

AVELOZ (*EUPHORBIATIRUCALLI*): TOXICIDADE DA PLANTA

Eliane Aparecida Ribeiro¹,
Talita Kobayashi Mariano²,
Vitória Maria Pereira³,
Alexandre Massao Sugawara⁴

¹Universidade Anhembi Morumbi. Graduação em Farmácia.
E-mail para contato: lia.ribeirojoay@gmail.com

²Universidade Anhembi Morumbi. Graduação em Farmácia.
E-mail para contato: talita397@hotmail.com

³Universidade Anhembi Morumbi. Graduação em Farmácia.
E-mail para contato: viimariaa.pereira@gmail.com

⁴Orientador, professor da Universidade Anhembi Morumbi.
E-mail para contato: profalexandremassao@gmail.com

Recebido em agosto de 2018.

Aceito em janeiro de 2019.

Resumo

Muitas plantas são utilizadas empiricamente para tratamentos de doenças por serem naturais, as pessoas acreditam que elas possam oferecer um tratamento mais efetivo que os tratamentos tradicionais. O aveloz é uma planta bastante utilizada popularmente para fins medicinais relacionando-a ao combate ao câncer, mas pouco se sabe dos seus efeitos no organismo e sobre sua segurança toxicológica. O presente trabalho apresenta dois testes de determinação do potencial tóxico com o extrato hidroalcoólico desta planta. O primeiro experimento foi realizado expondo concentrações crescentes do extrato ao micro crustáceo *Artemia salina*. O segundo teste, foi realizado com raízes de cebolas por ser um método que indica se a substância tem efeito genotóxico. O teste com *Artemias* indica uma concentração letal 50% de 5765,35 ppm com intervalo de confiança de 4365,31 e 7614,40. O experimento com cebolas mostra que em todas as concentrações não houve redução do crescimento radicular, portanto, não

houve inibição da mitose celular, por conta de algum efeito tóxico mitótico. Com os resultados dos experimentos feitos, é possível concluir que o aveloz apresenta baixa toxicidade. Porém, há necessidade de mais estudos e testes que comprovam a sua eficácia e segurança, para que possam ser utilizadas com segurança como terapia alternativa por quem as utilizam.

Palavras-chave: Aveloz; Euphorbiatirucalli; Toxicidade.

Introdução

Na busca incessante por melhorias na qualidade de vida dos seres humanos, a fauna e a flora têm sido exploradas como matérias-primas para a elaboração de medicamentos. As espécies vegetais utilizadas para finalidades terapêuticas são genericamente denominadas “plantas medicinais”. Essas aplicações devem ser validadas cientificamente, assim como sua atividade terapêutica e fatores toxicológicos que possam produzir.

É bem conhecido que a eficácia terapêutica de uma planta medicinal não advém de um simples grupo de compostos, mas de uma grande variedade de fitoquímicos denominado “fitocomplexo”, cuja composição pode ser influenciada por fatores endógenos ou exógenos ao vegetal.

Devido a grande variabilidade de substâncias e concentrações de substâncias existentes nas plantas, suas composições podem apresentar diversas e distintas atividades biológicas, incluindo atividade toxicológica.

Diante da grande diversidade de espécies vegetais brasileiros, a possibilidade de utilização de fitoterápicos no desenvolvimento de novos produtos milagrosos resulta no uso indiscriminado pela população, o que atualmente constitui um problema crescente para a saúde, pois a utilização desses recursos na automedicação pode causar a piora dos sintomas da doença (1-3).

Assim o estudo do potencial tóxico dos vegetais é premissa muito importante para o uso seguro das plantas medicinais. Após a determinação dos estudos toxicológicos tem-se início o estudo potencial terapêutico da planta. O conjunto dos dados de segurança e eficácia integram informações fundamentais para o uso seguro e eficaz no tratamento de doenças. As plantas da família Euphorbiaceae têm sido muito utilizadas para tratar as mais variadas doenças (AVELAR, 2010), e a *Euphorbiatirucalli* Linneau, conhecida como Aveloz, originária da África, mas bem adaptada na região norte e nordeste do Brasil, ficou consagrada popularmente em “garrafadas”, atribuindo a ela propriedades quimioterápicas no combate ao câncer^(2,4,5).

Objetivo

O presente trabalho tem como objetivo a realização do estudo pré-clínico toxicológico utilizando do extrato bruto da planta Aveloz.

Metodologia

Preparação do extrato

Foi preparado o extrato hidroalcoólico 1:1 por percolação, após a secagem da planta. Totalizando 34g de planta seca e 34ml de extrato. As partes aéreas da planta foram lavadas, secas e rasuradas. Mantidas em estufa a 37°C por seis dias. A planta foi processada até completa granulação fina, obtendo-se 34 g de droga vegetal seca em pó. O material sofreu prévia hidratação com álcool 60% e percolação com 34 ml de álcool 60%. Foi obtido ao final do processo, extrato hidroalcoólico 1:1 em álcool 60%. O extrato foi armazenado em um vidro âmbar, devidamente identificado.

Teste de toxicidade aguda *Comartemia salina*

A *Artemia salina* foi utilizada no projeto como o bioindicador. Ela é utilizada em testes de toxicidade aguda devido à sua capacidade para formar cistos dormentes, sua praticidade de manuseio e cultivo, por ser um método rápido e barato, aplicável como bioindicador em uma avaliação toxicológica pré-clínica. Diversos ensaios de toxicidade têm sido realizados

testando diferentes substâncias, em *Artemiasp*. (3,6-8)

A *Artemia salina* é uma espécie de micro crustáceo, facilmente encontrado em águas salgadas. Essa espécie marinha é utilizada em experimentos laboratoriais como um bioindicador, sendo o seu grau de tolerância em relação a um fator ambiental reduzido e específico, de modo que apresenta uma resposta nítida frente a pequenas variações na qualidade do ambiente. A letalidade desse organismo tem sido utilizada para identificação de repostas biológicas, nas quais as variáveis como a morte ou vida são as únicas envolvidas^(3,9,10).

Foi utilizada a metodologia de Meyer para *Artemia salina*. Preparou-se uma solução salina (com sal marinho não iodado e água mineral) na concentração de 38 g/L-1. Os ovos de *Artemia salina* foram colocados para eclodir na solução salina, por 48 horas, com aeração constante e temperatura controlada de 25 °C. Após a eclosão dos ovos, cerca de dez larvas ativas de *Artemia salina* foram transferidas com uma micropipeta para tubos de ensaio contendo a solução salina e amostras a serem testadas em diferentes concentrações de extrato de Aveloz. Após 24 horas foram determinadas a quantidade de mortos e vivos. Para a análise de morte foi observada a inatividade por mais de 20 segundos e ausência de atividade intracorpórea em microscópio estereoscópio. Os dados foram expressos como CL50 (concentração letal média). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), são consideradas tóxicas substâncias que apresentam valores de DL50 abaixo de 1000 ppm (ou 1000 µg/ml) em *Artemia salina*. O cálculo utiliza a análise Probit com 95% de intervalo de confiança^(3,10).

Avaliação da inibição do crescimento de meristemas de *Allium cepa* L.

Nos últimos anos, o teste com *Allium cepa*, vem sendo utilizado por apresentar vantagens como: baixo custo, alta confiabilidade e concordância com outros testes de genotoxicidade. (4,11, 12)

Este teste é capaz de avaliar parâmetros macroscópicos como alteração de cor, formato e tamanho da radícula. Também é capaz de avaliar parâmetros microscópicos, tais como: 1) o índice mitótico, o qual

indica se a substância tem efeito citotóxico; e 2) e a ocorrência de anormalidades e aberrações cromossômicas, as quais indicam se a substância tem efeito genotóxico^(4,13, 14).

Para realização do teste A. cepa, as raízes da cebola foram mantidas em água destilada por 72 horas. Após esse prazo com o auxílio de uma régua realizou-se a medida das raízes, sendo realizada uma padronização entre as raízes. Logo após os bulbos foram retirados do contato com a água destilada e colocados sua área radicular em contato com os extratos diluídos, permanecendo mais 48h no tratamento e em seguida foram medidas com auxílio de uma régua.

Análises estatística

Os resultados foram expressos por média \pm desvio padrão, analisados de forma independente. Os ensaios foram analisados por ANOVA - One-way - seguido de aplicação do teste Tukey utilizando o programa GraphPad versão 5.0. As diferenças significativas foram consideradas como $p < 0,05$, $p < 0,01$ e $p < 0,001$.

Para obtenção dos valores de CL50 foi utilizada a análise PROBIT, com 95% de intervalo de confiança⁽⁵⁾.

Avelóz

Segundo Machado (2007) a espécie botânica *Euphorbiatirucalli* Linneau é uma planta pertencente à família *Euphorbiaceae*, representada por cerca de 300 gêneros e, aproximadamente 7500 espécies. Lima (2008), descreve a espécie popularmente como “Avelóz”, “cachorro pelado”, “pau-pelado”, “cega-olho”, entre outros. Botanicamente, classificada como uma planta suculenta, produtora de um látex branco, que mede até dez metros de altura, apresenta tronco e ramos lenhosos de cor marrom-claro ou acinzentado, do qual surgem os ramos jovens que são verdes e cilíndricos^(6,15).

Os ramos da *Euphorbiatirucalli* L. possuem um látex de cor branca, que quando cortados o liberam. O látex é considerado irritante, cáustico e até mesmo tóxico, tanto que, se chegar a atingir a região dos olhos pode causar lesões na córnea, levando à cegueira temporária. O contato pode provocar sinais de irritação,

edema nas pálpebras, lacrimejamento, causando o comprometimento da visão. Com isso essa planta passou a ser chamada popularmente também de “cega-olho”. Neste contexto, é importante ressaltar que todas as partes desta planta são tóxicas. O seu látex pode causar lesões se entrar em contato com a pele e mucosas, causando edema na boca, lábios e língua e, se for ingerido, pode causar vários inconvenientes, como náuseas, vômito e diarreia^(7,16).

Na literatura, são descritos diversos usos populares como analgésico, anti-inflamatório, emético, laxativo, impotência, estimulante do sistema imune, tratamento de câncer, antiescorpiônica, ofídica, purgativo, antirreumático, antiasmático, antiespasmódico, antibiótico, antivirótico, expectorante, fungicida, antissifilítico, tratamento de carcinomas, epitelomas benignos e cauterizante de verrugas^(8,17).

Constituintes químicos

A família das *Euphorbias* está em estudo por apresentar diversos constituintes químicos. Através de estudos, foram encontrados e isolados os ésteres de formol em sua composição⁽⁷⁾.

De acordo com Goel, e Kazanietz (2007), ésteres de formol são moléculas derivadas de diterpenos tetracíclicos, restritos às famílias *Euphorbias* e *Thymelaceae*, que ativam a proteína quinase C (CPK, responsável pela regulação de vários processos celulares incluindo proliferação, apoptose e migração celular), de forma semelhante ao diacilglicerol^(7,18).

Alguns pesquisadores descobriram que o seu látex é composto por água (53,8% a 79,9%), diterpenos do tipo tigliane (ésteres de formol), ingenane (ésteres de ingenol), dafnanos e dafnanos aromáticos. Enquanto outras pesquisas avaliaram o seu látex fresco e identificaram álcool terpênico, taraxasterol e o tirucalol. Uma outra análise revelou que seu látex seco apresentou 75,8 a 82,1% de resina, a qual supõe-se que seja o seu principal componente^(7,19- 21).

No entanto, pesquisadores da planta, embasados nas análises fitoquímicas realizadas, apontam relevância aos hidrocarbonetos terpênicos, açúcares e ácidos orgânicos. Todavia, o composto de maior interesse, parece ser o éster de formol, de nome químico: 3,3'-di-o-methylellagic-acid, 12-o-(2z)(4e)-octadie-

noyl-4- deoxyphorbol-13-acetato considerado um agente pró-cancerígeno, e também o 4- desoxi-forbol; o 12-o-tetradecanoil forbol-13-acetato, 12-0-(22)(4E)-octadienol-4- deoxiforbol-13-acetato, ácido 3, 3'-di-0-metil-elágico ^(7,16,20).

Outros compostos encontrados, são o acetato de sapogenina, flavonóides, óleos essenciais (eugenol), ácido succínico, ácido elágico, ácido cítrico, ácido málico, hentriacontano, hentriacontanol, kampeferol, isoeuphoral, taraxerin e beta-sitosterol ^(7,16).

Uso na medicina popular

A planta é utilizada na medicina popular africana como repelente de insetos; o seu látex é usado contra a impotência sexual, epilepsia, dor de dente, hemorróidas, picadas de cobra e tosse; a raiz é utilizada para picadas de cobras e o chá das folhas é utilizado para infecções bacterianas ⁽⁷⁾.

No Brasil, a planta *E. tirucalli* é usada principalmente contra o câncer, epitelomas, sarcomas, tumores e verrugas. Na região nordeste do Brasil, o látex de *E. tirucalli* é usado como agente antimicrobiano, laxativo, parasitoses intestinais, asma, tosse, dor de ouvido, reumatismo, verrugas, câncer, cancro, epiteloma, sarcoma, tumores de pele e como um remédio popular contra a sífilis ^(7,22-24).

A posologia utilizada para esses diversos tipos de patologias é muito variada, baseada somente no conhecimento empírico. Para ser utilizada externamente, como, por exemplo em verrugas, indica-se colocar uma pouca do látex sobre o local. No caso de feridas com pus, primeiro deve-se lavar as feridas e, depois, pingar algumas gotas do látex sobre a ferida ^(7,25,26).

Teste da droga vegetal in vitro

Estudos têm sido realizados para avaliar as diversas atividades presente no Aveloz, entre elas, atividade imunossupressora, mielomoduladora e anti-inflamatória, atividade tumoral e antitumoral ⁽⁷⁾.

Atividade imunopressora

Em estudos in vitro realizados por AYA et al., (1991) foi demonstrado que um constituinte presente

no látex da *E. tirucalli* L. africana, denominado 4- desoxiforbol, parece ter a capacidade de promover uma redução na imunidade celular específica associada à ativação da replicação do vírus Epstein-Barr (EBV) em sua fase latente, ilustrada por um aumento da infecção dos linfócitos B pelo vírus, provavelmente por danos ao DNA leucocitário, associado, ainda, a uma provável supressão imunológica ^(7,27).

Atividade mielomoduladora e anti-inflamatória

A utilização do látex da *E. tirucalli* L. pela medicina não formal para o tratamento de diversos tipos de cânceres, motivou Valadares et al., (2006) a avaliarem in vivo a possível propriedade mielomoduladora em tumores de ascite de Ehrlich (EAT). Em seus estudos, foi possível observar que os extratos etanólicos (125, 250 e 500 mg/Kg), após indução tumoral, estimularam a mielopoiese e a redução do volume do baço, o que não aconteceu com o grupo que sofrera somente a indução tumoral. Nestes, pelo contrário, foi deflagrada mielossupressão e esplenomegalia. No que diz respeito aos níveis plasmáticos de prostaglandinas, que geralmente encontram-se drasticamente elevados devido ao processo inflamatório causado pelo tumor, foi observado recuperação a níveis admitidos como normais para os animais que receberam os extratos da planta. Entretanto, não foram elucidados os mecanismos pelos quais foram obtidos aqueles resultados, o que não permitiu estabelecer se há somatória de atividades ou se os efeitos observados são consequência um dos outros ^(7,28).

Além disso, Ravikanth et al., (2002), demonstraram que outra espécie do gênero *Euphorbia*, a *Euphorbia-nivulia*, também possui atividade anti-inflamatória in vitro por inibição da atividade da prostaglandina E2. Contudo, seus constituintes químicos são diferentes aos encontrados na *E. tirucalli* L., muito embora pertençam à mesma classe química, ou seja, diterpenos (3,12-diacetil-8-benzoilingol e 3,12-diacetil-7-benzoil-8-nicotinolingol) e triterpenos (cicloart-25-en-3 β -ol e o ciclonivulinol). Estes achados sugerem que a atividade anti-inflamatória possa estar presente em várias espécies de *Euphorbiaceae* e, talvez, esteja relacionada à presença de di e triterpenos na constituição comum do gênero ^(7,29).

Atividade tumoral e antitumoral

A PKC é regulada por sinais bioquímicos extrínsecos, como por exemplo, hormônios e fatores de crescimento, além de eventos de transdução de sinais, respondendo a estímulos específicos neuronais, hormonais e dos fatores de crescimento. A ativação e a translocação da PKC do citosol até a membrana plasmática ocorre devido a um aumento transitório de diacilglicerol ou pela exposição a outros agentes como os ésteres de forbol, que podem desencadear processos apoptóticos, proliferação celular através de uma elevada estimulação ou desregulação, que estão diretamente relacionadas a várias doenças como diabetes mellitus, problemas cardiovasculares, câncer, entre outros. (7,30- 32)

Neste contexto, WADA et al., (2002) observaram que a partir de várias sínteses do constituinte 4-deoxiphorbol foram originadas quatro novas moléculas com variações na sua hidrofiliabilidade desativando a PKC, diferindo das reações apresentadas pelos ésteres de formol, podendo assim, caracterizarem-se como potenciais antitumorais e antivirais a serem explorados. Considerando essa capacidade de modificação estrutural, que leva a características diferentes de seus compostos, é possível gerar diversas atividades biológicas de interesse clínico-farmacológico (7,34).

Toxicologia

A toxicologia estuda o efeito de substâncias nos organismos vivos. Muitas pessoas utilizam diversas substâncias sem ao menos ter conhecimento sobre as suas propriedades. Segundo Machado (2007), o conceito de substâncias tóxicas é bastante relativo, pois depende da dosagem e do indivíduo.

O primeiro teste toxicológico a que são submetidos os compostos é o agudo-letal, é uma análise, após curta exposição (24h – 48h) do composto com o organismo bioindicador. Em toxicologia, dose letal mediana (DL50 ou LD50, do inglês Lethal Dose) é a dose necessária de uma dada substância ou tipo de radiação para matar 50 % de uma população em teste. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), são consideradas tóxicas substâncias que apresentam DL50 abaixo de 1000 ppm em *Artemia salina* (2,10).

Resultado e discussão

O estudo da toxicidade em *Artemia salina* com análise probit mostrou que a concentração letal 50% do extrato hidroalcoólico de *Euphorbiatirucallié* de 5765,35 com intervalo de confiança de 4365,31 e 7614,40. **Figura 1 - CL50 usando análise Probit**

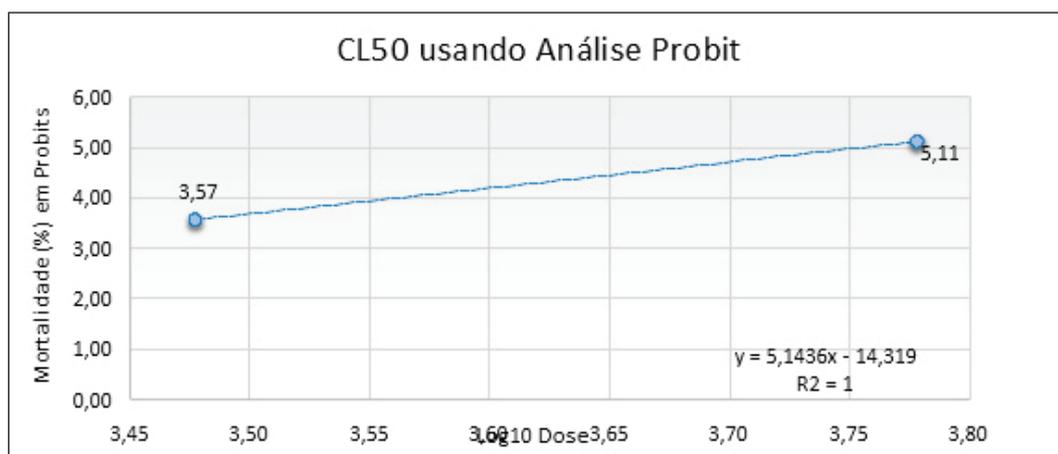


Tabela 1: Dados consolidados de CL50 e IC95

CL50 ppm	Intervalo de confiança Inferior	Intervalo de confiança superior
5765,35	4365,31	7614,40

Meyer et al. (1982) estabeleceram uma relação entre o grau de toxicidade e a dose letal média, CL50, apresentada por extratos de plantas sobre larvas de *A. salina*, desde então, considera-se que quando são verificados valores acima 1000 µg/mL, estes, são considerados atóxicos. Sendo assim, o extrato hidroalcoólico de *Euphorbiatirucalli* pode ser considerado atóxico, pois apresenta uma concentração letal 50 de 5765,35 (IC 4365,31 a 7614,40) ^(8,10).

Uma larga faixa nos valores de CL50 são encontrados na literatura, ratificando as variações no nível tóxico dessa espécie. Entre os estudos que comprovam elevada toxicidade, Brasileiro et al. (2006) descrevem a toxicidade do extrato concentrado por rota evaporação de *Euphorbiatirucalli* sobre *A. salina*, relatando CL50 da ordem de 23,10 ppm. Moshiet al (2006) também utilizando-se de extrato seco, obteve uma CL50 de 98,27 ppm em *A. salina*. Tiwari et al (2003) utilizando extrato liofilizado, diluído em água destilada, obteve uma concentração letal 50 de 9,01 mg.L⁻¹ o que equivale à 900 ppm em espécie de peixe *Channapuntatus*. Este trabalho confirma a toxicidade da planta, entretanto, numa concentração letal bem maior.

Em organismos mais superiores, no entanto, os resultados apresentaram-se diferentes, como na avaliação de toxicidade oral aguda em camundongos realizada por Machado (2007), que verificou que doses entre 2.000 e 5.000mg/Kg do extrato bruto provocou alteração na frequência respiratória; na menor dosagem, porém, a conclusão do autor foi exclusiva para toxicidade, o que corrobora os resultados de Sousa (2012), segundo os quais, o látex diluído em água (0,05%) consumido por período prolongado (65 dias) não alterou parâmetros comportamentais e fisiológicos (consumo de água e ração), bioquímicos (TGO, TGP, ureia e creatinina), hematológicos (contagem leucocitária) e histopatológicos hepático e renal de ratos adultos. Sousa (2012) conclui, portanto, que o Avelóz não apresenta toxicidade sub-crônica e sugere que seu consumo como planta medicinal é seguro ^(4,9,10,34).

Desta forma, devido à variabilidade de resultados na literatura, este trabalho testou a toxicidade do extrato hidroalcoólico de *Euphorbiatirucalli* no teste de meristemas de *Allium cepa* L.

Tabela 2: Análise da toxicidade aguda (48 horas) do extrato hidroalcoólico de *Euphorbiatirucalli*, baseada no comprimento médio e desvio padrão da radícula de *A. cepa*

Tratamento	Crescimento radicular (cm)	Teste de Turkey
Controle H ₂ O	3,4 ± 0,05	
500 ppm	5,0 ± 0,08	p < 0,05 vs controle H ₂ O
1000 ppm	4,1 ± 0,12	p < 0,05 vs controle H ₂ O
2000 ppm	4,0 ± 0,11	p < 0,05 vs controle H ₂ O
3000 ppm	3,6 ± 0,08	p < 0,05 vs controle H ₂ O
6000 ppm	3,4 ± 0,11	p < 0,05 vs controle H ₂ O
Controle positivo*	2,0 ± 0,11	p < 0,05 em relação a todos os tratamentos

*paracetamol 400 mg/L

A Tabela 2 mostra a análise de toxicidade da do extrato hidroalcoólico de *Euphorbiatirucalli*, em diferentes concentrações, apresentando à média e o desvio padrão do comprimento da radícula de *A. cepa*. Foi realizado o teste ANOVA one way que demons-

trou que houve diferença significativa entre as médias (P<0,05). Através do teste de Tukey para múltiplas comparações entre os grupos do sistema teste, observou-se que o controle negativo se difere do controle positivo, e das diferentes concentrações do extrato.

Este resultado mostra que em todas as concentrações não houve redução do crescimento radicular, portanto, não houve inibição da mitose celular, por conta de algum efeito tóxico mitótico. Efeitos altamente tóxicos promovem atraso do ciclo celular ou, ainda, morte

celular, caso as lesões no DNA não sejam reparadas. Assim, pode-se concluir, pelo menos em parte, que o extrato de *Euphorbiatirucalli* não é tóxico para o crescimento radicular em *Allium Cepa*.

Tabela 3: Análise da toxicidade aguda (48 horas) do extrato hidroalcoólico de *Euphorbiatirucalli*, baseada no comprimento médio e desvio padrão da radícula de *A. cepa*

Tratamento	Crescimento radicular (cm)	Teste de Turkey
Paracetamol* pct	2,9 ± 0,09	Sem diferença estatística
500 ppm + pct	3,2 ± 0,12	Sem diferença estatística
1000 ppm + pct	2,7 ± 0,07	Sem diferença estatística
2000 ppm + pct	2,9 ± 0,08	Sem diferença estatística
3000 ppm + pct	2,9 ± 0,11	Sem diferença estatística
6000 ppm + pct	3,3 ± 0,12	Sem diferença estatística

*paracetamol 400 mg/L

As concentrações de 500, 1000 e 2000 ppm estimularam o crescimento radicular no teste *Allium Cepa*. Assim, as diluições do extrato de *Euphorbiatirucalli* foram testadas contra o controle positivo paracetamol à 400 mg/L. A hipótese a ser testada era se o extrato em suas concentrações estimulantes de crescimento poderia reverter a inibição de crescimento radicular causado pelo controle positivo. Nenhuma das concentrações mostrou diferença significativa na inibição do crescimento causado pelo paracetamol. Neste experimento, o crescimento radicular do controle positivo não foi significativo. Desta forma, novos testes ainda precisam ser feitos para demonstrar se o extrato pode reverter a inibição do crescimento radicular causado pelo controle positivo.

Conclusão

Considerando a pesquisa realizada, verificou-se que, em resultados preliminares, o extrato do Aveloz, em baixas concentrações, não apresenta potencial tóxico. Porém, com aumento das concentrações, o látex do extrato bruto apresenta indícios de toxicidade. No

entanto, pesquisas devem ser realizadas a fim de elucidar os mecanismos pelos quais suas potencialidades tóxicas são exercidas pois, no geral, os trabalhos em que a toxicidade foi testada, apenas descrevem os resultados, sem, contudo, elucidar os mecanismos toxicodinâmicos do extrato de Aveloz e mesmo com esses resultados, ainda pouco se sabe sobre os efeitos tóxicos provocados pelo consumo da planta. Dessa maneira muitas pesquisas devem ser feitas para a toxicidade ser avaliada, em busca da real segurança do seu consumo e dos seus efeitos nos organismos.

Referencias

Capasso R, Izzo A, Pinto L, Bifulco T, Vitobello C, Mascolo N. **Phytotherapy and quality of herbal medicines**. Revista Fitoterapia. Elsevier v. 71 2000.

Baccaro, M. R.; Moreno, A. M.; Corrêa, A.; Ferreira, A. J. P.; Calderaro, F. F. **Resistência antimicrobiana de amostras de *Escherichia coli* isoladas de fezes de leitões com diarreia**. Arq. Inst. Biol. São Paulo (SP), v. 69, n 2,. 2002.

Nawaz, Mohamed. Erickson, Bruce. Khan,

Ashraf, Khan Saeed, Jairaj, Pothuluri. Rafi, Fate-meh, Sutherland, John, Doug Wagner. Cerniglia, Carl. **Human health impact and regulatory issues involving antimicrobial resistance in the food animal production environment.** 2001.

Avelar, B. A. **Detecção *in vitro* de citocinas intracitoplasmáticas (interferon gama, fator de necrose tumoral, interleucina 4 e interleucina 10) em leucócitos humanos tratados com extrato bruto diluído de *Euphorbia tirucalli*.** Dissertação (Mestrado). Programa Multicêntrico em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri. Diamantina (MG), 2010.

MACHADO, M. M. **Perfil fitoquímico e avaliação dos principais efeitos biológicos e imunológicos *in vitro* da *Euphorbia tirucalli*.** 2007. 105 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2007.

Bueno, A. C. Piovezan, M. **Bioensaio toxicológico utilizando *Artemia salina*: fatores envolvidos em sua eficácia.** Santa Catarina, 2008.

Carvalho, Camilo; Matta, Sérgio; Mela, Fabiana; Andrade, Daniel. Carvalho, Leandro; Nascimento, Paulo; Silva, Marcelo; Rosa, Marcelo. **Cipó-cravo (*Tynnanthus fasciculatus* Miers - Bignoniaceae): Estudo fitoquímico e toxicológico envolvendo *Artemia salina*.** Revista Eletrônica de Farmácia Vol 6(1), 2009.

Foguel, Aline. Calderini, Marielle. Aristaque, Mictielhe. **Estudo comparativo entre os teores de cafeína presente nos diferentes tipos de cafés industrializados.** 2010. Araras, (SP).

ABEL, P.D. **Water Pollution Biology.** Ellis Horwood Ltd, Publishers, Chichester, 1989. Meyer, B. N., Ferrigni, N. R., Putnan, J. E., Jacobsen, L. B., Nichols, D. E., Mcl. Aughlin, J. Brine shrimp: A convenient general bioassay for active plant constituents. *Journal of Medical Plant Research*, 1982, v. 45, n.1, p. 31-34.

Bagatini, M. D.; Silva, A. C. F.; Tedesco, S. B. **Uso do sistema teste de *Allium cepa* como bioindicador de genotoxicidade de infusões de plantas medicinais.** Revista Brasileira de Farmacognosia, 2007, v. 17, n. 3, p. 444-447.

Fiskeslo, G. **The *Allium testas* as a standard in environmental monitoring.** *Hereditas*, 1985, v. 102, p. 99-112.

Arraes, A. I. O. M.; Longhin, S. R. **Otimização de ensaio de toxicidade utilizando o bioindicador *Allium cepa* como organismo teste.** Enciclopédia Biosfera, Centro Científico Conhecer – Goiânia (GO). v.8, n.14, p. 1958-1972, 2012.

Gadano, A.; Gurni, A.; López, P.; Ferraro, G.; Carballo, M. **In vitro genotoxic evaluation of the medicinal plant *Chenopodium ambrosioides*,** *Journal of Ethnopharmacology*. 2002.v.81, n.1, p.11-16.

Lima, A. **Índice terapêutico fitoterápico: ITE**, 1ed. – Petrópolis, (RJ): EPUB, 2008.

Lorenzi, H. & Matos, F.J.A. **Plantas Medicinais no Brasil: nativas e exóticas.** Nova Odessa, Plantarum 2002.

Tofanelli, E.J.; Silva, F.A. **Propriedades fitoterápicas de *Euphorbia tirucalli* L.: da etnobotânica a farmacognosia.** *BIOFAR*, 2011, v.6, n.1, p.151-166.

Goel, G.; Makkkar, H.P.S.; Francis, G. *et al.* **Phorbol Esters: Structure, Biological Activity and Toxicity in Animals.** *Int. J. Toxicol.* 2007., v.26.

Silva, A. C. P.; Faria, D. E. P.; Borges, N. B. E. S.; Souza, I. A.; Peters, V. M.; Guerra, M. O. **Toxicological screenig of *Euphorbia tirucalli* L.: Developmental toxicity studies in rats.** *Journal of Ethnopharmacology*, Minas Gerais, n2007, 110.

Varricchio, M.C.B.N.; Pereira, C.; Sales S, F.; Gomes, T.; Daudt, E.; Aquino, C.L.; Barbosa, G.M.; Gomes, M.; Pyrrho, A.S.; Hobaica, P.E.M.; Branco, M.C.; Kuster, R.; Holandino, C. **Chronic toxicological effects of high diluted solutions of Aveloz (*Euphorbia tirucalli* L.) on healthy mice: a preliminary study.** *Int. J. High Dilution Res.*, 2008, Rio de Janeiro, v.7, n. 25, p.174-178.

Granja S.; Queiroz, M.L.S. **Efeitos do extrato liofilizado da *Euphorbia tirucalli* L. sobre a resposta hematopoiética em camundongos portadores do tumor ascítico de Ehrlich.** Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 2003.

Van Damme P. **Het traditioneel gebruik van *Euphorbia tirucalli*.** (The traditional uses of *Euphorbia tirucalli*). 1989, *Afrika Focus* 5:176-193.

Correia, M. P. **Dicionário de Plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas.** Instituto Brasileiro de Desenvolvimento Florestal, v. 63, Rio de Janeiro, 1994.

Betancur, G. L. A.; Morales, G. E.; Forero, J. E.; Roldan, J. **Cytotoxic and Antiviral Activities of Colombian Medicinal Plant Extracts of the Euphorbia genus**. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, v.97, n.4, p.541-546, Jun. 2002.

Silva, R. B. L.; Santos, J. U. M. **A etnobotânica de plantas medicinais da comunidade Quilombola de Curiaú**, Macapá – AP, Brasil. Dissertação (Mestrado em Agronomia) – Universidade Federal Rural da Amazônia, Belém, 2002.

Caseiro, B.M.; Ferreira, E.P.; Grillo, J.G.B.; Araújo, J.H.B. **Estudo do potencial de cura de formas de câncer utilizando Avelóz (Euphorbia Tirucalli)**. Mostra de Iniciação Científica e Tecnológica Interdisciplinar (MICTI), Camboriú, 2006.

Aya, T.; Kinoshita, T.; Imai, S.; Koizume, S. Mizuno, F.; Osato, T.; Satoh, C.; Oikawa, T.; Kuzumaki, N.; Ohigashi, H. **Chromosome translocation and c-MYC activation by Epstein-Barr virus and Euphorbia tirucalli in B Lymphocytes**. Lancet, 1991, v.337, p. 1190.

Valadares, M.C. Carrucha S.G. Accorsi W. Queiroz M.L. **Euphorbia tirucalli L. modulates myelopoiesis and enhances the resistance of tumour-bearing mice**. Int Immunopharmacol 2006. 6: 294-299.

Ravikanth, V.; Reddy, L. N.; Rao, T. P.; Diwan, P. V.; Ramakrishna, S.; Venkateswarlu, Y. **Macrocyclic diterpenes from Euphorbia tirucalli L.** Phytochemistry, Índia, 2002, v.59, p.331-335.

Silva, B. V.; Horta, B. A. C.; Alencastro, R. B.; Pinto, A. C. **Proteínas quinases: características estruturais e inibidores químicos**. Quím. Nova, São Paulo, 2009, v.32, n.2, p.453-462.

Schaan, B. D. **O papel da proteína quinase C no desenvolvimento das complicações vasculares do diabetes mellitus**. Arq Bras Endocrinol Metab, São Paulo, 2003, v.47, n.6, dec.

Lenz, G.; Salbego, C.G. **Efeito da lesão com ácido cáínico sobre a fosforilação e o imunoconteúdo da proteína glial fibrilar ácida em hipocampo de ratos**. Dissertação (Mestrado em Bioquímica) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1996.

Wada, R.; Suto, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. **Dramatic Switching of Protein Kinase C Agonist/Antagonist Activity by Modifying the 12-ester chain of Phorbol Esters**. J. Am. Chem. Soc.. Japão, 2002, v.124, n.36, p.10658-10659.

Sousa, D. M. N. et al. **Avaliação da toxicidade de uma solução aquosa obtida do látex de Euphorbia tirucalli L. em ratos**. Revista Biofar, Campina Grande, PB, v. 8, n. 1, p. 25-37, 2012.