

**-UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ
COORDENAÇÃO DO CURSO DE LICENCIATURA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
CURSO SUPERIOR DE LICENCIATURA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

TAIANE NOGUEIRA ALMEIDA

**ESTUDOS DE CITOTOXICIDADE E GENOTOXICIDADE NO GÊNERO
Baccharis L.**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**SANTA HELENA
2021**

TAIANE NOGUEIRA ALMEIDA

**ESTUDOS DE CITOTOXICIDADE E GENOTOXICIDADE NO GÊNERO
Baccharis L.**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação, apresentado ao Curso Superior de Licenciatura em Ciências Biológicas, da Universidade Tecnológica Federal do Paraná – UTFPR, como requisito parcial para obtenção do título de Biólogo.

Orientadora: Prof. Dr^a. Vanessa Bueno da Silva

Co Orientadora: Prof. Dr^a. Rejane Barbosa de Oliveira

**SANTA HELENA
2021**

TERMO DE APROVAÇÃO

TAIANE NOGUEIRA ALMEIDA

ESTUDOS DE CITOTOXICIDADE E GENOTOXICIDADE NO GÊNERO *Baccharis* L.

Este trabalho de conclusão de curso foi apresentado no dia 19 de agosto de 2021, como requisito parcial para obtenção do título de Licenciado(a) em Ciências Biológicas, outorgado pela Universidade Tecnológica Federal do Paraná. A aluna Taiane Nogueira Almeida foi arguida pela Banca Examinadora composta pelos professores abaixo assinados. Após deliberação, a Banca Examinadora considerou o trabalho aprovado.

BANCA EXAMINADORA:

Jociani Ascari

Prof. Tit. Nome do Professor
UTFPR

Edicléia Aparecida Bonini

Prof. Tit. Nome do Professor
UTFPR

Vanessa Bueno da Silva

Prof. Tit. Nome do Professor
Orientador(a) - UTFPR

A Folha de Aprovação assinada encontra-se na Coordenação do Curso.

Dedico este trabalho aos meus pais (Maria Euziene e José Valdois) e irmã (Tatiane Almeida) que nunca deixaram de acreditar em mim e nunca mediram esforços para a realização dos meus objetivos.

AGRADECIMENTO(S)

À Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR) pela infraestrutura e oportunidades de realização deste trabalho.

À minha orientadora, Dr^a. Vanessa Bueno da Silva pelos conhecimentos, confiança, incentivo e amizade partilhados. Agradeço o privilégio ao longo desses anos de convivência.

À professora Dr^a. Rejane Barbosa de Oliveira pelos conhecimentos compartilhados ao longo desses anos.

À toda comunidade acadêmica UTFPR em especial aos funcionários pelo suporte. E a todos os docentes que contribuíram na minha formação, carrego um pouco de cada um comigo, agradeço o privilégio.

À minha família pelo amor, apoio e suporte. Em especial aos meus pais José Valdois e Maria Euziene e a minha irmã Tatiane Almeida por sempre confiarem, apoiarem e me incentivarem a nunca desistir dos meus objetivos, aos meus sobrinhos Klayver Almeida e Caio Almeida por me fazerem sentir ser a tia mais sortuda do mundo, às minhas tias Eurilene e Euzilene, pela amizade e suporte. Eu sou vocês.

Ao meu querido Leonardo Alves, pela confiança, incentivo e companheirismo ao longo desses anos.

Às minhas amigadas que me acolheram como uma família e proporcionaram momentos inesquecíveis em meio a tantos difíceis em nossas moradas, em especial à Geovanna Bertin e Jennifer Gomes pelo acolhimento e conversas, ao Guilherme Carvalho pelas risadas eternas, ao Daniel Reis pela companhia de sempre, à Nathália Januário pela partilha em viver o presente, ao Ruan Lisboa pela tranquilidade, Isabella Silva pelo alto astral, ao Gustavo Leichter pelo jeito único.

À Maíra de Lima e Bárbara Lopes pelo companheirismo nas pesquisas e de momentos memoráveis. Ao Murilo de Oliveira pelos conhecimentos partilhados. A todos que participaram da minha jornada contribuindo e me ajudando na minha formação profissional e pessoal. Desejo sucesso a cada um de vocês!

À Taiane do passado por não se deixar desistir!

RESUMO

NOGUEIRA ALMEIDA, Taiane. **Estudos de citotoxicidade e genotoxicidade no gênero *Baccharis* L.** 2021. 67 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Curso Superior de Licenciatura em Ciências Biológicas), Coordenação do Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas, Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Santa Helena, 2021.

As espécies do gênero *Baccharis* dispõem de vastos compostos com atividades biológicas. Devido ao amplo uso na medicina popular, é fundamental que estudos sejam ampliados em relação ao potencial tóxico de seus compostos. As informações coletadas nesta revisão integrativa buscam fornecer uma avaliação do aspecto geral sobre estudos genotóxicos e citotóxicos dos óleos essenciais, extratos, frações e compostos puros para este gênero, de forma a direcionar pesquisas futuras. As buscas de dados ocorreram com o uso de operadores booleanos (AND) para realizar a combinação dos termos nos bancos de PubMed, Web Of Science, Scopus, LILACS e SciELO. A investigação resultou em um total de 106 artigos totais, dos quais 41 são de 2015 até junho de 2021. Das 21 espécies do gênero *Baccharis* estudadas, destacam-se como as mais frequentes a *Baccharis dracunculifolia*, seguida pela *Baccharis trimera*. Dos produtos naturais, o extrato das espécies foram o mais pesquisado. Dentre os modelos estudados, as células normais de origem humana e/ou mamíferos e as células cancerosas foram os mais utilizados para efeitos de citotoxicidade, enquanto para estudos de genotoxicidade, os tipos de modelos se estenderam de células normais e células cancerosas às bactérias e sementes de *Allium cepa*. Os trabalhos se concentram em investigar as respostas citotóxicas e genotóxicas, para avaliarem principalmente as seguintes atividades biológicas: efeitos gastroprotetores, imunomodulador, antiprotzoários, anticâncer, anti-adipogênico, antioxidante, antimicrobiano, entre outros. Destacam-se respostas de citotoxicidade seletiva, priorizando não afetar drasticamente células normais humanas, e compostos com propriedades antígenotoxicidade/ genoprotetoras. Além de estudos com foco medicinal e farmacológico, houve a discussão de aspectos econômicos e ambientais. Estudos corroboram que as espécies e suas propriedades possuem potencial para tratar enfermidades importantes no presente e futuro.

Palavras chave: *Baccharis dracunculifolia*. Fitoquímica. Genoprotetor. Revisão integrativa.

ABSTRACT

NOGUEIRA ALMEIDA, Taiane. **Estudos de citotoxicidade e genotoxicidade no gênero *Baccharis* L.** 2021. 67 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Curso Superior de Licenciatura em Ciências Biológicas), Coordenação do Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas, Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Santa Helena, 2021.

Species of the *Baccharis* genus have many compounds with biological activity. Because of the wide use in folk medicine, it is essential that studies in relation to the potential toxic compounds are extended. The information collected for this integrative review seek to provide an overview of the general aspect of genotoxic and cytotoxic studies of essential oils, extracts, fractions and pure compounds for this genus, in order to guide future research. Data searches were performed using Boolean operators (AND) to perform the combination of terms in the PubMed, Web Of Science, Scopus, LILACS e SciELO databases. The investigation resulted in a total of 106 articles, of which 41 are from 2015 until June 2021. Of the 21 studied species of the genus *Baccharis*, *Baccharis dracunculifolia* stands out as the most frequent, followed by *Baccharis trimera*. Of the natural products, the species extract was the most researched. Among the models studied, normal cells of human and/or mammalian origin and cancer cells were the most used for cytotoxicity effects, while for genotoxicity studies, the types of models extended from normal cells and cancer cells to bacteria and seeds of *Allium cepa*. The researches focus on investigating the cytotoxic and genotoxic responses, to evaluate mainly the following biological activities: gastroprotective, immunomodulatory, antiprotozoal, anticancer, anti-adipogenic, antioxidant, antimicrobial effects, among others. Selective cytotoxicity responses stand out, prioritizing not drastically affecting normal human cells, and compounds with antigenotoxicity/genoprotector properties. In addition to studies with a medicinal and pharmacological focus, there was the discussion of economic and environmental aspects. Studies confirm that species and their properties have the potential to treat important diseases in the present and future.

Keywords: *Baccharis dracunculifolia*. Phytochemistry. Genoprotector. Integrative review.

LISTA DE TABELAS

Quadro 1- Artigos levantados nas bases de dados PubMed, Web Of Science, Scopus, LILACS e SciELO selecionados para esta revisão integrativa.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÔNIMOS

3T3-L1: Adipócitos pré-cultivados confluentes

AGS: Adenocarcinoma gástrico humano

AI: Indutor de apoptose

Bt-AEB: *Baccharis trimera* (Less.) DC o ambiente Bagé

Bt-AEC: *Baccharis trimera* do ambiente Candiota

CC50: Concentração citotóxica: 50% de viabilidade celular

DNA: Ácido desoxirribonucleico

AC: Aberrações cromossômicas

DNA: Ácido desoxirribonucleico

MN: Micronúcleo

MTT: [3- (4,5-dimetilthiazol-2-yl) -2,5difeniltetrazolium brometo]

FISH: hibridização por fluorescência *in situ*

HEBD: Extrato hidroetanólico

HEp-2: Células derivadas do carcinoma orofaríngeo

HepG2: Linha celular de carcinoma hepatocelular humano

L929: Linha celular fibroblasto murino

LDH: Lactato desidrogenase

MI: Índice Mitótico

MMS: Metanossulfonato de metila

V79: Fibroblastos de pulmão de hamster chinês

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVOS	13
2.1	Objetivo geral	13
2.2	Objetivos específicos	13
3	REFERENCIAL TEÓRICO	14
3.1	Gênero <i>Baccharis</i>	14
3.1.1	Distribuição e Morfologia	14
3.1.2	Uso tradicional e farmacológico	16
3.2	Fitoquímica	16
3.3	Toxicidade	19
3.3.1	Testes de genotoxicidade	20
3.3.2	Testes de citotoxicidade	21
4	MATERIAIS E MÉTODOS	23
5	RESULTADOS	24
6	DISCUSSÃO	32
7	CONCLUSÕES	37
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	37

1 INTRODUÇÃO

Os estudos do gênero *Baccharis* L. têm avançado cada vez mais, devido ao seu considerável uso na medicina tradicional popular na América Latina. Cerca de 30 espécies deste gênero apresentam estudos relacionadas a atividade biológica. A classe de compostos que mais sobressaem são os flavonoides, clerodanos e labdanos, entre outros. Dentre estes estudos destacam-se os efeitos alelopáticos, antimicrobianos, e anti-inflamatórios, evidenciando uma fonte potencial de fármacos medicinais. Além do uso como plantas medicinais, são utilizadas como alimentícias, corantes, plantas ornamentais e agentes aromatizantes (VERDI; BRIGHENTE; PIZZOLATTI, 2005).

Para todo uso medicinal é fundamental verificar a segurança dos compostos e portanto é necessário o monitoramento do potencial citotóxico e genotóxico dos compostos de origem natural usados na medicina popular. Estes estudos, além de proporcionar a segurança da população, permitem compreender os diversos compostos e como agem, no intuito de desenvolvimento de novos fármacos que atinjam enfermidades presentes na sociedade (ADAN; KIRAZ; BARAN, 2016; OZASLAN; OGUZKAN, 2018; TURKEZ; ARSLAN; OZDEMIR, 2017). Portanto, bioensaios como os de genotoxicidade, que indicam se os agentes de interesse causam danos ou mutações ao DNA nuclear, modificando a sua estrutura físico-química, ou se possuem efeito genoprotetor, são essenciais (ROBERTO et al., 2016a).

Esses bioensaios são simples, sensíveis e mais rápidos quando comparados com os testes em animais. Há diversos testes que podem verificar a genotoxicidade de compostos, tais como ensaio cometa, que é uma eletroforese em gel de célula única, o teste de micronúcleo (MN), o ensaio de Salmonella (Ames), Aberração Cromossômica (CA), a Avaliação do Índice Mitótico (MI), indutor de apoptose (AI), além de testes que identificam mutações cromossômicas, como a hibridização por fluorescência *in situ* (FISH), muitos desses testes podem ser realizados tanto *in vitro* como *in vivo* (HOVHANNISYAN, 2010; SPONCHIADO et al., 2016; TURKEZ; ARSLAN; OZDEMIR, 2017).

Para verificar a viabilidade celular, que condiz em verificar o número de células vivas e/ou mortas e mensurar a quantidade de células que se proliferaram, é

necessário que sejam realizados testes de citotoxicidade. Estes são usados como parâmetro fundamental em todos os estudos de cultura de células, pois rastreiam suas respostas aos agentes químicos ao qual as células foram expostas. Existem vários métodos para detectar efeitos citotóxicos de diferentes compostos (ADAN; KIRAZ; BARAN, 2016).

Estes métodos dependem de funções celulares variadas, como a permeabilidade da membrana (logo sua capacidade para captação de corante), atividades metabólicas, aderência celular e síntese de DNA, entre outros. O método considerado mais prático é o teste de exclusão de corante (azul de tripano), enquanto há diferentes testes para a proliferação de células, como o MTT, Alamar Blue e ensaio de liberação de LDH. Estes testes estão dentre os mais utilizados para procurar efeitos citotóxicos (ADAN; KIRAZ; BARAN, 2016).

Considerando que os avanços dos conhecimentos em nível celular e molecular, tornou-se possível o desenvolvimento de pequenas moléculas com capacidade de ação medicinal, com base em estudos de novos fármacos provenientes de plantas, sendo possível atingir células de interesse ou que possuem danos no material genético, seletivamente atingindo mutações específicas. Porém para as espécies do gênero *Baccharis* apesar do amplo uso na medicina popular, dispendo de vastos compostos com atividade biológica, os estudos sobre processos genéticos e celulares ainda são poucos levando em conta que a única descrita na Farmacopéia Brasileira é a espécie *Baccharis trimera* (Less.) DC. reforçando a necessidade de estudos (BRASIL, 2019; CASOTI, 2017; VERDI; BRIGHENTE; PIZZOLATTI, 2005).

Devido ao vasto número de publicações sobre este gênero, o objetivo desta revisão integrativa é fornecer uma avaliação do aspecto geral sobre estudos genotóxicos e citotóxicos dos óleos essenciais, extratos, frações e compostos puros, das espécies vegetais do Gênero *Baccharis*, de forma a direcionar pesquisas futuras.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão integrativa de artigos publicados sobre os estudos genotóxicos e citotóxicos de espécies vegetais do gênero *Baccharis* frente a diversos tipos de células.

2.2 Objetivos específicos

- Verificar a distribuição de publicações ao longo do tempo;
- Verificar principais desfechos dos estudos com compostos trabalhados, destacando os principais usos do gênero *Baccharis*;
- Analisar efeitos genotóxicos e citotóxicos a partir dos compostos do gênero *Baccharis*.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Gênero *Baccharis*

3.1.1 Distribuição e Morfologia

O maior grupo dentro do clado Angiospema é a Família Asteraceae, pois conta com cerca de 1.600 a 2.000 gêneros e 23.600 a 30.000, espécies (FUNK et al., 2009; JEFFREY, 2007; PANERO; EVOLUTION; 2008, 2008). Segundo Heiden (2014), o gênero *Baccharis* é um dos mais representativos e importantes de Asteraceae, no qual abrange 433 espécies, enquanto 500 espécies são consideradas por Malagarriga (1977). Este gênero é extremamente diversificado em sua morfologia, abrangendo essencialmente pequenas ervas ou arbustos e excepcionalmente árvores (HEIDEN, 2014).

Baccharis spp. ocorre em regiões com temperaturas elevadas, típico das Américas (desde o sudeste do Canadá até o Sul da Argentina), com maior com maior abundância de espécies nos Andes e em áreas montanhosas no sudeste do Brasil, Uruguai e Paraguai. Análises filogenéticas recentes indicam que as montanhas do leste do Brasil seriam possivelmente a principal área para as primeiras radiações do gênero (HEIDEN, 2014; MÜLLER, 2006).

Este gênero é amplamente distribuído geograficamente, alcançando altitudes desde o nível do mar até mais de 5000 m. As espécies são majoritariamente neotropicais, mas com evolução paralela notável de caracteres de hábito, com abundante variação de vegetação (HEIDEN, 2014; MÜLLER, 2006).

No Brasil, o gênero *Baccharis* está entre os maiores em quantidades de gêneros da família Asteraceae, com 115 espécies nativas das 179 espécies presentes (CASOTI, 2017; FLORA, 2021b; HEIDEN, 2014). Como possuem ampla quantidade de espécies, são capazes de florescer em diversos meses do ano, e dependendo da espécie, podem persistir floridas por dois a oito meses (HEIDEN et al., 2009). Estão distribuídas por muitos ecossistemas, com maior domínio na Floresta Atlântica, Cerrado e Pampa, e nas regiões Sul, Sudeste, Centro-Oeste e Nordeste do país (BFG, 2015; FLORA DO BRASIL, 2020a).

As espécies do gênero *Baccharis*, atualmente podem ser classificadas em sete subgêneros, sendo estes: *Baccharis*, *Coridifoliae*, *Heterothalamulopsis*, *Heterothalamus*, *Molina*, *Oblongifoliae* e *Tarchonanthoides* (HEIDEN; ANTONELLI; PIRANI, 2019).

As espécies do gênero *Baccharis*, possuem uma morfologia muito variada (Figura 1). Geralmente o caule é áptero, estriado ou alado, as folhas são alternas ou dificilmente subopostas, e divergem de tamanho e forma, a cobertura foliar também varia entre tricomas esbranquiçados de camada espessa até raras folhas glabras (FLORA DO BRASIL, 2020b). O gênero possui peculiaridade quanto ao seu indumento que ocorre geralmente em tufos nas folhas e caules e por sua ocorrência dioica ou monoica com flores normalmente unissexuais (dioicas) (HEIDEN; ANTONELLI; PIRANI, 2019; MÜLLER; LLER, 2006).



Figura 1: Representativos de algumas espécies do gênero *Baccharis*.

A) *Baccharis trimera* (Less.) B) *Baccharis dracunculifolia* DC. C) *Baccharis trinervis* Pers. D) *Baccharis anomala* DC. E) *Baccharis lateralis* Baker F) *Baccharis uncinella* DC.

Fonte: <http://floradobrasil.jbj.gov.br>. Acesso: 11 jul. 2021c.

3.1.2 Uso tradicional e farmacológico

No gênero *Baccharis*, é frequente a confusão entre as diferentes espécies de uso medicinal por normalmente serem conhecidas através do mesmo nome popular. Muitas destas geralmente são conhecidas no Brasil e países vizinhos como carquejas (espécies com caule alado ou cladódios) e vassouras (espécies com caules e folhas), sendo utilizadas popularmente com fins terapêuticos similares (BUDEL et al., 2005b, 2018). Centenas de espécies do gênero *Baccharis*, além do uso como ervas medicinais, são utilizadas como plantas alimentícias, corantes, plantas ornamentais e agentes aromatizantes (CASOTI, 2017).

As carquejas, por exemplo, sendo as espécies mais conhecidas as *Baccharis crispam* Spreng. *Baccharis trimera* (Less.) DC. e *Baccharis articulata* (Lam.) Pers., são alvo de coleta principalmente para consumo na forma de chás para emagrecimento e como gastroprotetor. No grupo das vassouras, a mais conhecida é *B. dracunculifolia*, principalmente devido a sua resina extraída e utilizada pelas abelhas para produzir a própolis. No geral, as espécies são procuradas para uso antimicrobiano, antioxidante, antipirético, anti-hipertensivo, tônico, digestivo, diurético, hepatoprotetor, gastroprotetor, antidiabético, anti-inflamatório, anti-mutagênico e como agente anti-infeccioso (BUDEL et al., 2005a; CAMPOS et al., 2016; SUELI; GRANDI, 2014).

Os estudos sobre a atividade biológica, processos genéticos e celulares sobre estas espécies ainda são poucos, considerando que a única descrita na Farmacopéia Brasileira é a espécie *B. trimera* (BRASIL, 2019). Sendo assim, existe um vasto campo para estudos relacionados a novas moléculas ativas, visto que através da medicina tradicional é demonstrado um grande potencial dos metabólitos secundários, frente a doenças presentes na sociedade, como câncer (BRASIL, 2011; VERDI; BRIGHENTE; PIZZOLATTI, 2005).

3.2 Fitoquímica

Desde o início do século XX a fitoquímica do gênero *Baccharis* foi largamente investigada. De acordo com Campos (2016) as espécies mais estudadas até a data da publicação do artigo foram *B. dracunculifolia*, *B. trimera*, *B. articulata*, *B. uncinella* DC., *B. salicifolia* (Ruiz & Pav.) Pers. e *B. gaudichaudiana* DC. Segundo Abad et al mais de 150 compostos, foram isolados e identificados, em que várias classes

demonstraram ser um gênero de composição de vários metabólitos secundários. Dentre os compostos, se sobressaíram sobretudo os ácidos fenólicos, diterpenóides e flavonoides. Estes possuem atividade biológica variada, incluindo ação antimicrobiana, anti-inflamatória, antifúngica, antiviral, gastroprotetora e antidiabética (ABAD; BERMEJO, 2007; CAMPOS et al., 2016; VERDI; BRIGHENTE; PIZZOLATTI, 2005).

Os óleos essenciais, além de possuir composição química diversa dentre o gênero *Baccharis*, com maior parte sendo sesquiterpenos, seguidos de monoterpenos, possuem ação por diversas propriedades medicinais como citotóxica (PEREIRA et al., 2017), anti-inflamatória (FLORÃO et al., 2012), antioxidante (ZUCCOLOTTO et al., 2019), alelopática (VERDI; BRIGHENTE; PIZZOLATTI, 2005) e antimicrobiana (NEGREIROS et al., 2016) entre outras atividades (ABAD; BERMEJO, 2007; CAMPOS et al., 2016). Estudos mostram que a presença de α e β -pineno, α -bisabolol, β -cariofileno, cubenol, limoneno, germacreno-D, biciclogermacreno, humuleno, nerolidol, timol entre os compostos (ABAD; BERMEJO, 2007; ASCARI et al., 2019; BUDEL et al., 2018; CAMPOS et al., 2016; PEREIRA et al., 2017).

Os constituintes diterpênicos característicos do gênero *Baccharis* que já foram isolados são os diterpenos do tipo clerodanos, lavonois e kauranos, entre outros (CAMPOS et al., 2016; KARAM et al., 2013; UENO et al., 2018; VERDI; BRIGHENTE; PIZZOLATTI, 2005). Estes compostos, além de dispor de efeitos antimicrobianos, possuem considerável potencial no desenvolvimento de fármacos anticâncer, sendo de grande relevância visto que o câncer é um dos problemas de saúde pública mais complexos atualmente, considerando a proporção epidemiológica, social e econômica (BRASIL, 2011; CAMPOS et al., 2016; VERDI; BRIGHENTE; PIZZOLATTI, 2005).

Os polifenóis compõem um grupo complexo de moléculas, que variam em sua complexidade química de ácidos fenólicos de taninos. Geralmente são moléculas que estão presentes em grande parte das paredes celulares dos vegetais. Das classes fenólicas presentes no gênero *Baccharis*, muitas possuem relevância farmacológica, como as flavonas e glicosídeos flavonoides relacionados, os compostos fenólicos simples, e cumarinas e derivados (ABAD; BERMEJO, 2007; SILVA et al., 2020).

Ácidos fenólicos do tipo artepilina-C, Drupanina, ácido ferúlico, ácido cafeico, Bacarina (CAMPOS et al., 2016; GRECCO et al., 2010; PIZZOLATTI et al., 2006; ZUCCOLOTTO et al., 2019) e cumarinas, como aurapteno e anisocumarina H,

(CAMPOS et al., 2016; KURDELAS et al., 2010) também foram evidenciados em espécies de *Baccharis*. Dentre os compostos, por exemplo a artepilina-C, identificada na própolis verde, é alvo de estudos que mostram sua atividade indutora de apoptose, antitumoral, inibição do crescimento celular e apresentou atividade protetora em relação à genotoxicidade induzida, além de conferir efeito antioxidante significativo, e dispor de potencial como ação abarcando a infecção coronaviral pandêmica recente (DE OLIVEIRA et al., 2014; MUNARI et al., 2010; OLIVEIRA et al., 2013; SHAHINOZZAMAN et al., 2020). Além disso, muitos flavonóides estão constantemente sendo isolados do gênero *Baccharis*, como apigenina, Isoquercetina, kaempferol, quercetina e sakuranetina. Compostos estes que dispõem de efeitos gastroprotetores, antimicrobianos além de diversas finalidades medicinais, como antioxidantes e atividade antimutagênica (CAMPOS et al., 2016; KARAM et al., 2013; UENO et al., 2018; VERDI; BRIGHENTE; PIZZOLATTI, 2005).

Dessa forma, as espécies do gênero *Baccharis* demonstram que suas substâncias, frações e extratos possuem propriedades que podem ser utilizadas no desenvolvimento de novos fármacos, inseticidas e na medicina tradicional, de forma adequada, para atuar em doenças (CAMPOS et al., 2016). O potencial farmacológica e atividade biológica, está sendo recentemente muito estudada em variadas espécies do gênero *Baccharis*, como em *B. crispa*, *Baccharis incarum* e *B dracunculifolia* (ASCARI et al., 2019; NUÑO et al., 2012; PAROUL et al., 2016). *Baccharis aracatubaensis* Malag., *Baccharis burchellii* Baker, *Baccharis organensis* Baker (ZUCCOLOTTO et al., 2019) *Baccharis oreophila* (TEREZINHA DE OLIVEIRA et al., 2019) foram estudadas quanto a sua atividade antioxidante. Em *Baccharis lateralis* Baker (SESSA et al., 2020) *Baccharis microdonta* DC., *Baccharis pauciflosculosa* DC., *Baccharis reticularioides* Deble & A.S.Oliveira, *Baccharis punctulata* DC. E *Baccharis sphenophylla* Dusén ex Malme (BUDEL et al., 2018), *B. dracunculifolia* (PARREIRA et al., 2010) se buscam estudos no qual observa-se atividade os compostos com efeitos antiparasitários. Em *Baccharis psiadioides* (Less.) Joch.Müll. (NEGREIROS et al., 2016) quanto às suas atividades antimicrobianas. As espécies *B. microdonta* e *B. punctulata* (ASCARI et al., 2019; BRANDENBURG et al., 2020; JM et al., 2018) foram estudadas quanto a suas propriedades anti-inflamatórias. Nos estudos de *B. microdonta* e *B. punctulata* (BUDEL et al., 2018), *B. dracunculifolia* (KOBAL et al., 2020), *B. milleflora* (Less.) DC. (PEREIRA et al., 2017), é investigada a atividade

citotóxica, entre outros muitos estudos sobre as diversas espécies do gênero *Baccharis* (CAMPOS et al., 2016).

3.3 Toxicidade

A ciência que estuda a influência de agentes frente às estruturas genéticas e aos processos no organismo, denomina-se como toxicologia genética. Esta área possui um papel importante no desenvolvimento da ciência. Os testes de toxicidade são investigações que ocorrem em laboratório de forma controlada para análises e estimativa de toxicidade de plantas e/ou seus compostos que possuam efeitos sobre o modelo de estudo (TURKEZ; ARSLAN; OZDEMIR, 2017).

De acordo com as autoridades reguladoras do Japão, Europa e EUA, quando os estudos possuem interesse em produtos farmacológicos, é necessário a realização de investigações pré-clínicas, avaliando o risco de efeitos genotóxicos e mutagênicos para os seres humanos. Portanto executam, principalmente, dois ensaios *in vitro*, sendo o ensaio cometa e o teste de micronúcleos (WW et al., 2007) (BRAMBILLA; MARTELLI, 2006; CARVALHO et al., 2010).

Os ensaios *in vitro* apresentam suas limitações, visto que as culturas celulares são ausentes dos mecanismos de defesa como de um sistema imunológico, e não efetuam biotransformação. No entanto quando os ensaios são combinados com os testes *in vivo*, são recomendados, pois diminuem as variáveis, além do baixo custo e otimização (HARTUNG; DASTON, 2009).

As substâncias de interesse são postas em contato com os organismos teste selecionados, para que, com a resposta biológica, seja possível avaliar os efeitos tóxicos das amostras. Porém, esses testes não são capazes de prever todos os prováveis efeitos aos seres humanos, pela complexidade de extrapolar os resultados de um organismo teste para outro, sendo de espécies diferentes. Portanto autores sugerem o uso de uma bateria de testes, com diferentes modelos de organismo, incluindo sempre testes bacterianos e em mamíferos para identificar toxicidade, como por exemplo testes de micronúcleo em *Allium cepa*, ensaio cometa e teste Ames, entre outros (RIBO, 1997 apud KREBS, 1989; SPONCHIADO et al., 2016; TURKEZ; ARSLAN; OZDEMIR, 2017). O reforço e desenvolvimento dos testes de toxicidade genética é imprescindível, visto que possui potencial na avaliação dos riscos à saúde

humana dos produtos já existentes e que avançaram na indústria ou no sistema de saúde (TURKEZ; ARSLAN; OZDEMIR, 2017).

3.3.1 Testes de genotoxicidade

A avaliação do potencial de genotoxicidade de compostos e de plantas usadas na medicina tradicional, é essencial para segurança da população, impedindo que tenham contato com agentes que causem mutações no seu material genético. Através dos testes, é possível identificar resultados que demonstram danos ao DNA, que incluem indução de mutação, efeitos clastogênicos e aneugênicos e anormalidades cromossômicas estruturais que são causadas por substâncias nocivas ao organismo (SPONCHIADO et al., 2016; TURKEZ; ARSLAN; OZDEMIR, 2017).

Alguns biomarcadores de genotoxicidade e mutagenicidade são usados para estimar os efeitos agudos e crônicos de fármacos (CAPELA, 2001). Segundo Sponchiado (2016), para avaliação genotóxica é possível identificar 24 possíveis bioensaios com diferentes metodologias *in vitro* e *in vivo* para extrato de plantas. Os efeitos avaliados nestes testes representam os prováveis efeitos observados na população-alvo, sendo capazes de predizer um perfil de segurança e eficácia de novas moléculas (TURKEZ; ARSLAN; OZDEMIR, 2017).

Os testes de Micronúcleo (MN) avaliam os riscos principalmente de dano genotóxico, devido a capacidade de detectar uma sucessão de danos do DNA em nível de cromossomo, sendo o único teste que identifica aneuploidia (DEGRASSI; TANZARELLA, 1988). Além de ser um teste rápido e bastante confiável, os efeitos dos agentes podem ser estudados em *in vitro* e *in vivo*. Isso é muito vantajoso comparado, por exemplo, ao teste de aberração cromossômica (CA), que demonstra um processo de pontuação de uma dificuldade específica, o que não é caso do MN que também não se limita na detecção de clastogênicos (MILLER et al., 1997). O micronúcleo propriamente dito forma-se especialmente durante a fase da anáfase, devido a cromossomos inteiros atrasados ou fragmentos acêntricos, que não se vincularam aos núcleos filhos, devido à não anexação adequada ao fuso mitótico durante a segregação (FENECH, 2010).

O ensaio cometa é um dos métodos trivialmente utilizados em avaliação de genotoxicidade que pode verificar um amplo espectro de danos no DNA. O ensaio foi descrito por Ostling e Johanson (1984) e consiste basicamente na eletroforese

aplicada a células inteiras. Durante a eletroforese é possível observar a formação de uma cauda característica do ensaio, por microscopia de fluorescência. A intensidade da cauda do cometa reporta a frequência de quebra do DNA, seja por danos de base, DNA de fita simples e quebras de fita dupla (HARTMANN et al., 2003; NAVARRETE et al., 1997; TICE et al., 2000).

O Teste de Ames (o ensaio de mutação reversa bacteriana), é largamente utilizado para teste de mutagênese *in vitro*. O teste utiliza-se de diferentes cepas de *Salmonella typhimurium* (TA97, TA98, TA100, TA102, TA104, TA1535, TA1537 e TA1538) e *Escherichia coli* (WP2 e WP2uvrA) que portam um gene aberrante, que inibe a expressão de um aminoácido essencial (SPONCHIADO et al., 2016). Para a realização do teste, com base nas informações anteriores, o caminho segue na geração de mutações reversas para o gene aberrante com agentes mutagênicos, que irão possibilitar que a bactérias sintetizem o aminoácido, e então se multipliquem quando postas em meio mínimo. Nesse meio, as bactérias formam colônias, nas quais demonstrarão a medida de mutagenicidade da substância de interesse posta junto às cepas individuais. O teste possui alta sensibilidade, sendo possível medir pequenos aumentos de mutações por mérito das características específicas das células e da possibilidade de utilizar uma grande quantidade de células, em torno de 10⁸ por procedimento (MORTELMANS; ZEIGER, 2000).

3.3.2 Testes de citotoxicidade

Os testes de citotoxicidade são muito explorados, devido a sua competência em investigar a viabilidade celular. Ensaio comumente aplicados são utilizados para identificar se substâncias de interesse exibem efeitos citotóxicos diretos, indicativo fundamental para compreensão quanto aos mecanismos de atuação para determinados genes, proteínas e vias relacionadas à morte celular após exposição a agentes tóxicos (ROGERO et al., 2003; SELLERS; COOK; GOLDMACHER, 1994).

Os testes de citotoxicidade procedem em expor diretamente ou indiretamente uma cultura celular a agentes de interesse, seguindo na constatação de alterações celulares, seja ela quantitativa ou qualitativa. A verificação das alterações pode ser assistida pelo microscópico, evidenciando a lise celular ou de membrana, no caso de análise qualitativa. E quando quantitativa, as análises verificam a morte celular,

proliferação ou ações diferentes do normal no comportamento das células (ROGERO et al., 2003; SELLERS; COOK; GOLDMACHER, 1994).

Para verificar os efeitos citotóxicos de diferentes substâncias sob diferentes condições ou concentrações pode ser utilizado o ensaio MTT que é pautado na conversão de MTT (3- (4,5-dimetilthiazol-2-yl)-2,5difeniltetrazolium brometo) em cristais de formazan insolúvel por enzimas oxidoredutases dependentes de NAD(p)H- mitocondriais liberadas em células vivas. Este ensaio, em suma, estabelece o número de células viáveis através da medição da atividade mitocondrial, que está associada com a quantidade de cristais de formazan (VAN MEERLOO; KASPERS; CLOOS, 2003). Em células viáveis a taxa do metabolismo mitocondrial é contínuo, conseqüentemente quando a proliferação de células se alteram sendo diminuindo ou aumento, está relacionado ao metabolismo mitocondrial (VAN MEERLOO; KASPERS; CLOOS, 2003; SUMANTRAN, 2011). Também é possível a identificação do valor de IC50 de drogas aplicadas, relacionando a viabilidade do conjunto de medicamentos aplicados e do grupo de controle (BERRIDGE; HERST; TAN, 2005).

Este método é amplamente utilizado *in vitro*, é barato e eficiente para estudos de supervisão de medicamentos em potencial, porém o ensaio, além de inviabilizar a distinção de substâncias citotóxicas e citostáticas, também exige um número alto de células, não sendo apropriado para testes com baixo número de células (BERRIDGE; HERST; TAN, 2005).

O ensaio de formação de colônia ou de sobrevivência de células clonogênicas, é comumente utilizado para detectar efeitos de outros agentes citotóxicos (MUNSHI; HOBBS; MEYN, 2005). O ensaio é fundamentado na competência de uma célula se proliferar para formar um clone ou uma colônia, e pode ser avaliado através de uma curva de sobrevivência das células, através do estudo da dose da substância de interesse com a proporção das células que mantiveram sua aptidão em se reproduzir (FRANKEN et al., 2006). É possível investigar os efeitos adversos de substâncias isoladas ou em combinação, e geralmente são usadas linhas celulares pré estabelecidas para o teste de sobrevivência clonogênica. Na metodologia, as colônias são fixadas com glutaraldeído e coradas com cristal violeta e posteriormente contadas utilizando um estereomicroscópio. Apesar do ensaio ser adequado para triar citotoxicidade a longo prazo e declarar dano reversível ou resistência contra substâncias, o ensaio não é apropriado para testar os impactos de substâncias que não visam a síntese de DNA (FRANKEN et al., 2006; MUNSHI; HOBBS; MEYN, 2005).

Por fim, o método de exclusão de corante azul de tripano, que é fundamentado na utilização de diferentes corantes no qual as células mortas (em apoptose ou necrose) não conseguem impedir os corantes, enquanto que as vivas são capazes de impedir a passagem do corante, visto que sua membrana está intacta e são seletivas na passagem de agentes externos. Ou seja, é possível detectar as células viáveis ou mesmo as taxas de proliferação sob certas condições. Além de ser executável tanto *in vitro* como *in vivo*, é barato e fácil de aplicar, porém é um método que não distingue apoptose ou necrose e sua sensibilidade é limitada, comparado com outros métodos (STROBER, 2001; TENNANT, 1964).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

No presente trabalho, foi realizada uma revisão integrativa por meio de buscas de dados com o uso de operadores booleanos (AND) para realizar a combinação dos termos: *Baccharis* 'and' Genotoxicidade e *Baccharis* 'and' Citotoxicidade para seleção de estudos nos bancos de dados PubMed, Web Of Science, Scopus, LILACS e SciELO, desde o período mais remoto estabelecido nas bases de dados, que foi de 1985 até junho de 2021.

Com os termos, limites e combinações definidas, foi utilizado o Mendeley como gerenciador de referências, identificando as duplicações para então ser realizada a leitura integral dos artigos.

Analisou-se o andamento dos estudos, quanto ao seu resumo, metodologia aplicada, resultados e conclusões, para cada artigo foram examinadas as seguintes variáveis: nome da espécie do gênero *Baccharis*, composto de interesse da espécie, origem do composto químico (sintético ou natural), alvo no qual verificou os resultados, técnicas realizadas (micronúcleo, entre outros), efeito do composto (genotoxicidade e citotoxicidade), e ano de publicação, realizando assim uma avaliação para a verificação da inclusão e exclusão dos artigos. Portanto, com base nestas variáveis optou-se em destacar os estudos de 2015 em diante, visto que a última revisão, a qual inclui atividade biológica do gênero *Baccharis*, foi de Campos et al. (2016) com artigo aceito em 21 de julho de 2015.

A lista de artigos obtida foi salva em um arquivo no formato *.csv e triada manualmente. Os seguintes critérios de exclusão foram utilizados:

- Revisões sistemáticas;
- Pesquisas que utilizaram apenas o própolis;
- Estudos que utilizam *Baccharis* com o intuito de desenvolver novas metodologias.

5 RESULTADOS

A investigação resultou em um total de 106 artigos, dos quais 41 são de 2015 até junho de 2021. Destes, quatro artigos duplicados foram retirados, para que não houvesse sobreposição de dados, também seis revisões, seis estudos que utilizaram apenas a própolis e/ou pesquisas que visavam o desenvolvimento de novas tecnologias. Destacou-se 29 artigos, presentes no Quadro 1, em que apresentaram estudos de citotoxicidade e genotoxicidade do gênero *Baccharis* que condiz do período de 2015 até junho de 2021 (Gráfico 2).

Os artigos foram organizados em gráficos, mostrando a ordem cronológica de publicações no qual os estudos de citotoxicidade iniciaram-se em 1985 a 2021 enquanto que os de genotoxicidade de 1991 a 2019 (Gráfico 1). Foi verificado que o número de estudos teve bastante oscilação entre os anos, mas que a partir dos anos de 2009 e 2016 ocorreu um 'boom' de artigos publicados, ou seja de investigações diretamente ou indiretamente quanto a este gênero em relação à citotoxicidade e genotoxicidade.

Nos trabalhos a partir de 2015, encontrou-se estudos de 21 espécies do gênero *Baccharis*, destacando como as mais frequentes as espécies *B. dracunculifolia*, seguida pela *B. trimera*. Das amostras selecionadas extratos orgânicos foi o que mais apresentou estudos. Vários modelos de estudos foram utilizados para observação dos efeitos genotóxicos e citotóxicos dos compostos das *Baccharis*. Dentre os modelos, as células normais de origem humana e/ou mamíferos e as células cancerosas foram os mais utilizados para efeitos de citotoxicidade, enquanto para estudos de genotoxicidade, os tipos de modelos se estenderam de células normais e células cancerosas à bactéria e semente de *Allium cepa*.

Os trabalhos se concentram em investigar as respostas citotóxicas e genotóxicas, para avaliarem principalmente as seguintes atividades biológicas: efeitos

gastroprotetores, imunomodulador, antiprotozoários, anticâncer, anti-adipogênico, antioxidante, antimicrobiano, entre outros. Além de estudos com foco medicinal e farmacológico, ampliou-se para compreensão de aspectos econômicos e ambientais. Destacam-se as respostas de citotoxicidade seletiva, priorizando não afetar drasticamente células normais humanas, e dos compostos com propriedades antigenotoxicidade/ genoprotetoras.

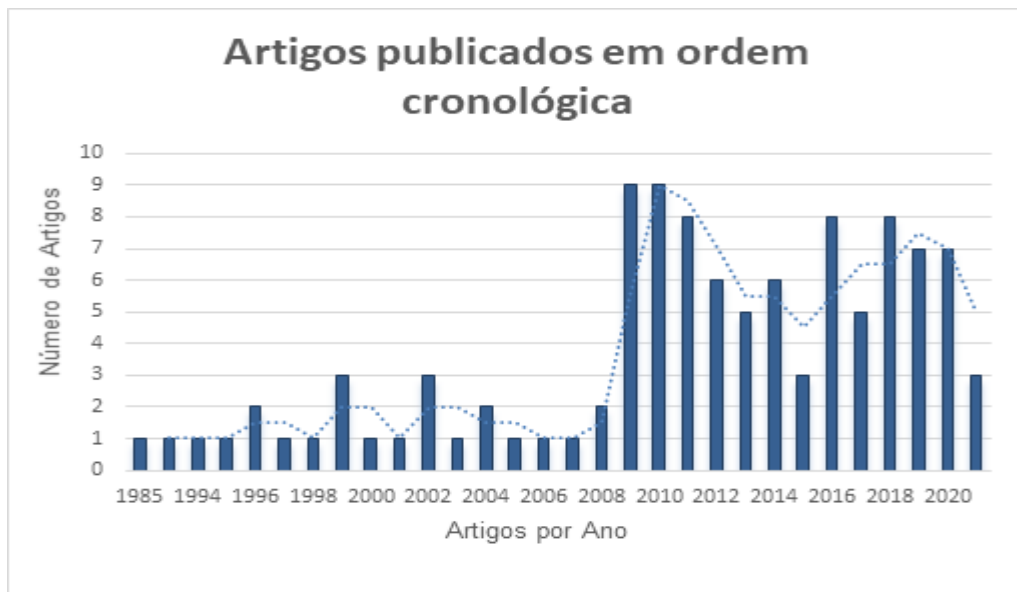


Gráfico 1 – Totalidade de artigos publicados em ordem cronológica das combinações dos termos desde o período mais remoto estabelecido nas bases de dados até junho de 2021.
FONTE: Autoria Própria



Gráfico 2 – Destacando artigos da busca de 2015 até junho de 2021.
FONTE: Autoria Própria.

Quadro 1- Artigos levantados nas bases de dados PubMed, Web Of Science, Scopus, LILACS e SciELO selecionados para esta revisão integrativa

Espécie	Material/Composto	Ação	Citação
<i>Baccharis alnifolia</i> Meyen & Walp.	Extrato etanólico e sua infusão	Extratos apresentam potencial citotóxico nas células renais	(SOTO et al., 2019)
<i>Baccharis anomala</i> DC.	Extratos aquosos, etanólicos e metanólicos	As frações do extrato metanólicos: FIII e FIV diminuem a proliferação celular sem citotoxicidade	(BASSO et al., 2019)
<i>Baccharis artemisioides</i> Hook. & Arn.	Extratos etanólicos	Efeitos citotóxicos significativos para células leucêmicas	(GONZÁLEZ et al., 2018)
<i>Baccharis coridifolia</i> DC.	Extratos etanólicos	Efeitos citotóxicos significativos para células leucêmicas	(GONZÁLEZ et al., 2018)
<i>Baccharis dracunculifolia</i> DC.	Flavonóides: extratos etanólicos	Efeito protetor/ não genotóxico ou mutagênico nas de sementes de <i>Allium cepa</i>	(ROBERTO et al., 2016a)
<i>Baccharis dracunculifolia</i>	Extrato de acetato de etila	Antigenotóxico para célula de hepatoma de rato (HTC)	(ROBERTO et al., 2016b)
<i>Baccharis dracunculifolia</i>	Ácido cafeico	Não citotóxico para os neutrófilos humanos	(FIGUEIREDO-RINHEL et al., 2017)

Espécie	Material/Composto	Ação	Citação
<i>Baccharis dracunculifolia</i>	Extrato hidroalcoólico das folhas Compostos indentificados no extrato: ácido cafeico, ácido p-cumárico, ácido ferúlico, aromadendrin-4'-metil éter, isosacuranetina e artepilina C	Em altas concentrações é fracamente tóxico para os neutrófilos humanos	(FIGUEIREDO-RINHEL et al., 2017)
<i>Baccharis dracunculifolia</i>	Extratos	Citotoxicidade em níveis diferentes, poucos efeitos genotóxicos.	(DA SILVA et al., 2019)
<i>Baccharis dracunculifolia</i>	Extrato hidroalcoólico de <i>B. dracunculifolia</i> liofilizada (HBDL)E	Baixa citotoxicidade	(BONIN et al., 2020)
<i>Baccharis dracunculifolia</i>	Ácido fenólico: Artepilina C	Citotoxicidade contra células derivadas do carcinoma orofaríngeo (HEp-2).	(KOBAL et al., 2020)
<i>Baccharis dracunculifolia</i>	Ácido p-cumárico (composto fenólico)	Sem toxicidade e com efeito citoprotetora para linha celular L929. Citotóxica para úlceras gástricas. Reduziu a viabilidade celular de AGS.	(BOEING et al., 2021)
<i>Baccharis grisebachii</i> Hieron.	Decocção liofilizada	Efeito gastroprotetivo/ citotóxico para úlcera.	(GÓMEZ et al., 2019)

Espécie	Material/Composto	Ação	Citação
<i>Baccharis lateralis</i> Baker	Dois diterpenos: Ácido ent-kaur-16-en-19-óico (1) e 15β-senecioyl-oxy-ent-kaur- Ácido 16-en-19- oico (2)	Ácido 15β-senecioil-oxi-ent-kaur-16-en-19-oico baixa citotoxicidade para linhagens de células humanas e alta citotoxicidade para Schistosoma mansoni Ácido ent-kaur-16-en-19-oico obteve citotoxicidade para ambos.	(SESSA et al., 2020)
<i>Baccharis microdonta</i> DC.	Óleo essencial	Citotoxicidade para as células Vero	(BUDEL et al., 2018)
<i>Baccharis milleflora</i> (Less.) DC.	Óleo essencial	Alta citotoxicidade para linhagens celulares de tumor. Menor citotóxidade para células humanas normais	(PEREIRA et al., 2017)
<i>Baccharis nitida</i> (Ruiz & Pav.) Pers.	Extratos (17% α-eudesmol, 56% compostos flavonóides não identificados)	Alto potencial genoprotetor contra UV	(FUENTES et al., 2017)
<i>Baccharis obtusifolia</i> Kunth	Extrato de metanol	Efeito citotóxico para linhas de células de câncer humano	(ROMERO- BENAVIDES et al., 2019)
<i>Baccharis pauciflosculosa</i> DC.	Óleo essencial	Não citotóxico para Células Vero Antimaláricas moderadas Antitripanossômica	(BUDEL et al., 2018)

Espécie	Material/Composto	Ação	Citação
<i>Baccharis punctulata</i> DC.	Óleo essencial	Citotoxicidade para as células Vero	(BUDEL et al., 2018)
<i>Baccharis reticularioides</i> Deble & A.S.Oliveira.	Óleo essencial	Não citotoxicidade para Células Vero Antimaláricas moderadas Antitripanossômica	(BUDEL et al., 2018)
<i>Baccharis salicina</i> Torr. & A. Gray	2- β - (L- ramnopiranosil) -3-angeloiloxi-15-acetiloxi-7,13 (14) - e -dien- ent -labdane e 2- β - (L-rhamnopyranosyl) -3- α -angeloyloxy-15-hidroxi-7,13 (14) - E -dien- ent -labdane	Não mostrou citotoxicidade	(GARRO et al., 2020)
<i>Baccharis scandens</i> (Ruiz & Pav.) Pers.	Flavonóides isolados: Gardenin B	Alta citotóxicidade mas seletivamente contra as células de leucemia humana Baixa citotoxicidade para células mononucleares de sangue periférico humano.	(CABRERA et al., 2016)
<i>Baccharis sphenophylla</i> Dusén ex Malme	Óleo essencial	Não citotoxicidade para Células Vero Forte toxicidade para percevejos Antimaláricas moderadas	BUDEL et al., 2018)
<i>Baccharis tola</i> Phil	Dezessete compostos (2-18) sintetizados a partir do diterpenóide ent-beyer-15-en-18-ol	Citotoxicidade variada para células AGS e fibroblastos humanos (Efeito Gastroprotetora)	(PARRA et al., 2015)

Espécie	Material/Composto	Ação	Citação
<i>Baccharis tola</i> Phil	Compostos 8-10 e 17-18 (Ent-beyer-15-en-18-2-methoxycinnamate (8)/ Ent-beyer-15-en-18-3-methoxycinnamate (9) / Ent-beyer-15-en-184-methoxycinnamate (10)/ Ent-beye-en-18-ylestereate (17)/ Ent-beyeen-18-ylarachidate (18	Baixa citotoxicidade para fibroblastos e células AGS.	(PARRA et al., 2015)
<i>Baccharis trimera</i> (Less.) DC de Bagé (Bt-AEB)	Extrato aquoso	Não genotóxico/ Baixos efeitos mutagênicos para células V79	(MENEZES et al., 2015)
<i>Baccharis trimera</i> do ambiente Candiota (Bt-AEC)	Extrato aquoso	Genotóxico/ Altos efeitos mutagênicos para células V79	(MENEZES et al., 2015)
<i>Baccharis trimera</i> de Bagé (Bt-AEB)	Extrato aquoso	Não genotóxicos para células do sangue periférico	(MENEZES et al., 2015)
<i>Baccharis trimera</i> do ambiente Candiota (Bt-AEC)	Extrato aquoso	Genotóxicos para células do sangue periférico	(MENEZES et al., 2015)
<i>Baccharis trimera</i>	Extrato hidroetanólico (HEBT)	Antiulcerogênico (Efeitos gastroprotetor) Sem toxicidade	(DOS REIS LÍVERO et al., 2016)

Espécie	Material/Composto	Ação	Citação
<i>Baccharis trimera</i>	Extrato aquoso das partes aéreas; glicosídeo nor-monoterpeno, trimerosídeo, e três flavonóides, cirsimaritina, luteolina e quercetina, foram isolados	Efeitos não genotóxicos/ efeitos citotóxicos e mutagênicos para células HepG2	(DOS SANTOS et al., 2018)
<i>Baccharis trimera</i>	Extrato aquoso	Não citotóxico em células de adipócitos (3T3-L1)	(DE SOUZA MARINHO DO NASCIMENTO et al., 2017)
<i>Baccharis trimera</i>	Decocção	Não citotóxico para células 3T3-L1	(DE SOUZA MARINHO DO NASCIMENTO et al., 2017)
<i>Baccharis trimera</i>	Extrato de metanol (ME)	Citotóxico contra 3T3-L1	(DE SOUZA MARINHO DO NASCIMENTO et al., 2017)
<i>Baccharis trimera</i>	Extratos brutos	Citotóxica para células epiteliais renais (BGM)	(COSENZA et al., 2019)
<i>Baccharis trimera</i>	Extrato de acetato de etila fracionado: flavonóide eupatorina (3', 5-dihidroxi-4', 6,7-trimetoxiflavona)	Citotoxicidade para Leishmania amazonenses Baixa citotoxicidade células humanas	(SAHID et al., 2021)
<i>Baccharis trinervis</i> Pers.	Extratos aquosos (AE) foram fracionados em fração de acetato de etila (EAF), extrato de butanol (BF) e fração de resíduo aquoso (ARF).	Genotóxicos Citotóxicos	(JARAMILLO-GARCÍA et al., 2018)
<i>Baccharis uncinella</i> DC.	fração metanólica do extrato supercrítico	antiproliferativo para as células tumorais e menor efeito citotóxico para células normais	(LUCAS et al., 2021)

6 DISCUSSÃO

O aumento nas publicações sobre ação citotóxica nos últimos 36 anos e sobre a ação genotóxica ao longo dos últimos 28 anos dos compostos de espécies do gênero *Baccharis* pode ser atribuído principalmente à considerável relevância para controle e tratamento de doenças através do consumo na forma de chá conforme a medicina popular, como também em aspectos econômicos e ambientais (VERDI; BRIGHENTE; PIZZOLATTI, 2005). Nesse sentido, paralelamente ao aumento do uso na medicina popular, surgiram os trabalhos científicos tanto no sentido de ampliar o desenvolvimento de novos fármacos, quanto para compreender as ações dos que já são utilizados. Assim, pode-se inferir que há uma preocupação quanto aos tratamentos de enfermidades através de compostos de origem vegetal, além de atenção quanto ao uso indiscriminado de plantas medicinais que podem causar danos às células e mutações no material genético (BÚFALO et al., 2009; CAMPOS et al., 2016; SOSA et al., 2012).

Compreender as ações que os extratos, frações ou compostos ativos provocam em modelos de estudos é imprescindível para verificar candidatos para intervenções medicinais. Segundo Campos et al. (2016) os estudos sobre efeitos antivirais compreenderam que os extratos viabilizaram melhor a inibição durante a técnica por múltiplos extratos, e uma menor atividade foi vista com o óleo essencial, resultado este semelhante quando analisado sobre os efeitos antibacterianos. Enquanto para o óleo essencial de *B. uncinella* nenhuma atividade foi descrita, para os extratos de *Baccharis semiserrata* ocorreu atividade moderada (BÚFALO et al., 2009; CAMPOS et al., 2016; SOSA et al., 2012).

Estudos têm evidenciado que extratos vegetais, que já são utilizados na medicina tradicional, dispõem de atividades farmacológicas (OZASLAN; OGUZKAN, 2018; GENE et al., 1996). Isso pode estar relacionado com o grande interesse em estudos sobre os extratos, inclusive, dada a quantidade de artigos encontrados. Em 19 artigos foram utilizados extratos e/ou frações dos mesmos para inferir quanto às atividades biológicas de interesse, verificando a citotoxicidade e/ou genotoxicidade para úlceras gástricas, células cancerosas, células renais, para anti-protozoários entre outros alvos, dos quais variaram os resultados. No entanto a utilização de extratos de plantas enfrenta obstáculos, os quais dificultam o uso direto dos extratos para

humanos, visto que para a extração é necessário a utilização de solventes orgânicos. Isso também complica as formulações, fora que para aplicações clínicas também envolve a composição complexa do extrato, riscos de toxicidade e instabilidade do extrato (ARMENDÁRIZ-BARRAGÁN et al., 2016).

Nos últimos anos, tem ocorrido um aumento no interesse pela utilização do óleo essencial de *Baccharis*, pois este proporciona um alto aproveitamento, além de sua extração por hidrodestilação ser prática e a identificação dos voláteis por cromatografia gasosa–espectrometria de massa ser ágil, também possui alto potencial farmacológico. Porém, ainda são escassos os estudos quanto à potencialidade dos óleos essenciais de *Baccharis* quanto a sua citotoxicidade (PEREIRA et al., 2017; SILVEIRA, BUSATO, COSTA, 2012). Inclusive, apenas dois artigos estudaram óleos essenciais (Quadro 1) e suas ações citotóxicas. Dentre estes, um teve como interesse óleos essenciais de *B. milleflora* para acometer células tumorais, e os resultados demonstraram certa seletividade citotóxica a células tumorais onde agiram mais, tendo um efeito menor em células normais. Isso é interessante, visto que medicamentos anticâncer devem ter como objetivo atingir células cancerosas, mas predominantemente não devem afetar as células normais (PEREIRA et al., 2017).

O mesmo interesse de seletividade de citotoxicidade existe em medicamentos antimaláricos, que foi o caso de estudo de Budel et al. (2018). Através de testes em células Vero (controle de seletividade) e cepas de *Plasmodium falciparum* (o alvo), foram testados óleos essenciais de diferentes espécies de *Baccharis*, sendo elas, *B. microdonta*, *B. pauciflosculosa*, *B. punctulata*, *B. reticularioides* e *B. sphenophylla*. Os óleos essenciais de *B. microdonta* e *B. punctulata* demonstraram citotoxicidade para células Vero e podem ser investigados como anticâncer (BUDEL et al., 2018; PEREIRA et al., 2017). Para a espécie *B. pauciflosculosa* a atividade antimalárica foi moderada, enquanto *B. reticularioides* e *B. sphenophylla* a atuação antimalárica foi discreta. Como estas não apresentaram citotoxicidade para células Vero, é interessante que haja mais investigação, pois são promissoras. Ao mesmo tempo em que as espécies apresentam atividades similares, são evidenciadas características e quantidades distintas em seus componentes químicos, que podem ser considerados até como marcadores químicos, tal como a espécie *B. pauciflosculosa* que possui monoterpenos β -pineno (18,33%) e limoneno (18,77%), podendo estar relacionado a sua ação nos estudos (BUDEL et al., 2018). Não ocorreram estudos genotóxicos de

2015 a junho de 2021 com óleos essenciais, o que evidencia uma lacuna de estudos que pode vir a ser explorada.

A fitoquímica da *Baccharis* vem sendo largamente estudada, e retrata maior presença de flavonas, flavonois e de diterpenos labdanos e clerodanos, além de mais discretamente participação de kauranos, triterpenos, germacreno, ácidos cumáricos, tricotecenos, sesquiterpenos e fenilpropanóide. Seus compostos apresentam atividades biológicas variadas incluindo ação antimicrobiana, anti-inflamatória, antifúngica, antiviral, gastroprotetora e antidiabética, evidenciando a importância dos estudos (CAMPOS et al., 2016; VERDI; BRIGHENTE; PIZZOLATTI, 2005). Dos compostos encontrados nos artigos, nota-se que se abrangem as investigações de efeitos citotóxicos e genotóxicos dos ácidos fenólicos do tipo artepilina-C, diterpenos e flavonoides.

Dentro dos estudos, a espécie *B. dracunculifolia* foi a mais investigada desde 2016, com total de oito artigos, que exploraram muitos dos compostos presentes, como ácido caféico, (FIGUEIREDO RINHEL et al., 2017) ácido p-cumárico, (BOEING et al., 2021) isolados ácido ferúlico, ácido p-cumárico, ácido caféico, bacarina e éter aromadendrin-4'-O-metilico (COSTA et al., 2019) e artepilina C (KOBAL et al., 2020).

Um estudo com extrato hidroalcoólico das folhas de *B. dracunculifolia*, segundo Figueiredo-Rinhel et al. (2017) demonstrou seu potencial como imunomodulador, especialmente devido à falta de citotoxicidade. Isso garante que, além de estimular a ativação de neutrófilos, o extrato não prejudica o hospedeiro. Enquanto que o estudo de Florão et al. (2012) o óleo essencial não foi capaz de estimular linfócitos humanos nas condições do estudo, mas preveniu a proliferação de linfócitos ativados por fitohemaglutinina PHA (controle positivo). Ainda, de acordo com Bonin et al. (2020) o extrato hidroalcoólico apresenta propriedades bioativas, evidenciou potencial antimicrobiano contra as bactérias Gram-positivas, demonstrou citotoxicidade dentro dos limites propostos, e para Lemos et al. (2007) infere que o extrato apresenta propriedade antiúlcera.

Dentre os estudos de *B. dracunculifolia*, destaca-se o composto artepilina C, que pode ser adquirido da própria planta, e é encontrado na própolis verde que é produzida a partir da seiva da espécie. Este composto vem tendo grande interesse de estudos quanta a sua atividade antitumoral, como indutora de apoptose, e na inibição do crescimento celular (DE OLIVEIRA et al., 2014; KOBAL et al., 2020). Segundo Oliveira et al. (2013) a artepilina C apresentou atividade protetora em relação à

genotoxicidade induzida, pois reduziu significativamente a frequência de micronúcleos induzidos por metanossulfonato de metila (MMS), mas também apresentou efeito genotóxico *in vitro* quando testada em concentrações elevadas. Segundo Kobal et al. (2020) os testes de citotoxicidade indicam que as concentrações de artepilina C necessárias para reduzir a viabilidade celular em 50% (CC50) são dependentes do tempo de incubação, o que é relevante para novas estratégias na terapia do câncer.

Roberto et al. (2016a) traz o estudo de extratos etanólicos, advindos da própolis verde brasileira e de *B. dracunculifolia*, com o teste em *Allium cepa*, no qual avaliaram as técnicas de micronúcleo (MN) e de aberrações cromossômicas (CA). Foi evidenciado que tanto o extrato da própolis como da planta não demonstrou nenhuma potencialidade genotóxica ou mutagênica. Quando foram induzidos danos celulares por metanossulfonato de metila (MMS), os extratos apresentaram efeito protetor, diminuindo as frequências de CA e MN (ROBERTO et al., 2016a), resultados estes que reforçam a importância dos produtos naturais, principalmente quando investigados devidamente.

Estudos acerca de efeitos gastroprotetores dos compostos com origem vegetal das espécies, *B. grisebachii* (GÓMEZ et al., 2019), *B. dracunculifolia* (BOEING et al., 2021; COSTA et al., 2019), *B. tola* (PARRA et al., 2015), e *B. trimera* (DOS REIS LÍVERO et al., 2016) têm como análise a citotoxicidade, e apresentam vantagens no uso para inibição de área das úlceras para diferentes extratos e substâncias puras (BOEING et al., 2021; COSTA et al., 2019; DOS REIS LÍVERO et al., 2016; GÓMEZ et al., 2019; PARRA et al., 2015). Para as espécies *B. dracunculifolia* e *B. trimera*, que já são utilizadas na medicina popular, as investigações com extrato hidroetanólico, além de reduzir a área ulcerada que foi induzida por ácido acético e/ou etanol, não demonstrou citotoxicidade no teste. Os estudos de ambas as espécies também trazem que o extrato recupera significativamente o tecido gástrico ulcerado (COSTA et al., 2019; DOS REIS LÍVERO et al., 2016). Segundo Boeing et al. (2021) o ácido p-cumárico é um composto fenólico e bioativo fundamental nesta ação, visto que seu tratamento com o composto originado na *B. dracunculifolia* viabilizou a regeneração da monocamada celular no teste de raspagem e não exibiu citotoxicidade na linha celular L929, enquanto reduzia a viabilidade da linhagem do adenocarcinoma gástrico humano do AGS analisado por ensaio MTT. Isso demonstra seletividade citotóxica a não prejudicar possíveis células do hospedeiro. O que também foi observado nas

condições de estudos de Costa et al. (2019) onde o ácido p-cumárico apresentou atividade de cura.

Para a espécie *B. tola*, Parra et al. (2015) traz que entre os compostos sintetizados a partir do diterpenóide, o Ent-beyer-15-en-18-il-3-clorocinamato foi o que apresentou melhor atuação gastroprotetora, o que pode estar relacionado com a participação das prostaglandinas. O mesmo foi observado por Gómez et al. (2019) que estudaram a decocção liofilizada de *B. grisebachii* para ação gastroprotetora. Este estudo também mostrou maior potencial através do mecanismo que envolve prostaglandinas endógenas, o qual foi induzido por etanol, em teste com o rato como modelo de estudo.

A seletividade da citotoxicidade dos compostos ao alvo, também foi motivo de interesse em estudos antiprotozoário, para as espécies *B. lateralis* (SESSA et al., 2020) e *B. trimera* (SAHID et al., 2021). Para a investigação da espécie *B. lateralis* foram utilizados dois diterpenos ent-kauranos (ácido ent-kaur-16-en-19-óico (composto 1) e 15 β -senecioil-oxi-ent-kaur-Ácido 16-en-19-óico (composto 2)), isolados de partes aéreas, para então avaliação anti-helmíntica. Além de demonstrarem atividade *in vitro* contra *S. mansoni* variando no tempo e concentração, mostraram certa seletividade de 2 a 13 vezes maior para vermes do que para células de mamíferos. Dentre os compostos, o 2 apresentou maior seletividade comparada ao composto 1, evidenciando baixa citotoxicidade ao humano (SESSA et al., 2020). Segundo Sahid et al. (2021), que testaram extrato de acetato de etila fracionado, foi verificada eficiência contra amastigotas intracelulares através do composto flavonóide eupatorina, o qual apresentou 62 vezes mais seletividade para o parasita do que para células mamíferas.

A espécie *B. trimera* foi a segunda que apresentou mais estudos no atual levantamento de artigos científicos (CAMPOS et al., 2016). Esta espécie foi alvo de investigações de seu potencial funcional e atividade em distúrbios digestivos. Além de análises de compostos específicos para fins de melhor compreensão de extratos, também ocorreu um estudo que analisou espécies expostas a poluentes gerados pela queima de carvão. Foi verificado que neste ambiente ocorreu bioacumulação em seu extrato o que faz com que possuam componentes que provocaram efeitos genotóxicos. Isso demonstra a tendência do ambiente afetar a planta que, se posteriormente for ingerida como chá pela população, causará uma cascata de danos

celulares (COSENZA et al., 2019; DE SOUZA MARINHO DO NASCIMENTO et al., 2017; DOS SANTOS et al., 2018; MENEZES et al., 2016).

Os resultados obtidos somam-se aos esforços de estudos voltados para fármacos de origem natural, como os que já são utilizadas na medicina popular. Os testes de citotoxicidade e genotoxicidade proporcionam um direcionamento mais seguro para identificação de alternativas de fármacos e plantas medicinais cada vez menos danosos ao organismo. Além disso, estudos com viés ambiental, econômico e da saúde pública, são necessários e dispõem de uma importância global, visto que acabam por ser estudos interdisciplinares que possibilitam ações mais responsáveis quanto ao todo do meio ambiente. O desenvolvimento é necessário e carece de pesquisas com perspectivas cada vez mais amplas.

7 CONCLUSÕES

Nesta revisão integrativa, compreendendo 106 referências, dos quais 41 são de 2015 até junho de 2021, foram destacados 29 estudos para o gênero *Baccharis* (21 espécies) com enfoque em ações citotóxicas e genotóxicas. As espécies mais investigadas quanto aos seus compostos para genotoxicidade e citotoxicidade nos últimos anos foram *B. dracunculifolia* e *B. trimera*. Os extratos foram os mais estudados e os isolados foram principalmente ácidos fenólicos, flavonóides e diterpenóides. Também ocorreu investigação quanto aos óleos essenciais, apesar de menor frequência. As Investigações se concentraram mais em citotoxicidade. Estudos demonstraram alta seletividade de compostos específicos e poucos demonstraram alta citotoxicidade e genotoxicidade para células humanas normais, o que evidencia que as espécies e suas propriedades possuem potencial para tratar doenças importantes no futuro.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Observou-se um aumento nas pesquisas que englobam os efeitos citotóxicos e genotóxicos de compostos de espécies do gênero *Baccharis* em diversos organismos com principal interesse medicinal ao longo dos últimos sete anos. A partir dos anos de 2009 e 2016 ocorreu um 'boom' de artigos publicados, os quais tiveram

sua última revisão no ano de 2016. Esse crescimento pode ser atribuído devido ao uso destas espécies na medicina tradicional popular, com a preocupação da verificação quanto ao uso seguro dado que há as espécies que são tóxicas, e o uso deve ser sempre com cautela e com base em evidência científica. Porém, o interesse pode ser atribuído principalmente à busca por futuras alternativas para o tratamento de doenças, o que é promissor, visto que há evidências de que extratos de vegetais dispõem de atividades farmacológicas.

Espécies do gênero *Baccharis* apresentam diversidade química e de atividades biológicas, com potencial medicinal em seus compostos ativos, frações, extratos e óleos essenciais, o qual este estudo pode observar. Foi possível observar que os compostos possuem atividades diferentes e específicas, com baixa genotoxicidade podendo até ter efeito genoprotetor, e com citotoxicidade seletiva, com baixa atividade em células normais humanas, enquanto com maior atividade para em células cancerosas, úlceras gástricas e para protozoários. Os estudos que avaliaram as respostas de citotoxicidade e genotoxicidade se concentraram bastante em algumas propriedades biológicas, principalmente em atividades gastroprotetora e citoprotetoras seletivas, fundamentando os usos populares e em estudos anticâncer de estudos anteriores.

Finalmente, nossos resultados somam-se aos esforços na compreensão e investigação de citotoxicidade e genotoxicidade de espécies do gênero *Baccharis* auxiliando no direcionamento de pesquisas futuras e na busca pela utilização das propriedades desse grupo de plantas de forma segura.

REFERÊNCIAS

ABAD, Maria José; BERMEJO, Paulina. *Baccharis* (compositae): A review update. **Arkivoc**, [S. l.], v. 2007, n. 7, p. 76–96, 2007. DOI: 10.3998/ark.5550190.0008.709.

ADAN, Aysun; KIRAZ, Yağmur; BARAN, Yusuf. Cell Proliferation and Cytotoxicity Assays. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, [S. l.], v. 17, n. 14, p. 1213–1221, 2016. DOI: 10.2174/1389201017666160808160513.

ARMENDÁRIZ-BARRAGÁN, Brenda; ZAFAR, Nadiah; BADRI, Waisudin; GALINDO-RODRÍGUEZ, Sergio Arturo; KABBAJ, Dounia; FESSI, Hatem; ELAISSARI, Abdelhamid. Plant extracts: from encapsulation to application. **Expert opinion on drug delivery**, [S. l.], v. 13, n. 8, p. 1165–1175, 2016. DOI: 10.1080/17425247.2016.1182487. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27139509/>. Acesso em: 22 jul. 2021.

ASCARI, Jociani; DE OLIVEIRA, Murilo Silva; NUNES, Domingos Sávio; GRANATO, Daniel; SCHARF, Dilamara Riva; SIMIONATTO, Edésio; OTUKI, Michel; SOLEY, Bruna; HEIDEN, Gustavo. Chemical composition, antioxidant and anti-inflammatory activities of the essential oils from male and female specimens of *Baccharis punctulata* (Asteraceae). **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 234, p. 1–7, 2019. DOI: 10.1016/j.jep.2019.01.005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.01.005>.

BASSO, Bruno de Souza; DE MESQUITA, Fernanda Cristina; DIAS, Henrique Bregolin; KRAUSE, Gabriele Catyana; SCHERER, Matheus; SANTARÉM, Eliane Romanato; DE OLIVEIRA, Jarbas Rodrigues. Therapeutic effect of *baccharis anomala* dc. Extracts on activated hepatic stellate cells. **EXCLI Journal**, [S. l.], v. 18, p. 91–105, 2019. DOI: 10.17179/excli2018-1696.

BERRIDGE, Michael V.; HERST, Patries M.; TAN, An S. Tetrazolium dyes as tools in cell biology: New insights into their cellular reduction. **Biotechnology Annual Review**, [S. l.], v. 11, n. SUPPL., p. 127–152, 2005. DOI: 10.1016/S1387-2656(05)11004-7.

BFG – THE BRAZILIAN FLORA GROUP. Growing knowledge: an overview of seed plant diversity in Brazil. *Rodriguésia*, 66, p. 1085-1113, 2015.

BOEING, T. et al. Gastric healing effect of p-coumaric acid isolated from *Baccharis dracunculifolia* DC on animal model. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, [S. l.], v. 394, n. 1, p. 49–57, 2021. DOI: 10.1007/s00210-020-01928-9.

BONIN, Edinéia et al. *Baccharis dracunculifolia*: Chemical constituents, cytotoxicity and antimicrobial activity. **Lwt**, [S. l.], v. 120, p. 108920, 2020. DOI: 10.1016/j.lwt.2019.108920. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2019.108920>.

BRAMBILLA, Giovanni; MARTELLI, Antonietta. Genotoxicity and carcinogenicity studies of antihypertensive agents. **Mutation research**, [S. l.], v. 612, n. 2, p. 115–149, 2006. DOI: 10.1016/J.MRREV.2005.12.002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16458045/>. Acesso em: 27 jul. 2021.

BRANDENBURG, Margareth Mello et al. *Baccharis dracunculifolia* (Asteraceae) essential oil displays anti-inflammatory activity in models of skin inflammation. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 259, p. 112840, 2020. DOI: 10.1016/j.jep.2020.112840. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112840>.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira. 6. ed. Brasília: Anvisa, 2019.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INCA – Instituto Nacional do Câncer. ABC DO CÂNCER. Abordagens básicas para o controle do câncer. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abc_do_cancer.pdf. 2011. Acesso: 11 jul. 2021.

BUDEL, J. M.; DUARTE, M. R.; SANTOS, C. A. M.; FARAGO, P. V.; MATZENBACHER, N. I. O progresso da pesquisa sobre o gênero *Baccharis*, Asteraceae: I - Estudos botânicos. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [S. l.], v. 15, n. 3, p. 268–271, 2005. a. DOI: 10.1590/s0102-695x2005000300018.

BUDEL, Jane M. et al. Essential oils of five *baccharis* species: Investigations on the chemical composition and biological activities. **Molecules**, [S. l.], v. 23, n. 10, p. 2–5, 2018. DOI: 10.3390/molecules23102620.

BÚFALO, M. C.; FIGUEIREDO, A. S.; DE SOUSA, J. P. B.; CANDEIAS, J. M. G.; BASTOS, J. K.; SFORCIN, J. M. Anti-poliovirus activity of *Baccharis dracunculifolia* and propolis by cell viability determination and real-time PCR. **Journal of Applied Microbiology**, [S. l.], v. 107, n. 5, p. 1669–1680, 2009. DOI: 10.1111/j.1365-2672.2009.04354.x.

CABRERA, J. et al. Gardenin B-induced cell death in human leukemia cells involves multiple caspases but is independent of the generation of reactive oxygen species. **Chemico-Biological Interactions**, [S. l.], v. 256, p. 220–227, 2016. DOI:

10.1016/j.cbi.2016.07.016.

CAMPOS, Francinete Ramos; BRESSAN, Jaqueline; JASINSKI, Vanessa Cristina Godoy; ZUCCOLOTTO, Tatiana; SILVA, Luiz Eduardo Da; CERQUEIRA, Leticia Bonancio. *Baccharis* (Asteraceae): Chemical Constituents and Biological Activities. **Chemistry & biodiversity**, [S. l.], v. 13, n. 1, p. 1–17, 2016. DOI: 10.1002/CBDV.201400363. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26765349/>. Acesso em: 9 jul. 2021.

CAPELA, F.S. Avaliação de Biomarcadores. **Dept. de Biologia**, Universidade de Évora, 2001.

CARVALHO, S. M. Padrões de exposição diferencial ao tiametoxam e variação sazonal da atividade enzimática em *apis mellifera*: potencial como indicadora da qualidade ambiental. Disponível em: <http://www.bv.fapesp.br/pt/bolsas/45345/padroesexposicao-diferencial-tiametoxam-variacao>. Acesso em: 05/06/2020

CASOTI, Rosana. Estudos metabolômicos do gênero *Baccharis* (Asteraceae), avaliação do potencial anti-inflamatório in vitro e suas correlações através de métodos in silico. Tese de doutorado. Universidade de São Paulo. [S. l.], 2017.

COSENZA, G. P.; VIANA, C. T. R.; CAMPOS, P. P.; KOHLHOFF, M.; FAGG, C. W.; BRANDÃO, M. G. L. Chemical characterization, antihyperlipidaemic and antihyperglycemic effects of Brazilian bitter quina species in mice consuming a high-refined carbohydrate diet. **Journal of Functional Foods**, [S. l.], v. 54, p. 220–230, 2019. DOI: 10.1016/j.jff.2019.01.030.

COSTA, P. et al. Hydroalcoholic extract from *Baccharis dracunculifolia* recovers the gastric ulcerated tissue, and p-coumaric acid is a pivotal bioactive compound to this action. **BioFactors**, [S. l.], v. 45, n. 3, p. 479–489, 2019. DOI: 10.1002/biof.1503.

DA SILVA, C. M.; CAETANO, F. H.; PEREIRA, F. D. C.; MORALES, M. A. M.; SAKANE, K. K.; MORAES, K. C. M. Cellular and molecular effects of *Baccharis dracunculifolia* D.C. and *Plectranthus barbatus* Andrews medicinal plant extracts on retinoid metabolism in the human hepatic stellate cell LX-2. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, [S. l.], v. 19, n. 1, 2019. DOI: 10.1186/s12906-019-2591-8.

DE OLIVEIRA, P. F.; DE SOUZA LIMA, I. M.; MUNARI, C. C.; BASTOS, J. K.; DA SILVA FILHO, A. A.; TAVARES, D. C. Comparative evaluation of antiproliferative effects of brazilian green propolis, its main source *baccharis dracunculifolia*, and their

major constituents artepillin C and baccharin. **Planta Medica**, [S. l.], v. 80, n. 6, p. 490–492, 2014. DOI: 10.1055/s-0034-1368298.

DE SOUZA MARINHO DO NASCIMENTO, Daniele; OLIVEIRA, Ruth Medeiros; CAMARA, Rafael Barros Gomes; GOMES, Dayanne Lopes; MONTE, Jessika Fernanda Santiago; COSTA, Mariana Santana Santos Pereira; FERNANDES, Júlia Moraes; LANGASSNER, Silvana Maria Zucolotto; ROCHA, Hugo Alexandre Oliveira. *Baccharis trimera* (Less.) DC exhibits an anti-adipogenic effect by inhibiting the expression of proteins involved in adipocyte differentiation. **Molecules**, [S. l.], v. 22, n. 6, 2017. DOI: 10.3390/molecules22060972.

DEGRASSI, Francesca; TANZARELLA, Caterina. Immunofluorescent staining of kinetochores in micronuclei: A new assay for the detection of aneuploidy. **Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects**, [S. l.], v. 203, n. 5, p. 339–345, 1988. DOI: 10.1016/0165-1161(88)90030-1.

DOS REIS LÍVERO, Francislaine Aparecida et al. Hydroethanolic extract of *Baccharis trimera* promotes gastroprotection and healing of acute and chronic gastric ulcers induced by ethanol and acetic acid. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, [S. l.], v. 389, n. 9, p. 985–998, 2016. DOI: 10.1007/s00210-016-1262-2.

DOS SANTOS, M. S. et al. Biotoxicological Analyses of Trimeroside from *Baccharis trimera* Using a Battery of in Vitro Test Systems. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, [S. l.], v. 2018, 2018. DOI: 10.1155/2018/7804135.

FENECH, Michael. The lymphocyte cytokinesis-block micronucleus cytome assay and its application in radiation biodosimetry. **Health Physics**, [S. l.], v. 98, n. 2, p. 234–243, 2010. DOI: 10.1097/HP.0b013e3181b85044.

FIGUEIREDO-RINHEL, A. S. G. et al. *Baccharis dracunculifolia* DC (Asteraceae) selectively modulates the effector functions of human neutrophils. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, [S. l.], v. 69, n. 12, p. 1829–1845, 2017. DOI: 10.1111/jphp.12822.

FLORÃO, Angela; BUDEL, Jane Manfrom; DO ROCIO DUARTE, Marcia; MARCONDES, Aloizio; RODRIGUES, Rodney Alexandre Ferreira; RODRIGUES, Marili Villa Nova; DE MORAES SANTOS, Cid Aimbiré; WEFFORT-SANTOS, Almeriane Maria. Essential oils from *Baccharis* species (Asteraceae) have anti-inflammatory effects for human cells. **Journal of Essential Oil Research**, [S. l.], v. 24, n. 6, p. 561–570, 2012. DOI: 10.1080/10412905.2012.728081.

FRANCIELLI DE OLIVEIRA, Pollyanna et al. Evaluation of genotoxicity and antigenotoxicity of artemisinin in V79 cells by the comet and micronucleus assays. **Nutrition and cancer**, v. 65, n. 7, p. 1098-1103, 2013.

FRANKEN, Nicolaas A. P.; RODERMOND, Hans M.; STAP, Jan; HAVEMAN, Jaap; VAN BREE, Chris. Clonogenic assay of cells in vitro. **Nature Protocols**, [S. l.], v. 1, n. 5, p. 2315–2319, 2006. DOI: 10.1038/nprot.2006.339.

FLORA BRASIL; 2021 em construção. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://reflora.jbrj.gov.br/reflora/floradobrasil/FB55>>. Acesso em: 05 junho 2021a

FLORA BRASIL; 2021 em construção. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://reflora.jbrj.gov.br/reflora/floradobrasil/FB5151>>. Acesso em: 05 junho 2021b

FLORA BRASIL; 2021 em construção. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/>> Acesso: 11 jul. 2021>. Acesso: 11 jul. 2021c.

FUENTES, J. L.; GARCÍA FORERO, A.; QUINTERO RUIZ, N.; PRADA MEDINA, C. A.; REY CASTELLANOS, N.; FRANCO NIÑO, D. A.; CONTRERAS GARCÍA, D. A.; CÓRDOBA CAMPO, Y.; STASHENKO, E. E. The SOS Chromotest applied for screening plant antigenotoxic agents against ultraviolet radiation. **Photochemical and Photobiological Sciences**, [S. l.], v. 16, n. 9, p. 1424–1434, 2017. DOI: 10.1039/c7pp00024c.

FUNK, Vicki A.; SUSANNA, Alfonso; STUESSY, Tod F.; ROBINSON, Harold. Chapter 11: Classification of Compositae. **Systematics, Evolution, and Biogeography of Compositae**, [S. l.], n. 1977, p. 171–189, 2009.

GARRO, Hugo A.; BRUNA-HAUPT, Ezequiel; CIANCHINO, Valeria; MALIZIA, Florencia; FAVIER, Silvina; MENACHO-MÁRQUEZ, Mauricio; CIFUENTE, Diego; FERNÁNDEZ, Claudio O.; PUNGITORE, Carlos R. Verbascoside, synthetic derivatives and other glycosides from Argentinian native plant species as potential antitumoral agents. **Natural Product Research**, [S. l.], 2020. DOI: 10.1080/14786419.2019.1710701.

GÓMEZ, Jessica et al. Antioxidant, gastroprotective, cytotoxic activities and uhplc pda-q orbitrap mass spectrometry identification of metabolites in *baccharis grisebachii* decoction. **Molecules**, [S. l.], v. 24, n. 6, 2019. DOI: 10.3390/molecules24061085.

GONZÁLEZ, M. L.; JORAY, M. B.; LAIOLO, J.; CRESPO, M. I.; PALACIOS, S. M.; RUIZ, G. M.; CARPINELLA, M. C. Cytotoxic Activity of Extracts from Plants of Central Argentina on Sensitive and Multidrug-Resistant Leukemia Cells: Isolation of an Active Principle from *Gaillardia megapota*mica. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, [S. l.], v. 2018, 2018. DOI: 10.1155/2018/9185935.

GRECCO, SS; GIMENES, L.;. MJP Ferreira-Biochemical; 2010, Undefined. Triterpenoids and phenolic derivatives from *Baccharis uncinella* C. DC.(Asteraceae). **academia.edu**, [S. l.], 2010. Disponível em: https://www.academia.edu/download/46219476/Essential_oil_variability_in_Baccharis_u20160604-30727-n9ltbj.pdf. Acesso em: 27 jul. 2021.

HARTMANN, A. et al. Recommendations for conducting the in vivo alkaline Comet assay. **Mutagenesis**, [S. l.], v. 18, n. 1, p. 45–51, 2003. DOI: 10.1093/mutage/18.1.45.

HARTUNG, Thomas; DASTON, George. Are in vitro tests suitable for regulatory use? **Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology**, [S. l.], v. 111, n. 2, p. 233–237, 2009. DOI: 10.1093/TOXSCI/KFP149. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19617452/>. Acesso em: 27 jul. 2021.

HEIDEN, Gustavo. Systematics of *Baccharis* (Asteraceae: Astereae). [S. l.], 2014.

HEIDEN, Gustavo; ANTONELLI, Alexandre; PIRANI, José Rubens. A novel phylogenetic infrageneric classification of *Baccharis* (Asteraceae: Astereae), a highly diversified American genus. **Taxon**, [S. l.], v. 68, n. 5, p. 1048–1081, 2019. DOI: 10.1002/tax.12128.

HOVHANNISYAN, Galina G. Fluorescence in situ hybridization in combination with the comet assay and micronucleus test in genetic toxicology. **Molecular Cytogenetics**, [S. l.], v. 3, n. 1, p. 1–11, 2010. DOI: 10.1186/1755-8166-3-17.

JARAMILLO-GARCÍA, V. et al. Chemical characterization and cytotoxic, genotoxic, and mutagenic properties of *Baccharis trinervis* (Lam, Persoon) from Colombia and Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 213, p. 210–220, 2018. DOI: 10.1016/j.jep.2017.10.027.

JEFFREY, C. **Compositae. Introduction with keys to tribes. - Google Acadêmico**. 2007. Disponível em: https://scholar.google.com/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=Compositae.+Introduction+with+keys+to+tribes.&btnG=. Acesso em: 27 jul. 2021.

KARAM, Thaysa Ksiaskiewicz et al. **Carqueja (*Baccharis trimera*): utilização terapêutica e biossíntese** *Rev. Bras. Pl. Med.* [s.l.: s.n.].

KOBAL, Mirella B. et al. Correlating Artepillin C cytotoxic activity on HEp-2 cells with bioinspired systems of plasma membranes. **Materials Science and Engineering C**, [S. l.], v. 112, 2020. DOI: 10.1016/j.msec.2020.110943.

KURDELAS, Rita R. et al. GE Feresin-Industrial Crops and; 2012, Undefined. Chemical composition, anti-insect and antimicrobial activity of *Baccharis darwinii* essential oil from Argentina, Patagonia. **Elsevier**, [S. l.], 2010. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0926669012001744>. Acesso em: 27 jul. 2021.

LEMOS, Marivane et al. *Baccharis dracunculifolia*, the main botanical source of Brazilian green propolis, displays antiulcer activity. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 59, n. 4, p. 603-608, 2007.

LUCAS, Aline Machado et al. Use of supercritical CO₂ to obtain *Baccharis uncinella* extracts with antioxidant and antitumor activity. **Journal of CO₂ Utilization**, [S. l.], v. 49, 2021. DOI: 10.1016/j.jcou.2021.101563.

VAN MEERLOO, Johan; KASPERS, Gertjan JL; CLOOS, Jacqueline. Cancer Cell Culture. **Cancer Cell Culture**, [S. l.], v. 731, p. 237–245, 2003. DOI: 10.1385/1592594069.

MENEZES, A. P. S. et al. Genotoxic and biochemical changes in *Baccharis trimera* induced by coal contamination. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, [S. l.], v. 114, p. 9–16, 2015. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2015.01.001.

MENEZES, Ana Paula S. et al. Chemical and toxicological effects of medicinal *Baccharis trimera* extract from coal burning area. **Chemosphere**, [S. l.], v. 146, p. 396–404, 2016. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2015.12.028.

MILLER, Beate; ALBERTINI, Silvio; LOCHER, Franziska; THYBAUD, Veronique; LORGE, Elisabeth. Comparative evaluation of the in vitro micronucleus test and the in vitro chromosome aberration test: Industrial experience. **Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, [S. l.], v. 392, n. 1–2, p. 45–59, 1997. DOI: 10.1016/S0165-1218(97)00044-X.

MORTELMANS, Kristien; ZEIGER, Errol. The Ames Salmonella/microsome mutagenicity assay. **Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, [S. l.], v. 455, n. 1, p. 29–60, 2000. DOI: 10.1016/S0027-5107(00)00064-6. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0027510700000646>. Acesso em: 17 set. 2019.

MÜLLER, Jochen. Systematics of *Baccharis* (Compositae-Astereae) in Bolivia, including an Overview of the Genus. **Source: Systematic Botany Monographs**, [S. l.], v. 76, p. 1–341, 2006.

MUNARI, Carla Carolina; ALVES, Jacqueline Morais; BASTOS, Jairo Kenupp; TAVARESA, Denise Crispim. Evaluation of the genotoxic and antigenotoxic potential of *Baccharis dracunculifolia* extract on V79 cells by the comet assay. **Journal of Applied Toxicology**, [S. l.], v. 30, n. 1, p. 22–28, 2010. DOI: 10.1002/jat.1467.

MUNSHI, Anupama; HOBBS, Marvette; MEYN, Raymond E. IN VITRO MEASURES OF CHEMOSENSITIVITY Clonogenic Cell Survival Assay. **Methods in Molecular Biology**, [S. l.], v. 110, p. 20–28, 2005.

NAVARRETE, Matilde H.; CARRERA, Pilar; DE MIGUEL, Marta; CONSUELO DE LA TORRE. A fast comet assay variant for solid tissue cells. The assessment of DNA damage in higher plants. **Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, [S. l.], v. 389, n. 2–3, p. 271–277, 1997. DOI: 10.1016/S1383-5718(96)00157-X.

NEGREIROS, Mateus de Oliveira; PAWLOWSKI, Ângela; ZINI, Cláudia Alcaraz; SOARES, Geraldo Luiz Gonçalves; MOTTA, Amanda de Souza; FRAZZON, Ana Paula Guedes. Antimicrobial and antibiofilm activity of *Baccharis psiadioides* essential oil against antibiotic-resistant *Enterococcus faecalis* strains. **Pharmaceutical Biology**, [S. l.], v. 54, n. 12, p. 3272–3279, 2016. DOI: 10.1080/13880209.2016.1223700.

NUÑO, Gabriela; ZAMPINI, Iris C.; ORDOÑEZ, Roxana M.; ALBERTO, María R.; ARIAS, Myriam E.; ISLA, María I. Antioxidant/antibacterial activities of a topical phytopharmaceutical formulation containing a standardized extract of *baccharis incarum*, an extremophile plant species from argentine Puna. **Phytotherapy Research**, [S. l.], v. 26, n. 11, p. 1759–1767, 2012. DOI: 10.1002/ptr.4633.

OLIVEIRA, Pollyanna Francielli De; LIMA, Ildercílio Mota De Souza; MONTEIRO NETO, Moacir De Azevedo Bentes; BASTOS, Jairo Kenupp; DA SILVA FILHO, Ademar Alves; TAVARES, Denise Crispim. Evaluation of genotoxicity and antigenotoxicity of artepillin c in V79 cells by the comet and micronucleus assays.

Nutrition and Cancer, [S. l.], v. 65, n. 7, p. 1098–1103, 2013. DOI: 10.1080/01635581.2013.815233. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23915392/>.

OSTLING O, Johanson KJ. Microelectrophoretic study of radiation- induced DNA damages in individual mammalian cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1984;123:291–298

OZASLAN, Mehmet; OGUZKAN, Sibel Bayil. Use of Plant Extracts in Alternative Medicine. **Pakistan journal of biological sciences : PJBS**, [S. l.], v. 21, n. 1, p. 1–7, 2018. DOI: 10.3923/PJBS.2018.1.7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30187713/>. Acesso em: 23 jul. 2021.

PANERO, Jose L.; FUNK, Vicki Ann. The value of sampling anomalous taxa in phylogenetic studies: major clades of the Asteraceae revealed. **Elsevier**, [S. l.], 2008. DOI: 10.1016/j.ympev.2008.02.011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1055790308000833>. Acesso em: 27 jul. 2021.

PAROUL, Natalia; ROSA, Rodolfo Lorasche Dalla; PIAZZA, Suelen Paloma; BERTELLA, Tatiane; PUTON, Bruna Maria Saorin; FALCÃO, Leidiane; BACKES, Geciane Toniazzo; CANSIAN, Rogério Luis. Composição química e atividade antioxidante de *Baccharis trimera* PERS e *Baccharis dracunculifolia* DC (Asteraceae). **Revista perspectiva**, [S. l.], v. 40, n. 151, p. 55–64, 2016.

PARRA, Teresa; BENITES, Julio; RUIZ, Lina M.; SEPULVEDA, Beatriz; SIMIRGIOTIS, Mario; ARECHE, Carlos. Gastroprotective activity of ent-beyerene derivatives in mice: Effects on gastric secretion, endogenous prostaglandins and non-protein sulfhydryls. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, [S. l.], v. 25, n. 14, p. 2813–2817, 2015. DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.04.095.

PARREIRA, Natallia A. et al. Antiprotozoal, schistosomicidal, and antimicrobial activities of the essential oil from the leaves of *baccharis dracunculifolia*. **Chemistry and Biodiversity**, [S. l.], v. 7, n. 4, p. 993–1001, 2010. DOI: 10.1002/cbdv.200900292.

PEREIRA, Camila Bugnotto et al. Cytotoxic mechanism of *Baccharis milleflora* (Less.) DC. essential oil. **Toxicology in Vitro**, [S. l.], v. 42, p. 214–221, 2017. DOI: 10.1016/j.tiv.2017.04.031.

PIZZOLATTI, Moacir Geraldo et al. IMC Brighente-Natural Product; 2006, Undefined.

Anticoagulant effect and Constituents of *Baccharis illinita*. **journals.sagepub.com**, [S. l.], 2006. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1934578X0600100107>. Acesso em: 27 jul. 2021.

RIBO, Juan M. Inter laboratory comparison studies of the luminescent bacteria toxicity bioassay. **Environmental Toxicology and Water Quality**, [S. l.], v. 12, n. 4, p. 283–294, 1997. DOI: 10.1002/(SICI)1098-2256(1997)12:4<283::AID-TOX2>3.0.CO;2-4.

GENE, Rosa M. et al. Anti-inflammatory and analgesic activity of *Baccharis trimera*: identification of its active constituents. **Planta medica**, [S. l.], v. 62, n. 3, p. 232–235, 1996. DOI: 10.1055/S-2006-957866. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8693035/>. Acesso em: 23 jul. 2021.

ROBERTO, Matheus Mantuanelli; JAMAL, Cláudia Masrouah; MALASPINA, Osmar; MARIN-MORALES, Maria Aparecida. Antigenotoxicity and antimutagenicity of ethanolic extracts of Brazilian green propolis and its main botanical source determined by the *Allium cepa* test system. **Genetics and molecular biology**, [S. l.], v. 39, n. 2, p. 257–69, 2016. a. DOI: 10.1590/1678-4685-GMB-2015-0130. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27223486>. Acesso em: 25 jun. 2021.

ROBERTO, Matheus Mantuanelli; MATSUMOTO, Sílvia Tamie; JAMAL, Cláudia Masrouah; MALASPINA, Osmar; MARIN-MORALES, Maria Aparecida. Evaluation of the genotoxicity/mutagenicity and antigenotoxicity/antimutagenicity induced by propolis and *Baccharis dracunculifolia*, by in vitro study with HTC cells. **Toxicology in Vitro**, [S. l.], v. 33, p. 9–15, 2016. b. DOI: 10.1016/j.tiv.2016.02.005.

ROGERO, Sizue Ota; LUGÃO, Ademar Benévolo; IKEDA, Tamiko Ichikawa; CRUZ, Áurea Silveira. Teste in vitro de citotoxicidade: estudo comparativo entre duas metodologias. **Materials Research**, [S. l.], v. 6, n. 3, p. 317–320, 2003. DOI: 10.1590/s1516-14392003000300003.

ROMERO-BENAVIDES, Juan Carlos; ORTEGA-TORRES, Gina C.; VILLACIS, Javier; VIVANCO-JARAMILLO, Sara L.; GALARZA-URGILÉS, Karla I.; BAILON-MOSCOSO, Natalia. Phytochemical study and evaluation of the cytotoxic properties of methanolic extract from *Baccharis obtusifolia*. **arXiv**, [S. l.], v. 2018, 2019. DOI: 10.1155/2018/8908435.

SAHID, Esther Della Nina et al. *Baccharis trimera* (Less.) DC leaf derivatives and eupatorin activities against *Leishmania amazonensis*. **Natural Product Research**, [S. l.], 2021. DOI: 10.1080/14786419.2021.1887175.

SELLERS, James R.; COOK, Sherrilyn; GOLDMACHER, Victor S. A cytotoxicity assay utilizing a fluorescent dye that determines accurate surviving fractions of cells. **Journal of Immunological Methods**, [S. l.], v. 172, n. 2, p. 255–264, 1994. DOI: 10.1016/0022-1759(94)90112-0.

SESSA, Deborah P. et al. 15 β -Senecieryl-oxy-ent-kaur-16-en-19-oic Acid, a Diterpene Isolated from *Baccharis lateralis*, as Promising Oral Compound for the Treatment of Schistosomiasis. **Journal of Natural Products**, [S. l.], v. 83, n. 12, p. 3744–3750, 2020. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.0c01050.

SHAHINOZZAMAN, Md; BASAK, Bristy; EMRAN, Rashiduzzaman; ROZARIO, Patricia; OBANDA, Diana N. Artepillin C: A comprehensive review of its chemistry, bioavailability, and pharmacological properties. **Fitoterapia**, [S. l.], v. 147, p. 104775, 2020. DOI: 10.1016/j.fitote.2020.104775. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2020.104775>.

SILVA, Ana Sanches et al. Evaluation of the status quo of polyphenols analysis: Part I—phytochemistry, bioactivity, interactions, and industrial uses. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, [S. l.], v. 19, n. 6, p. 3191–3218, 2020. DOI: 10.1111/1541-4337.12629.

SILVEIRA, BUSATO, COSTA, Junior. LEVANTAMENTO E ANÁLISE DE MÉTODOS DE EXTRAÇÃO DE ÓLEOS ESSENCIAIS. **עלון הנוטע**, [S. l.], v. 66, n. December, p. 37–39, 2012.

SOSA, Marta E.; LANCELLE, Hugo G.; TONN, Carlos E.; ANDRES, Ma Fe; GONZALEZ-COLOMA, Azucena. Insecticidal and nematicidal essential oils from Argentinean Eupatorium and *Baccharis* spp. **Biochemical Systematics and Ecology**, [S. l.], v. 43, p. 132–138, 2012. DOI: 10.1016/J.BSE.2012.03.007.

SOTO, Emilio; BUSTOS, Luis; SIMIRGIOTIS, Mario Juan; PARRA, Claudio. Potential of *Baccharis alnifolia* Meyen & Walpan (Chilka) from northern Chile used as a medicinal infusion. **Ciência Rural**, [S. l.], v. 49, n. 10, 2019. DOI: 10.1590/0103-8478cr20190428. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0103-8478cr20190428>. Acesso em: 27 abr. 2021.

SPONCHIADO, Graziela; ADAM, Mônica Lucia; SILVA, Caroline Dadalt; SILVA SOLEY, Bruna; DE MELLO-SAMPAYO, Cristina; CABRINI, Daniela Almeida; CORRER, Cassyano Januário; OTUKI, Michel Fleith. Quantitative genotoxicity assays for analysis of medicinal plants: A systematic review. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 178, p. 289–296, 2016. DOI: 10.1016/j.jep.2015.10.026. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2015.10.026>.

STROBER, W. Trypan blue exclusion test of cell viability. **Current protocols in immunology / edited by John E. Coligan ... [et al.]**, [S. l.], v. Appendix 3, p. 2–3, 2001. DOI: 10.1002/0471142735.ima03bs21.

SUELI, Telma; GRANDI, Mesquita. **TRATADO DAS PLANTAS MEDICINAIS MINEIRAS, NATIVAS E CULTIVADA**. [s.l.: s.n.].

SUMANTRAN, Venil N. Cellular chemosensitivity assays: An overview. **Methods in Molecular Biology**, [S. l.], v. 731, p. 219–236, 2011. DOI: 10.1007/978-1-61779-80-5_19.

TENNANT, Judith R. **Evaluation of the trypan blue technique for determination of cell viability** *Transplantation*, 1964. DOI: 10.1097/00007890-196411000-00001.

TEREZINHA DE OLIVEIRA, Cledes; LAMEIRO DE NORONHA SALES MAIA, Beatriz Helena; PORTES FERRIANI, Aurea; APARECIDA QUEIROZ SANTOS, Vidianny; ANTÔNIO ALVES DA CUNHA, Mário; DIAS TEIXEIRA, Sirlei. Chemical Characterization, Antioxidant Capacity and Antimicrobial Potential of Essential Oil from the Leaves of *Baccharis oreophila* Malme. **Chemistry and Biodiversity**, [S. l.], v. 16, n. 2, 2019. DOI: 10.1002/cbdv.201800372.

TICE, R. R. et al. Single cell gel/comet assay: Guidelines for in vitro and in vivo genetic toxicology testing. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, [S. l.], v. 35, n. 3, p. 206–221, 2000. DOI: 10.1002/(SICI)1098-2280(2000)35:3<206::AID-EM8>3.0.CO;2-J.

TURKEZ, Hasan; ARSLAN, Mehmet E.; OZDEMIR, Ozlem. Genotoxicity testing: progress and prospects for the next decade. **Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology**, [S. l.], v. 13, n. 10, p. 1089–1098, 2017. DOI: 10.1080/17425255.2017.1375097. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1375097>.

UENO, Anderson K. et al. Sesquiterpenes, diterpenes, alkenyl p-coumarates, and flavonoid from the aerial parts of *Baccharis retusa* (Asteraceae). [S. l.], 2018. Disponível em: <https://repositorio.unifesp.br/handle/11600/45985>. Acesso em: 27 jul. 2021.

VERDI, Luiz Gonzaga; BRIGHENTE, Inês Maria Costa; PIZZOLATTI, Moacir Geraldo. Gênero *Baccharis* (Asteraceae): Aspectos químicos, econômicos e biológicos. **Química Nova**, [S. l.], v. 28, n. 1, p. 85–94, 2005. DOI: 10.1590/S0100-40422005000100017.

WW, Ku et al. Strategy for genotoxicity testing--metabolic considerations. **Mutation**

research, [S. l.], v. 627, n. 1, p. 59–77, 2007. DOI: 10.1016/J.MRGENTOX.2006.10.004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17141553/>. Acesso em: 9 jul. 2021.

ZUCCOLOTTO, Tatiana et al. Chemical, Antioxidant, and Antimicrobial Evaluation of Essential Oils and an Anatomical Study of the Aerial Parts from *Baccharis* Species (Asteraceae). **Chemistry and Biodiversity**, [S. l.], v. 16, n. 4, 2019. DOI: 10.1002/cbdv.201800547.

APÊNDICE(S)

APÊNDICE A – Artigos totais levantados nas bases de dados.

Quadro 2:-Artigos totais levantados nas bases de dados.

Origem	Título	Autores	Revista	Ano
Scopus	Plant anticancer agents XXXVI. Schottenol glucoside from <i>Baccharis coridifolia</i> and <i>Ipomopsis aggregata</i>	Arisawa M., Kinghorn A.D., Cordell G.A., Phoebe C.H., Fansworth N.R.,	Planta Medica	1985
PubMed/ LILACS/ SciELO	Genotoxicity of plant extracts	Vargas VM, Guidobono RR, Henriques JA.	Mem Inst Oswaldo Cruz	1991
PubMed	Cytotoxic constituents of <i>Baccharis gaudichaudiana</i>	Fullas F, Hussain RA, Chai HB, Pezzuto JM, Soejarto DD, Kinghorn AD.	J Nat Prod	1994
Scopus	Antifungal principles of <i>Baccharis pedunculata</i>	Rahalison L., Benathan M., Monod M., Frenk E., Gupta M.P., Solis P.N., Fuzzati N., Hostettmann K.,	Planta Medica	1995
Scopus	Screening of Argentine medicinal plants using the brine shrimp microwell cytotoxicity assay	Mongelli E., Martino V., Coussio J., Ciccía G.,	International Journal of Pharmacognosy	1996
PubMed	In vitro antioxidant and cytotoxic activity of extracts of <i>Baccharis coridifolia</i> DC	Mongelli E, Desmarchelier C, Rodríguez Talou J, Coussio J, Ciccía G.	J Ethnopharmacol	1997
PubMed	Chemical constituents of Brazilian propolis and their cytotoxic activities	Banskota AH, Tezuka Y, Prasain JK, Matsushige K, Saiki I, Kadota S.	J Nat Prod	1998
PubMed	Antiviral activity of some South American medicinal plants	Abad MJ, Bermejo P, Sanchez Palomino S, Chiriboga X, Carrasco L.	Phytother Res.	1999

Scopus	Fungal metabolites with antiviral activity isolated from <i>Curvularia pallescens</i> [Metabolitos con actividad antiviral aislados de <i>curvularia pallescens</i>]	Lemos C., Couto A.S., Bertoni M.D., Coto C.E.,	Revista Argentina de Microbiologia	1999
Scopus	Search for antiviral activity of certain medicinal plants from Cordoba, Argentina	Zanon S.M., Ceriatti F.S., Rovera M., Sabini L.J., Ramos B.A.,	Revista Latinoamericana de Microbiologia	1999
PubMed	Cytotoxic and DNA interaction activities of extracts from medicinal plants used in Argentina	Mongelli E, Pampuro S, Coussio J, Salomon H, Ciccica G.	J Ethnopharmacol	2000
PubMed	Effect of the <i>Cymbopogon citratus</i> , <i>Maytenus ilicifolia</i> and <i>Baccharis genistelloides</i> extracts against the stannous chloride oxidative damage in <i>Escherichia coli</i>	Melo SF, Soares SF, da Costa RF, da Silva CR, de Oliveira MB, Bezerra RJ, Caldeira-de-Araújo A, Bernardo-Filho M.	Mutat Res	2001
Scopus	Anti-tumour screening of Brazilian plants	Monks N.R., Bordignon S.A.L., Ferraz A., Machado K.R., Faria D.H., Lopes R.M., Mondin C.A., De Souza I.C.C., Lima M.F.S., Da Rocha A.B., Schwartzmann G.,	Pharmaceutical Biology	2002
Scopus	In vitro cytotoxicity of extracts from Brazilian Asteraceae	Monks N.R., Ferraz A., Bordignon S., Machado K.R., Lima M.F.S., Da Rocha A.B., Schwartzmann G.,	Pharmaceutical Biology	2002
Scopus	An application of the brine shrimp bioassay for general screening of Brazilian medicinal plants	Pimentel Montanher A.B., Pizzolatti M.G., Costa Brighente I.M.,	Acta Farmaceutica Bonaerense	2002
WebOfScience	Structures and cytotoxic properties of trichoverroids and their macrolide analogues produced by saltwater culture of <i>Myrothecium verrucaria</i>	Amagata, T; Rath, C; Rigot, JF; Tarlov, N; Tenney, K; Valeriote, FA; Crews, P	Journal Of Medicinal Chemistry	2003

Scopus	Cytotoxic activity of five compounds isolated from Colombian plants	Cordero C.P., Gómez-González S., León-Acosta C.J., Morantes-Medina S.J., Aristizabal F.A.,	Fitoterapia	2004
PubMed	Anti-arthritic effect and subacute toxicological evaluation of <i>Baccharis genistelloides</i> aqueous extract	Coelho MG, Reis PA, Gava VB, Marques PR, Gayer CR, Laranja GA, Felzenswalb I, Sabino KC.	Toxicol Lett	2004
WebOfScience	Plant origin of green propolis: Bee behavior, plant anatomy and chemistry	Teixeira, EW; Negri, G; Meira, RMSA; Message, D; Salatino, A	Evidence-Based Complementary And Alternative Medicine	2005
PubMed	Studies on the constituents of the leaves of <i>Baccharis dracunculifolia</i> (Asteraceae) and their cytotoxic activity	Fukuda M, Ohkoshi E, Makino M, Fujimoto Y.	Chem Pharm Bull (Tokyo)	2006
Scopus	Plants popularly used for loosing weight purposes in Porto Alegre, South Brazil	Dickel M.L., Rates S.M.K., Ritter M.R.,	Journal of Ethnopharmacology	2007
PubMed	Lack of clastogenic/genotoxic effects of <i>Baccharis dracunculifolia</i> extract on Swiss mouse peripheral blood cells	Andrade NS, Perazzo FF, Maistro EL.	Genet Mol Res	2008
WebOfScience	In vitro and in vivo antileishmanial activities of a Brazilian green propolis extract	Pontin, K; Filho, AADS; Santos, FF; Silva, MLAE; Cunha, WR; Nanayakkara, NPD; Bastos, JK; de Albuquerque, S	Parasitology Research	2008

Scopus	Antibacterial, cytotoxic and phytochemical screening of some traditional medicinal plants in Brazil	Bouzada M.L.M., Fabri R.L., Nogueira M., Konno T.U.P., Duarte G.G., Scio E.,	Pharmaceutical Biology	2009
Scopus	Anti-poliovirus activity of <i>Baccharis dracunculifolia</i> and propolis by cell viability determination and real-time PCR	Búfalo M.C., Figueiredo A.S., De Sousa J.P.B., Candeias J.M.G., Bastos J.K., Sforcin J.M.,	Journal of Applied Microbiology	2009
PubMed	In vitro antileishmanial, antiplasmodial and cytotoxic activities of phenolics and triterpenoids from <i>Baccharis dracunculifolia</i> D. C. (Asteraceae)	da Silva Filho AA, Resende DO, Fukui MJ, Santos FF, Pauletti PM, Cunha WR, Silva ML, Gregório LE, Bastos JK, Nanayakkara NP.	Fitoterapia	2009
Scopus	Antiproliferative and mutagenic activities of aqueous extract of <i>Baccharis trimera</i> (Less.) A. P. de Candolle and <i>Baccharis articulate</i> (Lam.) Pers. (Asteraceae) on the <i>Allium cepa</i> test system [Atividade antiproliferativa e mutagênica dos extratos aquosos de <i>Baccharis trimera</i> (Less.) A. P. de Candolle e <i>Baccharis articulate</i> (Lam.) Pers. (Asteraceae) sobre o sistema teste de <i>Allium cepa</i>]	Fachinetto J.M., Tedesco S.B.,	Revista Brasileira de Plantas Mediciniais	2009
WebOfScience	Effect of Seasonal Variations and Collection Form on Antioxidant Activity of Propolis from San Juan, Argentina	Isla, MI; Zampini, IC; Ordonez, RM; Cuello, S; Juarez, BC; Sayago, JE; Moreno, MIN; Alberto, MR; Vera, NR; Bedascarrasbure, E; Alvarez, A; Ciocchini, F; Maldonado, LM	Journal Of Medicinal Food	2009

PubMed	Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of <i>Baccharis trimera</i> aqueous extract on induced pleurisy in rats and lymphoproliferation in vitro	Paul EL, Lunardelli A, Caberlon E, de Oliveira CB, Santos RC, Biolchi V, Bastos CM, Moreira KB, Nunes FB, Gosmann G, de Oliveira JR.	Inflammation	2009
Scopus	The effect of sixteen medicinal plants used in the Brazilian pharmacopoeia on the expression and activity of glutathione S-transferase in hepatocytes and leukemia cells	Príncipe C.R., Spira B.,	Pharmaceutical Biology	2009
PubMed	Genotoxic and antigenotoxic properties of <i>Baccharis trimera</i> in mice	Rodrigues CR, Dias JH, de Mello RN, Richter MF, Picada JN, Ferraz AB.	J Ethnopharmacol	2009
PubMed	Mutagenic and genotoxic effects of <i>Baccharis dracunculifolia</i> (D.C.)	Rodrigues CR, Dias JH, Semedo JG, da Silva J, Ferraz AB, Picada JN.	J Ethnopharmacol	2009
PubMed	In vitro cytotoxic activity of <i>Baccharis dracunculifolia</i> and propolis against HEP-2 cells	Búfalo MC, Candeias JM, Sousa JP, Bastos JK, Sforcin JM.	Nat Prod Res	2010
Scopus	In vitro antifungal activity and cytotoxic effect of essential oils and extracts of medicinal and aromatic plants against <i>Candida krusei</i> and <i>Aspergillus fumigatus</i> [Atividade antifúngica in vitro e os efeitos citotóxicos de óleos essenciais e extratos de plantas medicinais e aromáticas contra <i>Candida krusei</i> e <i>Aspergillus fumigatus</i>]	Correa-Royero J., Tangarife V., Durán C., Stashenko E., Mesa-Arango A.,	Revista Brasileira de Farmacognosia	2010
PubMed	Antifungal activity of extracts of some plants used in Brazilian traditional medicine against the pathogenic fungus <i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	Johann S, Cisalpino PS, Watanabe GA, Cota BB, de Siqueira EP, Pizzolatti MG, Zani CL, de Resende MA.	Pharm Biol	2010

PubMed	Evaluation of the genotoxic and antigenotoxic potential of <i>Baccharis dracunculifolia</i> extract on V79 cells by the comet assay	Munari CC, Alves JM, Bastos JK, Tavares DC.	J Appl Toxicol	2010
Scopus	Antiprotozoal, schistosomicidal, and antimicrobial activities of the essential oil from the leaves of <i>Baccharis dracunculifolia</i>	Parreira N.A., Magalhães L.G., Morais D.R., Caixeta S.C., De Sousa J.P.B., Bastos J.K., Cunha W.R., Silva M.L.A., Nanayakkara N.P.D., Rodrigues V., Da Silva Filho A.A.,	Chemistry and Biodiversity	2010
PubMed	Antiprotozoal, schistosomicidal, and antimicrobial activities of the essential oil from the leaves of <i>Baccharis dracunculifolia</i>	Parreira NA, Magalhães LG, Morais DR, Caixeta SC, de Sousa JP, Bastos JK, Cunha WR, Silva ML, Nanayakkara NP, Rodrigues V, da Silva Filho AA.	Chem Biodivers	2010
PubMed	The role of seasonality on the inhibitory effect of Brazilian green propolis on the oxidative metabolism of neutrophils	Simões-Ambrosio LM, Gregório LE, Sousa JP, Figueiredo-Rinhel AS, Azzolini AE, Bastos JK, Lucisano-Valim YM.	Fitoterapia	2010
PubMed	Actividad antimicótica y citotóxica de aceites esenciales de plantas de la familia & [Antifungal activity, cytotoxicity and composition of essential oils from the Asteraceae plant family]	Zapata B, Durán C, Stashenko E, Betancur-Galvis L, Mesa-Arango AC.	Rev Iberoam Micol	2010
Scopus	Antifungal activity, cytotoxicity and composition of essential oils from the Asteraceae plant family. [Actividad antimicótica y citotóxica de aceites esenciales de plantas de la familia]	Zapata B., Durán C., Stashenko E., Betancur-Galvis L., Mesa-Arango A.C.,	Revista Iberoamericana de Micología	2010

PubMed	Antigenotoxicity of artemisinin C in vivo evaluated by the micronucleus and comet assays	de Azevedo Bentes Monteiro Neto M, de Souza Lima IM, Furtado RA, Bastos JK, da Silva Filho AA, Tavares DC.	J Appl Toxicol	2011
PubMed	In vitro and in vivo toxicological evaluation of extract and fractions from <i>Baccharis trimera</i> with anti-inflammatory activity	Nogueira NP, Reis PA, Laranja GA, Pinto AC, Aiub CA, Felzenszwalb I, Paes MC, Bastos FF, Bastos VL, Sabino KC, Coelho MG.	J Ethnopharmacol	2011
PubMed	In vivo antigenotoxicity of baccharin, an important constituent of <i>Baccharis dracunculifolia</i> DC (Asteraceae)	Oliveira PF, Monteiro Neto MA, Leandro LF, Bastos JK, da Silva Filho AA, Tavares DC.	Basic Clin Pharmacol Toxicol	2011
WebOfScience	<i>Baccharis megapotamica</i> var. <i>weirii</i> poisoning in water buffalo (<i>Bubalus bubalis</i>)	Oliveira, JC; Carmo, PMS; Lucena, RB; Pierezan, F; Barros, CSL	Journal Of Veterinary Diagnostic Investigation	2011
Scopus	In vivo genotoxicity assessment of nerolidol	Pículo F., Guiraldeli Macedo C., de Andrade S.F., Luis Maistro E.,	Journal of Applied Toxicology	2011
WebOfScience	The antimutagenic capacity of the aqueous extract of <i>Baccharis articulata</i> (Lam.) Persoon	Rodriguez, MD; Gianuzzi, L; Reta, M; Larramendy, ML	Toxicological And Environmental Chemistry	2011
Scopus	Recent advances in leishmaniasis treatment	Tiuman T.S., Santos A.O., Ueda-Nakamura T., Filho B.P.D., Nakamura C.V.,	International Journal of Infectious Diseases	2011
PubMed	Study of antiviral and virucidal activities of aqueous extract of <i>Baccharis articulata</i> against Herpes suis virus	Torres CV, Domínguez MJ, Carbonari JL, Sabini MC, Sabini LI, Zanon SM.	Nat Prod Commun	2011

Scopus	Apoptosis and mutagenicity induction by a characterized aqueous extract of <i>Baccharis articulata</i> (Lam.) Pers. (Asteraceae) on normal cells	Cariddi L., Escobar F., Sabini C., Torres C., Reinoso E., Cristofolini A., Comini L., Núñez Montoya S., Sabini L.,	Food and Chemical Toxicology	2012
PubMed	Baccharin prevents genotoxic effects induced by methyl methanesulfonate and hydrogen peroxide in V79 cells	de Oliveira PF, Leandro LF, Montanheiro G, Bastos JK, da Silva Filho AA, Tavares DC.	J Food Sci	2012
Scopus	<i>Schistosoma mansoni</i> : In vitro schistosomicidal activity of essential oil of <i>Baccharis trimera</i> (less) DC	de Oliveira R.N., Rehder V.L.G., Santos Oliveira A.S., Júnior Í.M., de Carvalho J.E., de Ruiz A.L.T.G., de Lourdes Sierpe Jeraldo V., Linhares A.X., Allegretti S.M.,	Experimental Parasitology	2012
Scopus	Antioxidant and anti-inflammatory activities of selected medicinal plants and fungi containing phenolic and flavonoid compounds	Diaz P., Jeong S.C., Lee S., Khoo C., Koyyalamudi S.R.,	Chinese Medicine (United Kingdom)	2012
PubMed	Activity of compounds isolated from <i>Baccharis dracunculifolia</i> D.C. (Asteraceae) against <i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	Johann S, Oliveira FB, Siqueira EP, Cisalpino PS, Rosa CA, Alves TM, Zani CL, Cota BB.	Med Mycol	2012
PubMed	Antioxidant/antibacterial activities of a topical phytopharmaceutical formulation containing a standardized extract of <i>Baccharis incarum</i> , an extremophile plant species from Argentine Puna	Nuño G, Zampini IC, Ordoñez RM, Alberto MR, Arias ME, Isla MI.	Phytother Res	2012
WebOfScience	Propolis and its constituent caffeic acid suppress LPS-stimulated pro-inflammatory response by blocking NF-kappa B and MAPK activation in macrophages	Bufo, MC; Ferreira, I; Costa, G; Francisco, V; Liberal, J; Cruz, MT; Lopes, MC; Batista, MT; Sforcin, JM	Journal Of Ethnopharmacology	2013

PubMed	Evaluation of genotoxicity and antigenotoxicity of artemisinin C in V79 cells by the comet and micronucleus assays	de Oliveira PF, Lima IM, Monteiro Neto Mde A, Bastos JK, da Silva Filho AA, Tavares DC.	Nutr Cancer	2013
Scopus	Inhibition of the human neutrophil oxidative metabolism by <i>Baccharis dracunculifolia</i> DC (Asteraceae) is influenced by seasonality and the ratio of caffeic acid to other phenolic compounds	Figueiredo-Rinhel A.S.G., Kabeya L.M., Bueno P.C.P., Jorge-Tiossi R.F., Azzolini A.E.C.S., Bastos J.K., Lucisano-Valim Y.M.,	Journal of Ethnopharmacology	2013
PubMed	<i>Baccharis trimera</i> (Less.) DC as genotoxicity indicator of exposure to coal and emissions from a thermal power plant	Menezes AP, Da Silva J, Roloff J, Reyes J, Debastiani R, Dias JF, Rohr P, de Barros Falcão Ferraz A.	Arch Environ Contam Toxicol	2013
Scopus	Response to: Green propolis and its inhibitory effect on tumor growth in different systemic malignancies	Rodrigues T.,	Food and Chemical Toxicology	2013
Scopus	Polyphenols as key players for the antileukaemic effects of propolis	Abubakar M.B., Abdullah W.Z., Sulaiman S.A., Ang B.S.,	Evidence-based Complementary and Alternative Medicine	2014
PubMed	Comparative evaluation of antiproliferative effects of Brazilian green propolis, its main source <i>Baccharis dracunculifolia</i> , and their major constituents artemisinin C and baccharin	de Oliveira PF, de Souza Lima IM, Munari CC, Bastos JK, da Silva Filho AA, Tavares DC.	Planta Med	2014
Scopus	Anti-trypanosomal phenolic derivatives from <i>Baccharis uncinella</i>	Grecco S.D.S., Félix M.J.P., Lago J.H.G., Pinto É.G., Tempone A.G., Romoff P., Ferreira M.J.P., Sartorelli P.,	Natural Product Communications	2014
PubMed	Inhibitory effects of <i>Baccharis dracunculifolia</i> on 1,2-dimethylhydrazine-induced genotoxicity and preneoplastic lesions in rat colon	Munari CC, Furtado RA, Santiago ML, Manhas SS, Bastos JK, Tavares DC.	Eur J Cancer Prev	2014

Scopus	Diterpenoids-potential chemopreventive and chemotherapeutic agents in leukemia	Sarkar S., Gopal P.K., Paul S.,	Current Pharmaceutical Biotechnology	2014
Scopus	A systematic review of medicinal plants used for weight loss in Brazil: Is there potential for obesity treatment?	Cercato L.M., White P.A.S., Nampo F.K., Santos M.R.V., Camargo E.A.,	Journal of Ethnopharmacology	2015
PubMed	Genotoxic and biochemical changes in <i>Baccharis trimera</i> induced by coal contamination	Menezes AP, Da Silva J, Rossato RR, Santos MS, Decker N, Da Silva FR, Cruz C, Dihl RR, Lehmann M, Ferraz AB.	Ecotoxicol Environ Saf	2015
PubMed	Gastroprotective activity of ent-beyerene derivatives in mice: Effects on gastric secretion, endogenous prostaglandins and non-protein sulfhydryls	Parra T, Benites J, Ruiz LM, Sepulveda B, Simirgiotis M, Areche C.	Bioorg Med Chem Lett	2015
PubMed	Gardenin B-induced cell death in human leukemia cells involves multiple caspases but is independent of the generation of reactive oxygen species	Cabrera J, Saavedra E, Del Rosario H, Perdomo J, Loro JF, Cifuentes DA, Tonn CE, García C, Quintana J, Estévez F.	Chem Biol Interact	2016
PubMed	Macrocyclic trichothecenes as antifungal and anticancer compounds	de Carvalho MP, Weich H, Abraham WR.	Curr Med Chem	2016
Scopus	Nanoparticles of waste material of propolis and gelatin as a novel system for delivery of L-ascorbic acid	de Francisco L.M.B., Costa Y.T.C., Outuki P.M., Souza R.P., Mendonça P.S.B., Novello C.R., Consolaro M.E.L., Bruschi M.L.,	Current Neuropharmacology	2016

PubMed	Hydroethanolic extract of <i>Baccharis trimera</i> promotes gastroprotection and healing of acute and chronic gastric ulcers induced by ethanol and acetic acid	Dos Reis Lívero FA, da Silva LM, Ferreira DM, Galuppo LF, Borato DG, Prando TB, Lourenço EL, Strapasson RL, Stefanello MÉ, Werner MF, Acco A.	Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol	2016
WebOfScience	Genotoxic, mutagenic and antigenotoxic effects of <i>Cecropia pachystachya</i> Trecul aqueous extract using in vivo and in vitro assays	Mendonca, ED; da Silva, J; dos Santos, MS; Carvalho, P; Papke, DKM; Ortmann, CF; Picada, JN; Reginatto, FH; Ferraz, ADF	Journal Of Ethnopharmacology	2016
PubMed	Chemical and toxicological effects of medicinal <i>Baccharis trimera</i> extract from coal burning area	Menezes AP, da Silva J, Fisher C, da Silva FR, Reyes JM, Picada JN, Ferraz AG, Corrêa DS, Premoli SM, Dias JF, de Souza CT, Ferraz Ade B.	Chemosphere	2016
PubMed	Antigenotoxicity and antimutagenicity of ethanolic extracts of Brazilian green propolis and its main botanical source determined by the <i>Allium cepa</i> test system	Roberto MM, Jamal CM, Malaspina O, Marin-Morales MA.	Genet Mol Biol	2016
PubMed	Evaluation of the genotoxicity/mutagenicity and antigenotoxicity/antimutagenicity induced by propolis and <i>Baccharis dracunculifolia</i> , by in vitro study with HTC cells	Roberto MM, Matsumoto ST, Jamal CM, Malaspina O, Marin-Morales MA.	Toxicol In Vitro	2016
PubMed	<i>Baccharis trimera</i> (Less.) DC Exhibits an Anti-Adipogenic Effect by Inhibiting the Expression of Proteins Involved in Adipocyte Differentiation	de Souza Marinho do Nascimento D, Oliveira RM, Camara RBG, Gomes DL, Monte JFS, Costa MSSP, Fernandes JM, Langassner SMZ, Rocha HAO.	Molecules	2017

PubMed	Baccharis dracunculifolia DC (Asteraceae) selectively modulates the effector functions of human neutrophils	Figueiredo-Rinhel ASG, de Melo LL, Bortot LO, Santos EOL, Andrade MF, Azzolini AECS, Kabeya LM, Caliri A, Bastos JK, Lucisano-Valim YM.	J Pharm Pharmacol	2017
PubMed	The SOS Chromotest applied for screening plant antigenotoxic agents against ultraviolet radiation	Fuentes JL, García Forero A, Quintero Ruiz N, Prada Medina CA, Rey Castellanos N, Franco Niño DA, Contreras García DA, Córdoba Campo Y, Stashenko EE.	Photochem Photobiol Sci	2017
PubMed	Cytotoxic mechanism of Baccharis milleflora (Less.) DC. essential oil	Pereira CB, Kanunfre CC, Farago PV, Borsato DM, Budel JM, de Noronha Sales Maia BHL, Campesatto EA, Sartoratto A, Miguel MD, Miguel OG.	Toxicol In Vitro	2017
WebOfScience	Assessment of genotoxic and antigenotoxic activities of artemisinin C in somatic cells of Drosophila melanogaster	Rodrigues, CRF; Plentz, LC; Flores, MD; Dihl, RR; Lehmann, M	Food And Chemical Toxicology	2017
Scopus	Anticancer activity of the supercritical extract of Brazilian green propolis and its active component, artemisinin C: Bioinformatics and experimental analyses of its mechanisms of action	Bhargava P., Grover A., Nigam N., Kaul A., Doi M., Ishida Y., Kakuta H., Kaul S.C., Terao K., Wadhwa R.,	International Journal of Oncology	2018

PubMed	Essential Oils of Five Baccharis Species: Investigations on the Chemical Composition and Biological Activities	Budel JM, Wang M, Raman V, Zhao J, Khan SI, Rehman JU, Tehen N, Tekwani B, Monteiro LM, Heiden G, Takeda IJM, Farago PV, Khan IA.	Molecules	2018
Scopus	Thermal Magnetic Field Activated Propolis Release From Liquid Crystalline System Based on Magnetic Nanoparticles	de Alcântara Sica de Toledo L., Rosseto H.C., dos Santos R.S., Spizzo F., Del Bianco L., Montanha M.C., Esposito E., Kimura E., Bonfim-Mendonça P.S., Svidzinski T.I.E., Cortesi R., Bruschi M.L.,	AAPS PharmSciTech	2018
PubMed	Biotoxicological Analyses of Trimeroside from Baccharis trimera Using a Battery of In Vitro Test Systems	Dos Santos MS, da Silva J, Menezes APS, de Barros FMC, Lemes MLB, Rossatto RR, Feistel C, de Almeida ID, Grivicich I, Prado L, Picada JN, de Barros Falcão Ferraz A.	Oxid Med Cell Longev	2018
PubMed	Cytotoxic Activity of Extracts from Plants of Central Argentina on Sensitive and Multidrug-Resistant Leukemia Cells: Isolation of an Active Principle from Gaillardia megapotamica	González ML, Joray MB, Laiolo J, Crespo MI, Palacios SM, Ruiz GM, Carpinella MC.	Evid Based Complement Alternat Med	2018
PubMed	Chemical characterization and cytotoxic, genotoxic, and mutagenic properties of Baccharis trinervis (Lam, Persoon) from Colombia and Brazil	Jaramillo-García V, Trindade C, Lima E, Guecheva TN, Villela I, Martinez-Lopez W, Corrêa DS, Ferraz ABF, Moura S, Sosa MQ, Da Silva J, Henriques JAP.	J Ethnopharmacol	2018

PubMed	Phytochemical Study and Evaluation of the Cytotoxic Properties of Methanolic Extract from <i>Baccharis obtusifolia</i>	Romero-Benavides JC, Ortega-Torres GC, Villacis J, Vivanco-Jaramillo SL, Galarza-Urgilés KI, Bailon-Moscoso N.	Int J Med Chem	2018
Scopus	A review of biological and pharmacological activities of <i>Baccharis trimera</i>	Silveira Rabelo A.C., Caldeira Costa D.,	Chemico-Biological Interactions	2018
PubMed	Therapeutic effect of <i>Baccharis anomala</i> DC. extracts on activated hepatic stellate cells	Basso BS, de Mesquita FC, Dias HB, Krause GC, Scherer M, Santarém ER, de Oliveira JR.	EXCLI J	2019
Scopus	Chemical characterization, antihyperlipidaemic and antihyperglycemic effects of Brazilian bitter quina species in mice consuming a high-refined carbohydrate diet	Cosenza G.P., Viana C.T.R., Campos P.P., Kohlhoff M., Fagg C.W., Brandão M.G.L.,	Journal of Functional Foods	2019
PubMed	Hydroalcoholic extract from <i>Baccharis dracunculifolia</i> recovers the gastric ulcerated tissue, and p-coumaric acid is a pivotal bioactive compound to this action	Costa P, Boeing T, Somensi LB, Cury BJ, Espíndola VL, França TCS, de Almeida MO, Arruda C, Bastos JK, da Silva LM, de Andrade SF.	Biofactors	2019
PubMed	Cellular and molecular effects of <i>Baccharis dracunculifolia</i> D.C. and <i>Plectranthus barbatus</i> Andrews medicinal plant extracts on retinoid metabolism in the human hepatic stellate cell LX-2	da Silva CM, Caetano FH, Pereira FDC, Morales MAM, Sakane KK, Moraes KCM.	BMC Complement Altern Med	2019
PubMed	Antioxidant, Gastroprotective, Cytotoxic Activities and UHPLC PDA-Q Orbitrap Mass Spectrometry Identification of Metabolites in <i>Baccharis grisebachii</i> Decoction	Gómez J, Simirgiotis MJ, Lima B, Paredes JD, Villegas Gabutti CM, Gamarra-Luques C, Bórquez J, Luna L, Wendel GH, Maria AO, Feresin GE, Tapia A.	Molecules	2019

Scopus	Anti-ophidian properties of herbal medicinal plants: Could it be a remedy for snake bite envenomation?	Panda S., Kumari L.,	Current Drug Discovery Technologies	2019
Scielo/ LILACS	Potential of <i>Baccharis alnifolia</i> Meyen & Walpan (Chilka) from northern Chile used as a medicinal infusion	Soto, Emilio; Bustos, Luis; Simirgiotis, Mario Juan; Parra, Claudio.	Ciência Rural	2019
Scopus	<i>Baccharis dracunculifolia</i> : Chemical constituents, cytotoxicity and antimicrobial activity	Bonin E., Carvalho V.M., Avila V.D., Aparecida dos Santos N.C., Benassi-Zanqueta É., Contreras Lancheros C.A., Santos Previdelli I.T., Ueda-Nakamura T., Alves de Abreu Filho B., Nunes do Prado I.,	LWT	2020
PubMed	Verbascoside, synthetic derivatives and other glycosides from Argentinian native plant species as potential antitumoral agents	Garro HA, Bruna-Haupt E, Cianchino V, Malizia F, Favier S, Menacho-Márquez M, Cifuentes D, Fernández CO, Pungitore CR.	Nat Prod Res.	2020
Scopus	Anti-Schistosoma mansoni effects of essential oils and their components	Islam M.T., Martorell M., Salehi B., Setzer W.N., Sharifi-Rad J.,	Phytotherapy Research	2020
PubMed	Correlating Artepillin C cytotoxic activity on HEp-2 cells with bioinspired systems of plasma membranes	Kobal MB, Pazin WM, Bistaffa MJ, Constantino CJL, Toledo KA, Aoki PHB.	Mater Sci Eng C Mater Biol Appl	2020
WebOfScience	Antibacterial activity of chitosan/collagen membranes containing red propolis extract	Loureiro, KC; Barbosa, TC; Nery, M; Chaud, MV; Silva, CF; da Andrade, LN; Correa, CB; Jaguer, A; Padilha, FF; Cardoso, JC; Souto, E; Severino, P	Pharmazie	2020

Scopus	Repellent and acaricidal activity of essential oils and their components against <i>Rhipicephalus</i> ticks in cattle	Salman M., Abbas R.Z., Israr M., Abbas A., Mahmood K., Khan M.K., Sindhu Z.U.D., Hussain R., Saleemi M.K., Shah S.,	Veterinary Parasitology	2020
PubMed	15 β -Senecioyl-oxy-ent-kaur-16-en-19-oic Acid, a Diterpene Isolated from <i>Baccharis lateralis</i> , as Promising Oral Compound for the Treatment of Schistosomiasis	Sessa DP, Mengarda AC, Simplicio PE, Antar GM, Lago JHG, de Moraes J.	J Nat Prod	2020
PubMed	Gastric healing effect of p-coumaric acid isolated from <i>Baccharis dracunculifolia</i> DC on animal model	Boeing T, Costa P, Venzon L, Meurer M, Mariano LNB, França TCS, Gouveia L, de Bassi AC, Steimbach V, de Souza P, de Almeida MO, Arruda C, de Andrade SF, Bastos JK, da Silva LM.	Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol	2021
Scopus	Use of supercritical CO ₂ to obtain <i>Baccharis uncinella</i> extracts with antioxidant and antitumor activity	Lucas A.M., Bento A.F.M.L., Vargas R.M.F., Scheffel T.B., Rockenbach L., Diz F.M., Capellari A.R., Morrone F.B., Cassel E.,	Journal of CO ₂ Utilization	2021
PubMed	<i>Baccharis trimera</i> (Less.) DC leaf derivatives and eupatorin activities against <i>Leishmania amazonensis</i>	Sahid EDN, Claudino JC, Oda FB, Carvalho FA, Santos AGD, Graminha MAS, Clementino LDC.	Nat Prod Res.	2021