triphala–an Indian herbal drug. **Journal of Ethnopharmacology**, 97(1):15–20, 2005. [[CrossRef](#)]

Kiyomiya K, Matsuo S, Kurebe M. Differences in intracellular sites of action of adriamycin in neoplastic and normal differentiated cells. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, 47(1): 51–56, 2001. [[PubMed](#)]

Konorev EA, Kennedy MC, Kalyanaraman B. Cell–permeable superoxide dismutase and glutathione peroxidase mimetics afford superior protection against doxorubicin–induced cardiotoxicity: the role of reactive oxygen and nitrogen intermediates. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, 368(2):421–428, 1999. [[CrossRef](#)]

Konstantoupoulou I, Vassilopoulou L, Mavragani-Tsipidou P, 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**, 48(6):616–619, 1992. [[PubMed](#)]

La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Decarli A, Giacosa A, Lipworth L. Olive oil, other dietary fats, and the risk of breast cancer (Italy). **Cancer Cause and Control**, 6(6):545–550, 1995. [[PubMed](#)]

Lewi DM, Hopp HE, Escandon AS. Sunflower (*Helianthus annuus* L.). **Methods in molecular biology**, 343: 291–297, 2006. [[CrossRef](#)]

Liang Q. et al. Florets of sunflower (*Helianthus annuus* L.): Potential new sources of dietary fiber and phenolic acids. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 61, 14:3435–3442, 2013. [[CrossRef](#)]

Lu HZ. Effects of beta-carotene on doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. **Zhongguo Yao Li Xue Bao**, 17(4):317–320, 1996. [[PubMed](#)]

Lusas EW. Sunflower seed protein. In: Altschul AM, Wilcke HL. **New Protein Foods**. Academic Press, p.393–433, 1985.

Macías FA. et al. Helikauranoside A, a new bioactive diterpene. **Journal of Chemical Ecology**, 34(1): 65–69, 2008. [[Link](#)]

Maciel MAM, Pinto AC, Veiga Jr VF. Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. **Química Nova**, v.23, n. 3, p.429-438, 2002. [[CrossRef](#)]

Mackenzie D. Swallow it whole. **New Sci**, 2292: 38–40, 2001.

Mckeown-Eyssen GE, Bright-See E. Dietary factors in colon cancer: international relationships. **Nutrition and Cancer**, 6(3):160–170, 1984. [[PubMed](#)]

Mello Silva Oliveira N. et al. *In vitro* mutagenicity assay (Ames test) and phytochemical characterization of seeds oil of *Helianthus annuus* Linn (sunflower). **Toxicology Reports**, 3: 733–739, 2016. [[CrossRef](#)]

Menéndez S, Falcón L, Simón DR, Landa N. Efficacy of ozonised sunflower oil in the treatment of *Tinea pedis*. **Mycoses**, 45(8): 329–332, 2002. [[PubMed](#)]

Meydani SN, Lichtenstein AH, White PJ, Goodnight SH, Elson CE, Woods M et al. Food use and health effects of soybean and sunflower oils. **Journal of the American College of Nutrition**, v10(5): 406–428, 1991. [[PubMed](#)]

Miguel MD, Miguel OG. **Desenvolvimento de Fitoterápicos**. São Paulo: Probe Editorial, 1999.

Mitscherg LA, Rao GS, Veysoglu T, Drake S, Haas T. Isolation and identification of trachyloban-19-oic and (-)-kaur-16-en-19-oic acids as antimicrobial agents from the prairie sunflower, *Helianthus Annuus*. **Journal of Natural Products**, 46(5): 745–746, 1983. [[CrossRef](#)]

Montero ACR, Yousy GC, Zullyt Z R, Gladys FL, Jesús MM. Evaluación genotóxica del OLEOZON mediante los ensayos de micronúcleos en medula ósea y sangre periférica de ratón. *Revista CENIC: Ciencias Biológicas*, 299(3): 200–202, 1998. ISSN 0258-6002 [\[Link\]](#)

Myers C. The role of iron in doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Seminars in Oncology*, 25(4):10–14, 1998. [\[PubMed\]](#)

Nakayama M, Ju HR, Sugano M, Hirose N, et al. Effect of dietary fat and cholesterol on dimethylbenz[a]–anthracene-induced mammary tumorigenesis in Sprague–Dawley rats. *Anticancer Research*, 13(3): 691–698, 1993. [\[PubMed\]](#)

Ortonne JP, Clevy JP. Physiology of cutaneous cicatrization. *La Revue du Praticien*, 44(13):1733-1737, 1994.

Painter RB. Inhibition of DNA replicon initiation by 4–nitroquinoline 1–oxide, adriamycin, and ethyleneimine. *Cancer Research*, 38(12, p.4445–4449, 1978.

Plohmann B, Bader G, Hiller K, Franz G. Immunomodulator and antitumoral effects of triterpenoid saponins. *Die Pharmazie*, 52(12):953–597, 1997. [\[PubMed\]](#)

Pommier Y, Schwartz RE, Zwelling LA, Kohn KW. Effects of DNA intercalating agents on topoisomerase II induced DNA strand cleavage in isolated mammalian cell nuclei. *Biochemistry Including Biophysical Chemistry and Molecular Biology*, 24(23): 6406–6410, 1985. [\[CrossRef\]](#)

Purves D. et al. Genotoxicity testing: current practices and strategies used by the pharmaceutical industry. *Mutagenesis*, 10(4):297–312, 1995. [\[CrossRef\]](#)

Rashid U, Anwar F, Arif M. Optimization of Base Catalytic Methanolysis of Sunflower (*Helianthus annuus*). *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 48:1719–1726, 2009. [\[CrossRef\]](#)

Rao GN, Ney E, Herbert RA. Effect of melatonin and linolenic acid on mammary cancer in transgenic mice with c–neu breast cancer oncogen. *Breast Cancer Research*, 64(3): 287–296, 2000. [\[Link\]](#)

Rao YK. et al. Total synthesis of heliannone A and (R,S)-heliannone B, two bioactive flavonoids from *Helianthus annuus* cultivars. *Journal of Natural Products*, 64(3): 368–369, 2001.

Reeve VE, Bosnic M, Boehm–Wilcox C. Dependence of photocarcinogenesis and photoimmunosuppression in the hairless mouse on dietary polyunsaturated fat. *Cancer Letters*, 108(2): 271–279, 1996. [\[PubMed\]](#)

Ricardo GA, Zullyt ZR, Yilian L, et al. Efecto del OLEOZON® frente a lesiones gástricas inducidas por indometacina en ratas (Effect of OLEOZON® on gastric lesions induced by indomethacin in rats). *Revista Electrónica de Veterinaria*, 8(9):1–6, 2007. [\[Link\]](#)

Rodrigues KL, Cardoso CC, Caputo LR, Carvalho JC, Fiorini JE, et al. Cicatrizing and antimicrobial properties of an ozonised oil from sunflower seeds. *Inflammopharmacology*, 12(3): 261–270, 2004. [\[PubMed\]](#)

Rojas–Molina M, Campos–Sánchez J, Analla M, Muñoz–Serrano A, Alonso–Moraga A. Genotoxicity of vegetable cooking oils in the *Drosophila* wing spot test. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, 45(1): 90–95, 2005. [[CrossRef](#)]

Sadzuka Y, Sugiyama T, Shimoi K, Kinae N, Hirota S. Protective effect of flavonoids on doxorubicin–induced cardiotoxicity. **Toxicology Letters**, 92(1):1–7, 1997. [[CrossRef](#)]

Saini S, Sharma S. Antidiabetic effect of *Helianthus annuus* L., seeds ethanolic extract in streptozotocin–nicotinamide induced type 2 diabetes mellitus. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, 5(2): 382–387, 2013. [[Link](#)] ISSN: 0975-1471

Salerno JW, Smith DE. The use of sesameoil and other vegetable oils in theinhibition of human colon cancer growth *in vitro*. **Anticancer Research**, 11(1): 209–215, 1991. [[PubMed](#)]

Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline–induced cardiotoxicity. **Annals of Internal Medicine**, 125(1): 47–58, 1996.

Shepherd G. Conhecimento de diversidade de plantas terrestres do Brasil. In: LEWINSOHN, T. M.; PRADO, P. I. **Biodiversidade brasileira**. Síntese do estado atual do conhecimento. São Paulo: Contexto, 2002.

Tavares W. **Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos**. In: Introdução ao estudo dos antimicrobianos. Rio de Janeiro: Atheneu, 1996.

Trost VW. Characterization of com oil, soybean oil and sunflower oil nonpolar material. **Journal of the American Oil Chemists' Society**, 66: 325–333, 1989. [[CrossRef](#)]

Tuyns A J, Kaaks R, Haelterman M. Colorectal cancer and the consumption of foods: a case–control study in Belgium. **Nutrition and Cancer**, 11(3):189–204, 1988. [[PubMed](#)]

Van Acker FAA, Van Acker SA, Kramer K, Haenen GR, et al. 7–Monohydroxyethylrutoside protects against chronic doxorubicin–induced cardiotoxicity when administered only once per week. **Clinical Cancer Research**, 6(4):1337–1341, 2000. ISSN 1557 3265 [[PubMed](#)]

Van Acker SA. et al. Monohydroxyethylrutoside as protector against chronic doxorubicin-induced cardiotoxicity. **British Journal of Pharmacology**, 115(7): 1260–1264, 1995. ISSN 14765381

Varanda E. Atividade mutagênica de plantas medicinais. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, 27(1):1–7, 2006. ISSN 1808-4532 [[Link](#)]

Vasconcelos E. The usefulness of topical application on of essential fatty acids to prevent pressure ulcers. **Ostomy/Wound Management**, 43(5): 48–52, 1997. [[PubMed](#)]

Venkatesh P, Shantala B, Jagetia GC, Rao KK, Baliga MS. Modulation of Doxorubicin–Induced Genotoxicity by *Aegle marmelos* in Mouse Bone Marrow: A Micronucleus Study. **Integrative Cancer Therapies**, 6(1): 42–53, 2007. [[CrossRef](#)]

Verreault R, Brisson J, Deschênes L, Naud F, Meyer F, Bélanger L. Dietary fat in relation to prognostic indicators in breast cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, 80(11): 819–825, 1988. [[PubMed](#)]

Vidhya N, Devraj SN. Antioxidant effect of eugenol in rat intestine. **Indian Journal of Experimental Biology**, 37(12):1192–1195, 1999. [[PubMed](#)]

Warner KA, Mounts TL, List GVR. Effects of added tocopherols on the flavor stability of purified vegetable oils. **Inform**, 1:326, 1990.

Zamora ZR, Idavoy DT, Suárez MB, Hernández D, Rosales FH. OLEOZON® oral tratamento efectivo en la giardiasis experimental. **Revista CENIC: Ciências Biológicas**, 37: 39–42, 2006. ISSN 2221-2450

Zanoschi C, Ciobanu C, Verbuță A, Frîncu D. The efficiency of some natural drugs in the treatment of burns. **Revista Medico-Chirurgicala**, 95(1–2): 63–5, 1991.

Zweier JL. Reduction of O<sub>2</sub> by iron–adriamycin. **The Journal of Biological Chemistry**, 259(10): 6056–6058, 1984. [[PubMed](#)]

---

**Conflito de interesses:** O presente artigo não apresenta conflitos de interesse.

**Histórico do artigo:** Submissão: 29/06/2017 | Aceite: 21/11/2017 | Publicação: 09/01/2018

**Como citar este artigo:** Boriollo MFG, Silva TA, Silva JJ, Netto MFR, Höfling JF, Chavasco JK. Genotoxicidade de *Helianthus annuus* Linné, 1753 (Asteraceae): novas perspectivas e tendências. **Revista Fitos**. Rio de Janeiro. 2017. v.11, n.2. p. 173-188. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/537>>. Acesso em: 11 maio 2017.

**Licença CC BY 4.0:** Você está livre para copiar e redistribuir o material em qualquer meio; adaptar, transformar e construir sobre este material para qualquer finalidade, mesmo comercialmente, desde que respeitado o seguinte termo: dar crédito apropriado e indicar se alterações foram feitas. Você não pode atribuir termos legais ou medidas tecnológicas que restrinjam outros autores de realizar aquilo que esta licença permite.

---