

ASPECTOS ETNOBOTÂNICOS, FITOQUÍMICOS, TOXICOLÓGICOS E FARMACOLÓGICOS DA *Euphorbia* *Tirucalli* L.: DOS RISCOS ÀS POSSIBILIDADES

Euphorbia tirucalli L.: Dos riscos às possibilidades

Emily Pansera Waczuk¹, Karina Braccini Pereira², Michel Mansur Machado², Luís Flávio Souza de Oliveira²

Resumo

Nas últimas décadas, as pesquisas envolvendo plantas com potenciais propriedades medicinais têm se intensificado na aldeia global. A *Euphorbia tirucalli* L., conhecida popularmente como Aveloz, é uma planta que vem ganhando destaque. Originariamente da África, esta Euphorbiaceae vem se popularizando na América e América Latina, tanto pela aplicação medicinal quanto pela ornamental. Em sua constituição são encontrados muitos triterpenoides e diterpenoides, em especial ésteres de forbol, que, aparentemente, são os principais constituintes do Aveloz e responsáveis por suas atividades *in vivo* e *in vitro*. Além da cicatrização de feridas, a planta é recomendada pela medicina popular para o tratamento de várias doenças ou quadros de agravo à saúde, como hiperplasias, cânceres, lesões hepáticas, reumatismo, asma, infecções e doenças parasitárias, diarreia, distúrbios do trato geniturinário masculino, dores e processos inflamatórios. A presente revisão tenta fornecer informações sobre algumas características etnobotânicas, fitoquímicas, toxicológicas e farmacológicas do Aveloz e alguns de seus compostos, através de dados e evidências acumuladas ao longo dos anos pela comunidade científica.

Palavras Chaves: *Euphorbia tirucalli* L.; etnobotânica; fitoquímica; toxicologia; farmacologia.

Abstract

In the last decades, it has been intensified the researches on plants with promising use in medicine around the world. *Euphorbia tirucalli* L., popularly known as Aveloz, is a plant that has come to prominence. Originally from Africa, this Euphorbiaceae is well adapted in America and Latin America, and is used for both medicinal purposes as ornamentals. In its constitution are found many triterpenoids and diterpenoids, especially phorbol esters, which apparently are the main constituents of Aveloz and accountable for their activities *in vivo* and *in vitro*. Beyond to wound healing, the folk medicine recommends this plant to treat various diseases or disturbances such as hyperplasia, cancers, liver injury, rheumatism, asthma, infections, parasitosis, diarrhea, disorders of the genitourinary tract male, pains and inflammatory processes. This review attempts to provide information on some characteristics ethnobotanical, phytochemical, pharmacological and toxicological from Aveloz and some of their compounds through data and evidence accumulated over the years by the scientific community.

Key-words: *Euphorbia tirucalli* L.; ethnobotany; phytochemistry; toxicology; pharmacology.

¹Programa de Pós-Graduação em Bioquímica Toxicológica – Universidade Federal de Santa Maria, RS.

²Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Pampa – UNIPAMPA, Campus Uruguaiana, RS.

Autor correspondente: Dr. Luís Flávio Souza de Oliveira

e-mail: tcheluisoliveira@gmail.com

Telefone: (55) 9649-6574

Endereço: Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas - Universidade Federal do Pampa - UNIPAMPA

BR 472 - Km 592 - Caixa Postal 118 - Uruguaiana - RS CEP 97500-970

Classificação Botânica e Aspectos Gerais

A *Euphorbia tirucalli* L. pertence a um grupo de plantas que vem sendo utilizado com ampla variabilidade de aplicação desde tempos remotos, tanto no oriente quanto no ocidente (VARRICCHIO et al., 2008a). É comprovadamente nativa do sul do continente Africano, mais especificamente da região de Madagascar. Foi inserida no Brasil através das antigas navegações, presumidamente no ano de 1892, inicialmente no nordeste brasileiro, sendo posteriormente disseminada para todo o país (OLIVEIRA; NEPOMUCENO, 2004; CASEIRO et al., 2006).

Desde a antiguidade, existem registros da *E. tirucalli* L. e de outras espécies da mesma família botânica em herbários e em farmacopeias, tanto da África quanto do continente europeu, contendo a descrição das indicações e propriedades terapêuticas (PALMIERI et al., 2005), incluindo algumas obras dos considerados antigos mestres naturalistas, como Hipócrates no século V a.C., e Paracelso, no século XVI d.C. (VARRICCHIO et al., 2008^a).

Por outro lado, apesar da reconhecida toxicidade, a *E. tirucalli* L. vem sendo utilizada na medicina popular para tratar vários distúrbios de saúde, contudo, sem amparo científico adequado quanto às suas indicações e concentrações empregadas, bem como as partes da planta utilizadas, gerando, assim, um risco para as pessoas que a utilizam. Entretanto, paradoxalmente, a planta não deixa de constituir-se como um objeto de estudo interessante para oferecer uma nova opção de droga vegetal à terapêutica.

A *E. tirucalli* L. é uma espécie do gênero *Euphorbia*, pertencente à família botânica Euphorbiaceae, a qual encontra-se distribuída principalmente em regiões tropicais e temperadas do planeta, como parte dos continentes africano, asiático, norte, centro e sul-americanos. É pertencente a uma das maiores famílias de dicotiledôneas, a qual conta com cerca de 300 gêneros e 7500 espécies. No Brasil, esta família está representada por 70 gêneros e 1000 espécies, o que lhe outorga relevância representativa na flora brasileira, com uma enorme complexidade do ponto de vista taxonômico e de grande importância científica (SOUZA; LORENZI, 2005; BRANCO; PIZZOLATTI, 2002; JOLY, 1998).

Dentre o elevado número de espécies, a *E. tirucalli* L. vem recebendo atenção da ciência em função de seu amplo espectro funcional proveniente da cultura popular, onde é conhecida por várias denominações, como, por exemplo: Milk Bush, nos Estados Unidos da América; Assoneira, em Angola e Luka sij, na Índia. No Brasil, seu repertório nominal entre a população leiga é ingente, sendo conhecida como: Avelóz, Pau-Pelado, Gaiolinha, Árvore de São Sebastião, Árvore de Lápis, Cassoneira, Almeidinha, Pau Pelado, Coral-Verde, Dedo-do-Diabo, Dente de Cão, Espinho-Italiano, Espinho de Cristo,

Espinho de Judeu, Mata-Verrugas e Cega-Olho (SILVA; SANTOS, 2002; LORENZI; MATOS, 2002; CASEIRO et al., 2006; BOCHNER; SOUZA, 2008).

A *E. tirucalli* L. é considerada uma planta suculenta, arbustiva, latescente, que pode atingir de 2 a 6 metros de altura. Caracteriza-se por possuir troncos e ramos lenhosos, intrincados, com aspecto cilíndrico, de coloração verde, sendo que as plantas jovens se apresentam com caules mais ramificados. Seus ramos possuem algumas folhas muito pequenas, raramente visíveis, pois caem logo que nascem. As flores também são muito pequenas, de cor verde amarelada, mas raramente se desenvolvem no Brasil. Além disso, como a maioria das espécies da família Euphorbiaceae, possui um látex de aparência incolor ou leitosa que exsuda de seus ramos (JOLY, 1998; CASEIRO et al., 2006; LORENZI; MATOS, 2002).

O látex desta planta é considerado tóxico, especialmente se em contato com a pele e mucosas, exercendo sobre estas, ação irritante e cáustica. Neste sentido, já foram documentados acidentes toxicológicos caracterizados por distúrbios gastrintestinais, como náuseas, vômito e diarreia, bem como quadros de cegueira temporária, precedidos de irritação e edema palpebral. Todavia, é importante ressaltar que todas as partes dessa planta são consideradas tóxicas (MATOS, 2000; LORENZI; MATOS, 2002).

No Brasil, a espécie passou a ser cultivada para diversos fins, contudo, ganha destaque seu emprego na medicina não tradicional e no paisagismo, onde é utilizada na formação de “cercas-vivas”, de maneira a separar as lavouras agrícolas ou propriedades, principalmente na região Nordeste do Brasil (LORENZI; MATOS, 2002).

A *E. tirucalli* L. é considerada uma planta xerófila, ou seja, adapta-se facilmente a solos secos e pobres, em ambientes abertos ou expostos à luz. Quando plantada em solos úmidos, seu crescimento é lento. Demonstra sensibilidade a clima de frio intenso, sendo recomendado plantá-la no período que compreende entre o final da primavera ao início do verão. Para que a planta tenha um bom desenvolvimento, o solo deve ser ajustado a um pH que compreenda uma faixa neutra à ácida (SILVA JÚNIOR [s.d.]; CASEIRO et al., 2006).

Metabolismo secundário

A elucidação e compreensão do metabolismo vegetal tornam possível a descoberta de compostos majoritários das plantas, inclusive compostos que servem como biomarcadores na identificação e classificação das mesmas.

Estudos têm demonstrando que a concentração dos metabólitos secundários vegetais sofre alteração quantitativa em função da influência de fatores climáticos, fornecimento hídrico, época de plantio e colheita, horário de

coleta, nutrição e manejo do solo (NETO; LOPES, 2007).

No caso da família Euphorbiaceae, é possível observar uma variabilidade na concentração de compostos presentes na espécie *E. tirucalli* L., como em ésteres diterpênicos de forbol, como o ingenano e o tigliano, quando obtidos de diferentes locais de plantio, trazendo variabilidade dos efeitos descritos na literatura (FURSTENBERGER; HECKER, 1986).

Os compostos terpênicos são os constituintes fitoquímicos majoritários da *E. tirucalli* L. (SILVA; SANTOS, 2002; VARRICCHIO et al., 2008c), os quais provêm da condensação aldólica da acetil-CoA com acetoacetyl-CoA, que, posteriormente, sofre uma hidrólise dando origem ao 3-hidróxi-3-metilglutaril-CoA, o qual passa a ser reduzido a mevalonato em uma reação irreversível (Figura 1). Após essa reação, o mevalonato será convertido em isopentínil-pirofosfato (IPP), constituindo, assim, conforme Dey & Harbone (1997) uma unidade básica para a formação de terpenos e esteróides (Figura 1).

Na rota biossintética, o IPP é convertido em seu isômero, o dimetil-alil-pirofosfato (DMAPP), formando o trans-geranyl-pirofosfato, que gera os demais terpenos, classificados pelo número de unidades isoprênicas presentes em sua estrutura, sendo que os mais encontrados na espécie *E. tirucalli* L. são os diterpenos 20C e os triterpenos 30C (SILVA; SILVEIRA, 2007).

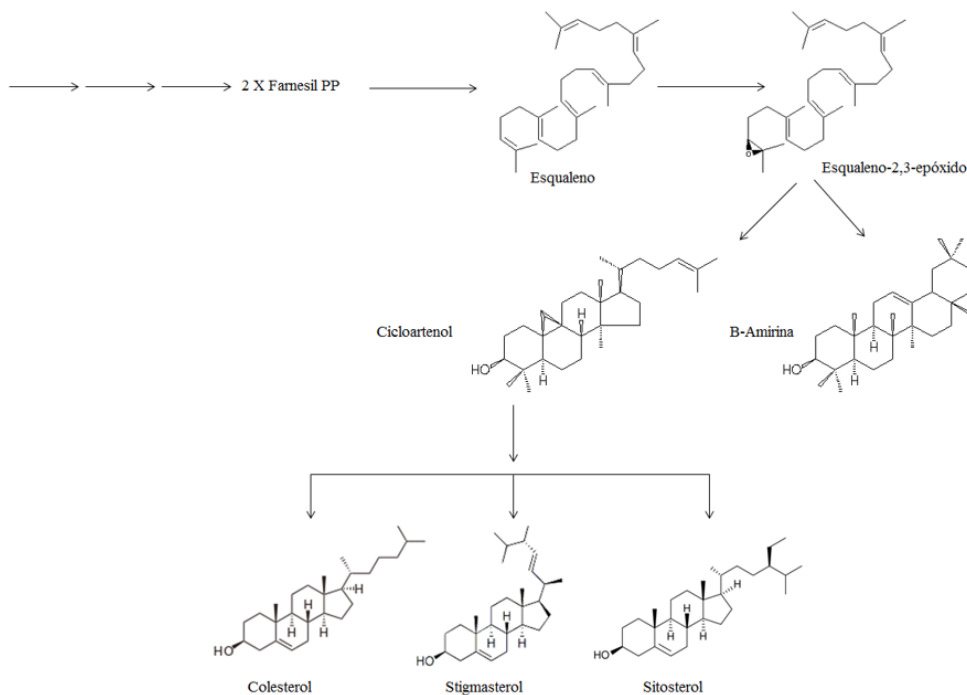


Figura 1. Rota biossintética de esteróides e triterpenos, adaptado de Santos (1999).

A *E. tirucalli* L., a exemplo de sua família, dispõe de moléculas bioativas reconhecidas como ésteres de forbol e outros compostos diterpênicos semelhantes (GRANJA; QUEIROZ, 2003). Neste sentido, o látex da planta tem sido reconhecido como importante fonte desses compostos, remontando seus esforços fitoquímicos de isolamento e identificação a partir de 1979, quando Kinghorn relata a descoberta de três ésteres de forbol (Figura 2), a saber: o 12-O-2Z-4E-octadienoil-4-desoxiforbol-13-acetato; o 4-desoxi-1 α -forbol-12-2Z-4E-octadienoato; e o 4-desoxi-4 α -forbol-12-13-20-triacetato.

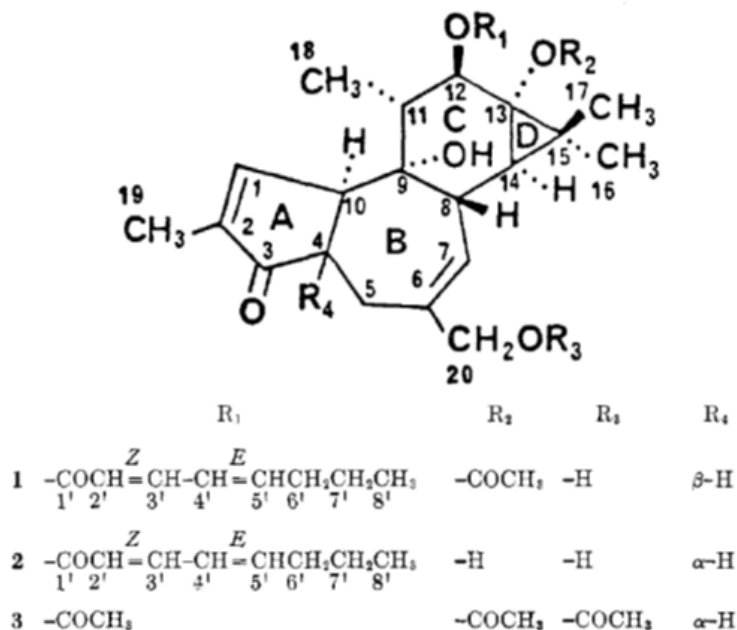


Figura 2. Estruturas químicas de ésteres de forbol isoladas por Kinghorn (1979).

Em 1984, NES e colaboradores, isolaram e identificaram, por cristalografia, duas moléculas triterpênicas. Dessa forma, passavam-se a serem reconhecidos como constituintes do látex da *E. tirucalli* L., os terpenos eufol e tirucalol (Figura 3).

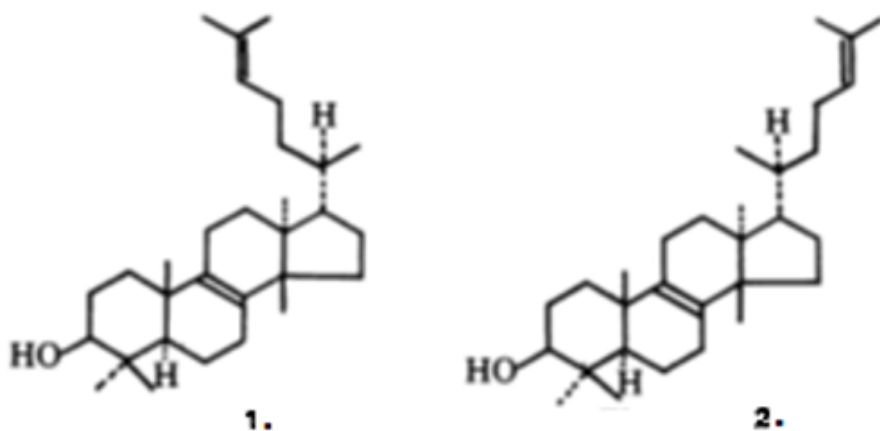


Figura 3. Estruturas química do eufol¹ e tirucalol², adaptado de NES et al., 1984.

Já em 1986, Furstenberger, identificou, tanto no látex, quanto nas demais partes da planta, a existência de um éster diterpenoide, altamente insaturado, denominado de 4-Desoxiforbol, o qual, devido a sua estrutura altamente insaturada, sugeria a possibilidade de uma atividade carcinogênica.

Kahn e colaboradores (1988a), através de análise espectroscópica, identificaram a presença de outro triterpeno, denominado ciclotirucanenol, o qual corresponde ao composto 24 β -metil-9 β -19-ciclolanost-20-en-3 β -ol. Um segundo trabalho de Kahn e colaboradores (1988^b), identificou a presença de outro triterpeno pentacíclico, que foi denominado de euforcinol, que corresponde à estrutura química do 1 α -hidroxi-friedelano. Ainda no mesmo ano, o mesmo grupo (KAHN et al., 1988^c) publicaram um terceiro trabalho, o qual demonstrava a existência de outro triterpeno, denominado de cicloeufordenol, e que corresponde a estrutura química do 4 α -14 α -24-trimetil-9 β -ciclocolest-20-en-3 β -ol (Figura 4).

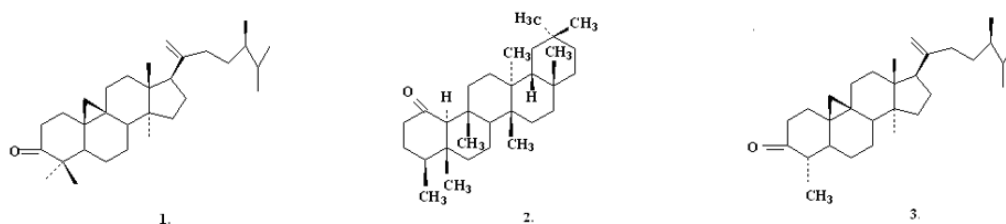


Figura 4. Estrutura química dos triterpenos ciclótirucaneno¹, euforinol² e cicloeufordenol³, adaptado de KAHN et al. (1988^{a,b,c}).

Rasool e colaboradores, todos pertencentes ao mesmo grupo de Kahn, em 1989, isolaram e identificaram um novo composto, o taraxer-14-en-6 α -ol, ou simplesmente euforginol (Figura 5).

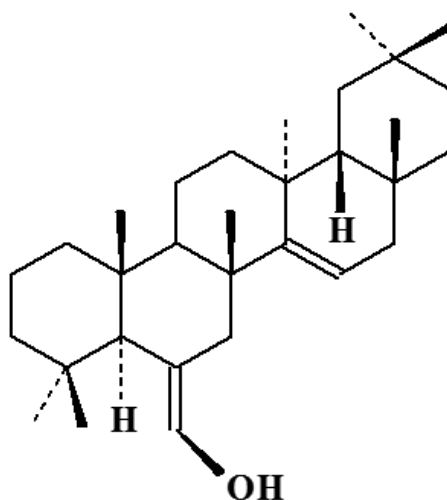


Figura 5. Estrutura química do euforginol (Rasool et al., 1989).

Em 1991, Yoshida e colaboradores identificaram três novos taninos hidrolizáveis, os quais foram denominados de tirucalin A, tirucalin B e euforin F (Figura 6).

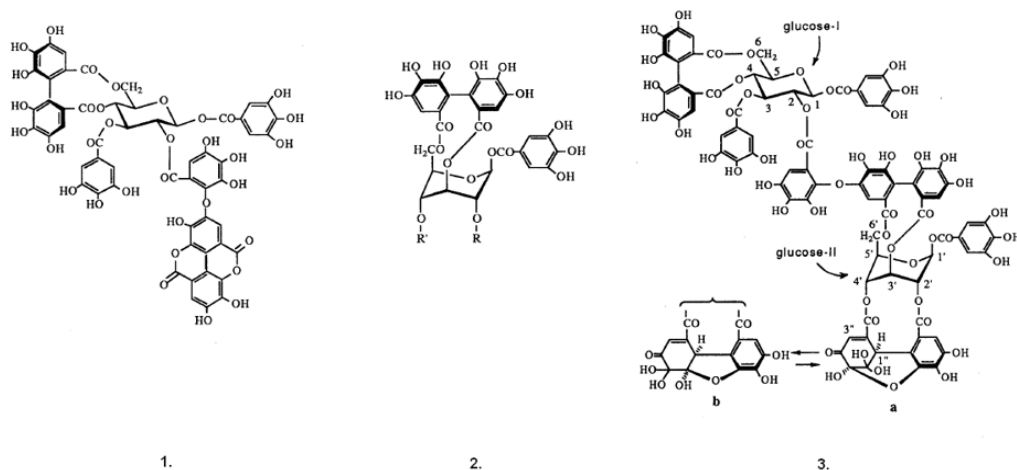


Figura 6. Estrutura química dos taninos hidrolizáveis tirucalin A¹, tirucalin B², euforin F³ (YOSHIDA et al., 1991).

Passados dez anos, Lin e colaboradores (2001), reportaram o isolamento de 13 compostos polifenólicos, sendo onze já conhecidos (ácido gálico, 1-O-galoil- β -D-glucoside, 1,2,3-tri-O-galoil- β -D-glucoside, pedunculagin, 2,3-(S)-hexahidroxi-difenol-D-glucopiranoside, putranjivain A, corilagin, casuariin, putrajivain B, ácido 3,3-di-O-metil gallico, quercitrina e rutina) e dois inéditos, denominados de 5-desgaloistarchiurin e ácido 3,3',4-tri-O-metil-4'-O-rutinosilêlágico, respectivamente (Figura 7).

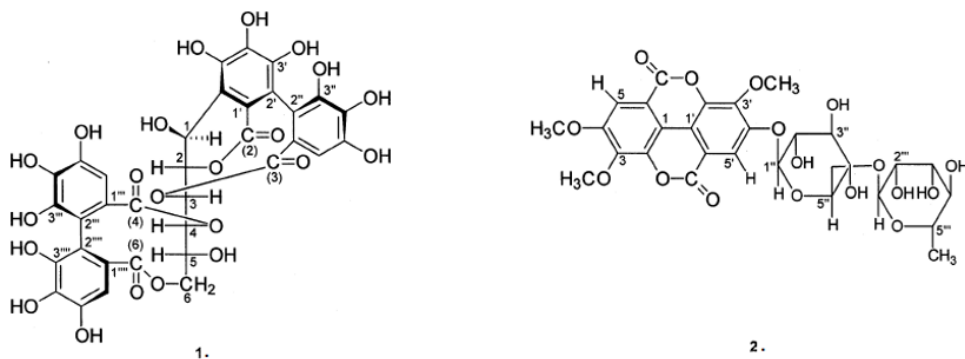


Figura 7. Estrutura química dos polifenóis 5-desgaloistarchiurin¹ e ácido 3,3',4-tri-O-metil-4'-O-rutinosilêlágico² (LIN et al., 2001).

Também foram acusados como presentes no látex da *E. tirucalli* L. estruturas esteoidais, como β -sitosterol, stigmasterol e campferol, bem como compostos de metabolismo primário, tais como ácido palmítico e ácido linoléico (YAMAMOTO; MIZUGUCHI; YAMADA, 2004).

Entretanto, Mallavadhani e colaboradores (2006), isolaram, identificaram e quantificaram durante as diferentes estações do ano o composto 5α -eufa-8-24-diene- 3β -ol, denominado de eufol, o qual se mostrou invariável quantitativamente em função do tempo (Figura 8).

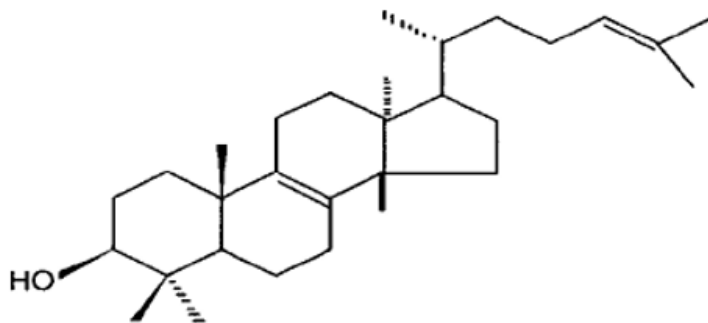


Figura 8. Estrutura química do eufol (Mallavadhani et al., 2006).

Além destes, podem ser encontrados outros compostos, como o acetato de sapogenina, flavonoides, óleos essenciais (eugenol), ácido succínico, ácido elágico, ácido cítrico, ácido málico, hentriacontano, hentriacontanol, kampeferol, isoeuphoral, taraxerin, glicose (Furstenberger, 1985; LORENZI; MATOS, 2002), diterpenos do tipo tigiano (ésteres de forbol), ingenano (ésteres de ingenol), dafnanos e dafnanos aromáticos, álcool terpênico, taraxasterol, além de resina (SILVA et al., 2007; VARRICCHIO et al., 2008^c; GRANJA; QUEIROZ, 2003).

Uso Na Medicina Popular

O látex da *E. tirucalli* L. é utilizado popularmente para múltiplas funções medicinais, como: antibacteriano (incluindo o *Treponema pallidum* e *Neisseria gonorreae*), antirreumático, antiviral, antiasmático, expectorante, reversor de impotência sexual, laxante, antiparasitário, antiulceroso, analgésico, antiinflamatório, fungicida, antitumoral, hepatoprotetor e queratolítico (REZENDE et al., 2004; SILVA et al., 2007; TIWARI; SINGH, 2006; CASEIRO et al., 2006; SILVA; SANTOS, 2002; GRANJA; QUEIROZ, 2003). Além do látex, são utilizadas suas raízes em caso de picadas de cobras, e seus ramos para pesca (FURSTENBERGER; HECKER, 1986).

Efeitos Farmacológicos e Toxicológicos

Atividade Imunossupressora

Em estudos *in vitro* realizados por Aya e colaboradores (1991) foi demonstrado que o componente 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.

Atividade Antibacteriana, Antiviral e Antifúngica

Estudos realizados no Paquistão revelaram que diferentes extratos de *E. tirucalli* L. apresentam ação bactericida para *Staphylococcus aureus*, *Basillus subtilis* e *Escherichia coli*. Adicionalmente, os mesmos extratos, apresentaram atividade fungistática para *Aspergillus niger* e *Rhizopus solani* (JAHAN et al., 2011).

Na Colômbia, estudos *in vitro* realizados por Betancur e colaboradores (2002) a partir de dados etnofarmacológicos de espécies da família *Euphorbiaceae*, demonstraram que três das dez espécies testadas apresentaram elevada atividade contra os vírus Herpes Simples tipo 2 e EBV, sem, contudo, promover atividade citotóxica nos parâmetros e modelos de avaliação utilizados. Dentre estas, encontrava-se a *E. tirucalli* L.

No Brasil, Souza e colaboradores (2011) testaram o efeito de proteínas presentes em algumas plantas secretoras de látex contra algumas cepas fúngicas. Os resultados obtidos apontaram para a presença de atividade antifúngica para duas das espécies testadas, contudo, não foi encontrada atividade inibitória para o látex da *E. tirucalli* L. sobre as cepas testadas.

Atividade Mielomoduladora e Antiinflamatória

A utilização do látex da *E. tirucalli* L. pela medicina não formal para o tratamento de diversos tipos de cânceres motivou Valadares e colaboradores (2006) a avaliarem *in vivo* a possível propriedade mielomoduladora em tumores de ascite de Ehrlich (EAT). Em seus estudos foi possível observar que extratos etanólicos de *E. tirucalli* L., 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. Todavia, não foram elucidados os mecanismos envolvidos nessa resposta, o que não permitiu estabelecer se há somatória de atividades ou se os efeitos observados são consequência um dos outros.

Adicionalmente, Ravikanth e colaboradores (2002), demonstraram que outra espécie do gênero *Euphorbia*, a *Euphorbia nivulia*, também possui atividade antiinflamatória *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 antiinflamatória possa estar presente em várias espécies de Euphorbiaceae e, talvez, esteja relacionada à presença de di e triterpenos na constituição comum do gênero.

Sem embargo, também existem outras vias que denotam atividade anti-inflamatória relacionada à *E. tirucalli* L. como seu triterpeno tetracíclico euphol. Este composto demonstrou diminuir o edema e a migração leucocitária em modelo inflamatório induzido por 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA) em camundongos, através da redução da citocina derivada de queratinócitos (CXCL1/KC) e da proteína inflamatória de macrófagos 2 (MIP-2). Ao nível intracelular, o euphol foi capaz de reduzir a ativação da proteína cinase regulada por sinal extracelular (ERK) induzida pelo TPA, e da ciclo-oxigenase-2 (COX-2). Estes efeitos foram associados com a capacidade do euphol em evitar a ativação induzida pelo TPA das isoformas PKCa e PKC δ da proteína cinase C (PKC) (PASSOS *et al.*, 2013).

Atividade Antiartrítica

Bani e colaboradores (2006) avaliaram a atividade antiartrítica da *E. tirucalli* L. em camundongos submetidos ao modelo de indução por *Mycobacterium tuberculli*, a partir de uma fração biopolimérica de arabinose, glicose, xilose e galactose, obtida a partir do extrato etanólico de folhas e caule. No final deste estudo, foi observada uma redução do volume de exudato nas patas dos animais e do número total de leucócitos pela fração biopolimérica, de forma dose dependente. Além disso, foi observada uma redução da permeabilidade vascular mais efetiva (40,32%) que o controle utilizando ibuprofeno (38,7%), quando comparados ao grupo que recebeu somente indução artrítica. Adicionalmente, os autores demonstraram haver supressão de linfócitos T (CD8 e CD4), que está associada à redução de citocinas, como a interleucina-2 e

interferon gama, responsáveis, pelo menos em parte, pela inibição da migração de leucócitos e do aumento da permeabilidade vascular.

Atividade Tumoral e Antitumoral

Os estudos etnofarmacológicos com vistas a plantas e seus constituintes que possam apresentar atividade antitumoral há muito tempo vêm sendo desenvolvidos no Brasil e em outros países. Neste preâmbulo, a *E. tirucalli* L. tem apresentado efeitos antitumorais e tumorais, a despeito de seus diferentes compostos (MELO et al., 2011).

De fato, a promoção de tumores por *E. tirucalli* L. foi observada por Matos & Armelin (2007), relacionando o aparecimento de lesões à estimulação celular, através de uma rápida ativação da PKC, mesmo em altas diluições.

Neste sentido, a indução de câncer pela planta parece estar relacionada aos ésteres de forbol presentes na espécie, uma vez que estes parecem competir com o diacilglicerol pelo mesmo sítio de ligação, a PKC. No entanto, embora aparentemente se acoplem ao mesmo sítio, os ésteres de forbol têm ação pró-carcinogênica ou promotora de tumor, provavelmente por aumentar o estímulo de PKC (ITO et al., 1981; BOSCH, 2004; VARRICCHIO et al., 2008c; SCHAAN, 2003).

Cabe ressaltar que 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 (SILVA et al., 2009; SCHAAN, 2003; LENZ; SALBEGO, 1996).

Neste contexto, Wada e colaboradores (2002) observaram que a partir de várias sínteses do constituinte 4-deoxiphorbol foram originadas quatro novas moléculas com variações na sua hidrofiliidade desativando a PKC, diferindo das reações apresentadas pelos ésteres de forbol, 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.

Não obstante, um dos componentes da *E. tirucalli* L., o eufol, foi recentemente testado contra células cancerígenas de tecido mamário humano. Os resultados demonstraram que este metabólito foi capaz de diminuir a

expressão das ciclinas A, B1 e D1, bem como a fosforilação da proteína Rb. Esta última está relacionada à regulação inibitória da expressão da quinase dependente de ciclina 2 (CDK2), ao mesmo tempo que estimula as proteínas p21 e p27, assumidas como inibidores de CDK. Estes achados cooperam para o estadiamento das células cancerígenas nas fases S e G2 e, dessa forma, proporcionam ao eufol uma perspectiva promissora no campo da terapêutica antitumoral (WANG et al., 2013).

Atividade Teratogênica e Genotóxica

Silva e seus colaboradores (2007) realizaram um estudo in vivo em roedores para avaliar o potencial toxicológico crônico do látex da *E. tirucalli* L. durante a gestação. A quantidade de látex utilizada foi baseada em informações etnobotânicas para obter ação antiinflamatória. Foi avaliado o período pré-embrionário da gestação, dividido em duas fases: a primeira envolvendo a formação do zigoto até o blastocisto, e a segunda do blastocisto até a implantação no epitélio endometrial. Após o término do experimento, não foram observados sinais clínicos de toxicidade materna nem morte de filhotes. O peso e o aspecto dos órgãos de ambos, quando comparados com o grupo controle, apresentaram-se normais, sugerindo não causar efeito nocivo ao feto.

Os ratos machos utilizados não foram testados para toxicidade sobre o tecido testicular ou diminuição do número de espermatozoides, avaliando, assim, a ocorrência de danos à fertilidade. Porém, devido ao fato de que no experimento todas as fêmeas acasalaram, sugere-se que nesta concentração do látex não há geração de toxicidade reprodutiva aos animais.

Por outro lado, foi encontrada leucopenia nas fêmeas avaliadas na segunda fase de gestação. Este achado é conflitante com os achados por Valadares e seus colaboradores (2006), uma vez que no trabalho destes últimos, o látex da planta apresentou uma atividade mielomoduladora. Entretanto, é importante ressaltar que a concentração do látex nas preparações utilizadas diferem entre as duas pesquisas. Adicionalmente, não foram determinados quais constituintes possam ter causado essas atividades, por conseguinte, se são ou não dose-dependentes.

Ainda dentro deste contexto, Oliveira e colaboradores (2004) realizaram estudos com *E. tirucalli* L. avaliando o efeito genotóxico e mutagênico do látex em *Drosophila melanogaster*, avaliando a expressão fenotípica da frequência de manchas em suas asas. Os resultados obtidos demonstraram não haver qualquer alteração fenotípica nas menores concentrações utilizadas. Por outro lado, a concentração maior apresentou alterações, embora com uma frequência relativamente baixa. Estes achados sugerem um efeito dose-dependente da droga vegetal utilizada sob aspectos genotóxico-mutagênicos (OLIVEIRA;

NEPOMUCENO, 2004).

Atividade Esplenohepatotóxica

Estudos realizados por Varricchio e colaboradores (2008d) avaliaram os possíveis efeitos toxicológicos crônicos em diferentes concentrações do látex da *E. tirucalli* L. sobre o peso do fígado e do baço de camundongos, baseados em informações etnofarmacológicas. Os resultados obtidos pela pesquisa demonstraram não haver sinais de toxicidade nas concentrações administradas durante o período do experimento. O peso do fígado não apresentou variações significativas, quando comparado ao grupo controle. Entretanto, houve variação no peso do baço quando os animais foram submetidos à concentração maior utilizada. Por outro lado, as análises histopatológicas e bioquímicas dos órgãos não apresentaram alterações quando comparadas às amostras do grupo controle.

Alguns autores têm descrito efeitos nefro e hepatotóxicos da planta *E. tirucalli* L., bem como ação imunossupressora e promotora de tumores (ITO et al., 1981; BOSH, 2004). Estes resultados, aparentemente paradoxos entre os pesquisadores, sugerem haver dose-dependência quanto à indução de toxicidade, uma vez que a mesma costuma se fazer presente quando são utilizadas concentrações mais elevadas da droga vegetal e, que na maioria das vezes, extrapolam a empregada etnofarmacologicamente.

Atividade Anticolinesterásica

Estudos demonstraram que a droga vegetal, provavelmente em função dos ésteres de forbol presentes no látex, é capaz de induzir inibição da acetilcolinesterase (VARRICCHIO et al., 2008^d). O estudo desta atividade deveria ser mais explorado e aprofundado, dada sua potencialidade no emprego como droga colinérgica, o que traduz uma grande variabilidade de aplicação clínico-farmacológica.

Atividade Desacopladora da Cadeia Respiratória

Tendo em vista que os ramos da *E. tirucalli* L. são utilizados na pesca para facilitar a captura de peixes, Tiwari & Singh (2006), realizaram um estudo para tentar elucidar o porquê da morte ou diminuição da mobilidade píceia ao entrar em contato com extrato da planta, admitido como concentrado, se comparado a outros estudos. Os resultados apontaram para geração de estresse bioquímico a partir de alterações na cadeia respiratória dos peixes. Estes achados reforçam a ação tóxica de extratos obtidos da planta ou de suspensões

a partir de seu látex, pelo menos em parte, quando estes são preparados em doses mais elevadas.

Esses achados são corroborados aos encontrados por Kumar e colaboradores (2010), que evidenciaram o látex da *E. tirucalli* L. como sendo mais deletério que os pesticidas organofosforados e piretroides testados em peixes.

Potencial Substrato Para Biocombustível

A busca para dominar tecnologia relacionada à obtenção de energia renovável é crescente e necessária, uma vez que as jazidas petrolíferas não estão uniformemente distribuídas em todos os continentes e países, o que traz percalços econômicos aos países que não dispõem de uma fonte própria e abundante deste recurso.

Neste sentido, Rajasekaran e colaboradores (1989) buscaram avaliar o potencial da *E. tirucalli* L. como fonte renovável de combustível, mais precisamente para a produção de biogás, a partir da biodigestão anaeróbica da planta com um composto orgânico. Para este estudo, foi utilizado esterco bovino e ramos cominuídos da planta em proporções equivalentes. Nesta mistura, foi demonstrada uma maior produção de gás, quando comparada ao processo que utilizou somente esterco como substrato gerador de gás. Este resultado foi atribuído ao látex da planta, devido a sua composição por açúcares, enzimas, óleos, sais e outras substâncias, que são consideradas como substratos favoráveis ao crescimento microbiano, o que por consequência, seria responsável pelo aumento da produção de gás.

Adicionalmente, Hastilestari e colaboradores (2013) avaliaram o potencial da *E. tirucalli* L. considerando uma contraposição entre seus constituintes e substratos para geração de biogás, e as variações climáticas. Os resultados obtidos a partir deste estudo demonstraram que a planta, por não ser exigente quanto aos níveis de umidade relativa do ar e do solo, e por ser eficiente na captação de nutrientes e sua respectiva metabolização, manteve uma relativa constância na concentração de seus metabólitos secundários, o que reforça sua prospecção como alternativa na produção de biocombustível.

Conclusão

A partir dos dados da literatura, a *E. tirucalli* L., somado a seu caráter ornamental, pode ser considerada uma planta de proeminente interesse biológico, devido ao fato de apresentar propriedades terapêuticas contrapostas às ações tóxicas relevantes. Além disso, pode ser considerada uma potencial alternativa na geração de biocombustível. Levando em consideração sua diversidade de efeitos e potencialidades, são necessárias pesquisas

complementares para explorar e elucidar o emprego desta espécie em diversas áreas, o que pode alavancar a micro e macroeconomia, bem como proporcionar alternativas que podem minimizar sintomas, controlar ou reverter distúrbios que acometem a população de modo geral, especialmente no que se reporta à acessibilidade terapêutica e, ainda, reiterar cuidados relacionados ao uso na medicina popular.

Referências

AVELAR, B.A.; LÉLIS, F.J.N.; AVELAR, R.S.; WEBER, M.; SOUZA-FAGUNDES, E.M.; LOPES, M.T.P.; MARITNS-FILHO, O.A.; BRITO-MELO, G.E.A. The crude latex of *Euphorbia tirucalli* L. (Euphorbiaceae) modulates the cytokine response of leukocytes, especially CD4+ T lymphocytes. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v.21, n.4, p.662-667, 2011.

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* L. in B Lymphocytes. *The Lancet*, v.337, n.1, p.1190, 1991.

BANI, S.; KAUL, A.; KHAN, B.; GUPTA, V. K.; SATTI, N. K.; SURI, K. A.; QAZI, G. N. Anti-arthritic activity of a biopolymeric fraction from *Euphorbia tirucalli* L. *Journal of Ethnopharmacology*, v.37, n.4, p.333-336, 2006.

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. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v.97, n.4, p.541-546, 2002.

BOCHNER, R.; SOUZA, V. M. F. A. Panorama das intoxicações e envenenamento registrados no Brasil pelo Sistema Nacional de Intoxicações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX). *Revista Racine*, São Paulo, v.18, n.106, 2008.

BOSCH, C. A. V. D. Is endemic Burkitt's lymphoma an alliance between three infections and a tumor promoter? *The Lancet Oncology*, UK, v.5, p.738-746, 2004.

BRANCO, A.; PIZZOLATTI, M. G. CGAR E CGAR-EM na análise dos constituintes químicos isolados do extrato hexânico de *Sebastiania argutides* (EUPHORBIACEAE). *Química Nova*, São Paulo, v.25, n.1, p.15-19, 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* L.). In: Mostra de Iniciação Científica e Tecnológica Interdisciplinar (MICTI), Camboriú, 2006, p.1-22.

CASTRO, A. P.; MELLO, F. B.; MELLO, J. R. B. Avaliação toxicológica do Ginkgo biloba sobre a fertilidade e reprodução de ratos Wistar. *Acta Scientiae Veterinariae*, v.33, n.3, p.265-269, 2005.

DEY, P. M.; HARBONE, J. B. *Plant biochemistry*. London, Academic, 1997, 554p.

FURSTENBERGER, G.; HECKER, E. On the active principles of the Euphorbiaceae, XII. Highly unsaturated irritant diterpene esters from *Euphorbia tirucalli* L. originating from Madagascar. *Journal of Natural Products*, v.49, n.3, p.386-397, 1986.

Furstenberger G. On the active principles of the Euphorbiaceae, XII. Highly unsaturated irritant diterpene esters from *Euphorbia tirucalli* originating from Madagascar. *Journal of Natural Products*, v 49, n.3, p.386-397, 1986.

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. São Paulo, 77p. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas), Universidade Estadual de Campinas. 2003.

ITO, Y.; KAWANISHI, M.; HARAYAMA, T.; TAKABAYASHI, S. Combined effect of the extracts from *Croton tiglium*, *Euphorbia lathyris*, or *Euphorbia tirucalli* and n-butyrate on Epstein-barr virus expression in human lymphoblastoid P3HR-1 and Raji cells. *Cancer letters*, v.12, p.175-180, 1981.

JOLY, A. B. *Botânica: Introdução à taxonomia vegetal*. São Paulo, Nacional, 1998, 16p.

KaHn, A.Q. ; KAZMI, S.N.H. ; AHMED, Z. ; MALIK, A. The structure and absolute configuration of Cyclotirucanenol, a new tripterene from *Euphorbia tirucalli* Linn. *Journal of Chemical Sciences*, v.43, n.8, p.1059-1062, 1988a.

KaHn, A.Q. ; RASHEED, T. ; KAZMI, S.N.H. ; AHMED, Z. ; MALIK, A. Cycloeuphordenol, a new triterpene from *Euphorbia tirucalli*. *Phytochemistry*,

v.27, n.7, p.2279-2281, 1988b.

KaHn, A.Q. ; KAZMI, S.N.H. ; AHMED, Z. ; MALIK, A. Euphorcinol: A New Pentacyclic Triterpene from *Euphorbia tirucalli*. *Planta Medica*, v.55, p.290-291, 1988c.

KINGHORN, A.D. Characterization of an irritant 4-deoxyphorbol diester from *Euphorbia tirucalli*. *Journal of Natural Products*, v. 42, n.1, p.112-115, 1979.

KOEFENDER, J.; BURIOL, G. A. Crescimento de Calêndula e produção de flavonóides em diferentes épocas de semeadura e suprimento hídrico. Santa Maria, 114p. Tese (Doutorado em Agronomia), Universidade Federal de Santa Maria. 2007.

KUMAR, A.; PRASAD, M.; MISHRA, D.; SRIVASTAV, S.K.; SRIVASTAV, A.K. Toxicity of aqueous extract of *Euphorbia tirucalli* L. latex on catfish, *Heteropneustes fossilis*. *Ecotoxicology Environmental Safety*, v.73, n.7, p.1671-1673, 2010.

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. Porto Alegre, 88p. Dissertação (Mestrado em Bioquímica), Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 1996.

LIN, S.; YEH, C., LIU, L.Y.P.; HSU, F. Phenolic Compounds from Formosan *Euphorbia tirucalli*. *Journal of the Chinese Chemical Society*, v.48, n.1, p.105-108, 2001.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas. São Paulo, Plantarum, 2002. 560p.

MALLAVADHANI, U.V.; SATYANARAYANA, K.V.S.; MAHAPATRA, A.; SUDHAKAR, A.V.S.; NAASIMHAN, K.; PANDEY, D.K.; THIRUNAVOKKARASU, M. Development of Diagnostic Microscopic and Chemical Markers of Some *Euphorbia* Latexes. *Journal of Integrative Plant Biology*, v.48, n.9, p.1115-1121, 2006.

MARTINS, E. R.; CASTRO, D. M.; CASTELLANI, D. C.; DIAS, J. E. Plantas medicinais. Viçosa, ed. Universidade Federal de Viçosa, 1998. 220p.

MATOS, F. J. A. Plantas medicinais: guia de seleção e emprego de plantas

usadas em fitoterapia no nordeste do Brasil. Fortaleza, ed. Universidade Federal do Ceará, 2000. 28p.

MELO, J. G.; MARTINS, J. D. G. R.; AMORIM, E. L. C.; ALBUQUERQUE, U. P. Qualidade de produtos a base de plantas medicinais comercializadas no Brasil: castanha-da-índia (*Aesculus hippocastanum* L.), capim-limão (*Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf) e centela (*Centella asiática* (L.) Urban). *Acta Botânica Brasileira*, Recife, v.21, n.1, p.27-36, 2007.

MELO, J.G.; SANTOS, A.G.; AMORIN, E.L.C.; NASCIMENTO, S.C.; ALBUQUERQUE, U.P. Medicinal Plants Used as Antitumor Agents in Brazil: An Ethnobotanical Approach. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v. 2011, Article ID 365359, p.1-14, 2011.

NES, W.D.; WONG, R.Y.; BENSON, M.; LANDREY, J.R.; NES, W.R. Rotational isomerism about the 17(20)-bond of steroids and euphoids as show by the crystal structures of euphol and tirucallol. *Procedures of NationalAcademy of Science*, v.81, n.18, p.5896-5900, 1984.

NETO, L.G.; LOPES, N.P. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. *Química Nova*, v.30, n.2, p.374-381, 2007.

OLIVEIRA, A. P.; NEPOMUCENO, J. C. Avaliação dos efeitos genotóxicos e antigenotóxicos do avelóz (*Euphorbia tirucalli* L.), em *Drosophila melanogaster*. *Bioscience Journal*, v.20, n.2, p.179-186, 2004.

OLIVEIRA, S. M., SOUZA, G. P. Estudo de interatividade de cargas de látex para uso em material de linha viva. Curitiba, 91p. Monografia (Especialização em Engenharia Mecânica e de Materiais do CEFET), Universidade Tecnológica Federal do Paraná. 2004.

PALMIERI, R. R.; VARRICCHIO, M. C. B. N.; CAXITO, M. L. Ação Citotóxica e moduladora do extrato e do látex de *Euphorbia tirucalli* L. (Avelóz) em células de melanoma. In: XXVII Jornada Giulio Massarani de Iniciação Científica, Artística e Cultural. Rio de Janeiro, 2005. p.153.

PASSOS, G.F.; MEDEIROS, R.; MARCON, R.; NASCIMENTO, A.F.; CALIXTO, J.B.; PIANOWSKI, L.F. The role of PKC/ERK1/2 signaling in the anti-inflammatory effect of tetracyclic triterpene euphol on TPA-induced skin inflammation in mice. *European Journal of Pharmacology*, v.698, n.1-3, p.413-420, 2013.

RAJASEKARAN, P.; SWAMINATHAN, R.; JAYAPRAGASAM, M. Biogás Production Potential of *Euphorbia tirucalli* L. along with cattle Manure.

Biological Wastes, v.30, p.75-77, 1989.

RAMOS, M.V.; PEREIRA, D.A.; SOUZA, D.P.; ARAÚJO, E.S.; FREITAS, CD.; CAVALHEIRO, M.G.; MATOS, M.P.; CARVALHO, A.F. Potential of laticifer fluids for inhibiting *Aedes aegypti* larval development: evidence for the involvement of proteolytic activity. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v.104, n.6, p.805-812, 2009.

Rasool, N.; Khan, A.Q.; Malik, A. A taraxerane type triterpene from *Euphorbia tirucalli*. *Phytochemistry*, v.28, n.4, p.1193-1195, 1989.

RAVIKANTH, V.; REDDY, L. N.; RAO, T. P.; DIWAN, P. V.; RAMAKRISHNA, S.; VENKATESWARLU, Y. Macrocyclic diterpenes from *Euphorbia nivulia*. *Phytochemistry*, v.59, p.331-335, 2002.

REZENDE, J. R.; RODRIGUES, S. B.; JABOR, I. A. S.; PAMPHILE, J. A.; ROCHA, C. L. M. S. C. Efeito antimutagênico do látex de *Euphorbia tirucalli* L. no sistema metionina em *Aspergillus nidulans*. *Acta Scientiarum Biological Sciences*, v.26, n.4, p.481-484, 2004.

SANTOS, R.I. Metabolismo Básico e origem dos metabólitos secundários. In SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. (org). *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 2 ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFRGS/Editora da UFSC, 2000, 821p. p.333-364.

SCHAAN, B. D. O papel da proteína quinase C no desenvolvimento das complicações vasculares do diabetes mellitus. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia & Metabolismo*, v.47, n.6, p.654-662, 2003.

SILVA, C. A. M.; SILVEIRA, D. Contribuição ao estudo químico e biológico de *Pouteria gardnerii* (Mart.&Miq.) Baehni (Sapotaceae). Brasília, 99p. Dissertação (Mestrado em Ciências da saúde), Universidade de Brasília. 2007.

SILVA, B. V.; HORTA, B. A. C.; ALENCASTRO, R. B.; PINTO, A. C. Proteínas quinases: características estruturais e inibidores químicos. *Química Nova*, v.32, n.2, p.453-462, 2009.

SILVA, J. A. A. Plantas medicinais. Itajaí, Epagri, [s.d.] 1 CD-ROM.

SILVA, R. B. L.; SANTOS, J. U. M. A etnobotânica de plantas medicinais

da comunidade Quilombola de Curiaú, Macapá – AP, Brasil. Belém, 172p. Dissertação (Mestrado em Agronomia), Universidade Federal Rural da Amazônia. 2002.

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*, v.110, n.1, p.154-159, 2007.

SOUZA, D.P.; FREITAS, C.D.; PEREIRA, D.A.; NOGUEIRA, F.C.; SILVA, F.D.; SALAS, C.E.; RAMOS, M.V. Laticifer proteins play a defensive role against hemibiotrophic and necrotrophic phytopathogens. *Planta*, v.234, n.1, p.183-193, 2011.

SOUZA, V. C.; LORENZI, H. Botânica sistemática: guia ilustrado para identificação das famílias de angiospermas da flora brasileira, baseado em APG II. 2 ed. São Paulo, Plantarum, 2005. 640p.

TIWARI, T.; SINGH, A. Biochemical stress response in freshwater fish *Channa punctatus* induced by aqueous extracts of *Euphorbia tirucalli* plant. *Chemosphere*, v.64, n.1, p.36-42, 2006.

UZABAKILIHO, B.; LARGEAU, C.; CASADEVALL, E. Latex constituents of *Euphorbia candelabrum*, *E. Grantii*, *E. tirucalli* and *Synadenium Grantii*. *Phytochemistry*, v.26, n.11, p.3041-3045, 1987.

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. *Journal American Chemistry Society*, v.124, n.36, p.10658-10659, 2002.

WANG, L.; WANG, G.; YANG, D.; GUO, X.; XU, Y.; FENG, B.; KANG, J. Euphol arrests breast cancer cells at the G1 phase through the modulation of cyclin D1, p21 and p27 expression. *Molecular Medicine Reports*, v.8, n.4, p.1279-1285, 2013.

VALADARES, M. C.; CARRUCHA, S. G.; ACCORSI, W.; QUEIROZ, M. L. S. *Euphorbia tirucalli* L. modulates myelopoiesis and enhances the resistance of tumour-bearing mice. *International Immunopharmacology*, v.6, n.1, p.294-299, 2006.

VARRICCHIO, M. C. B. N.; SILVA, S.; GOMES, N. B. N.; KUSTER, R. M.; LAGE, C. L. S. O uso de *Euphorbia tirucalli* L. (Avelóz) em medicina tradicional e as evidências científicas. *Revista de Biologia e Farmácia*, v.3, n.1, p.84-92, 2008a.

VARRICCHIO, M. C. B. N.; PEREIRA, C.; SALES, 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. *International Journal of High Dilution Research*, v.7, n.25, p.174-178, 2008b.

VARRICCHIO, M. C. B. N.; ORMELEZ, E. G.; SILVA, S.; SATO, A.; HENRIQUES, A. B.; LAGE, C. L. S. *Euphorbia tirucalli* L.: Análise qualitativa do desenvolvimento vegetal durante o cultivo in vitro. *Revista de Biologia e Farmácia*, v.3, n.1, p.53-65, 2008c.

VARRICCHIO, M. C. B. N.; SALES, F.; SILVA, S.; KUSTER, R. M.; PYRRHO, A. S.; CASTELO, B. M. L. T. Efeitos toxicológicos crônicos do látex bruto de *Euphorbia tirucalli* L. (Avelóz) sobre peso de fígado e baço conforme uso tradicional: um estudo preliminar. *Revista de Biologia e Farmácia*, v.2, n.2, p.6-11, 2008d.

Yamamoto, Y.; Mizuguchi, R.; Yamada, Y. Chemical constituents of cultured cells of *Euphorbia tirucalli* and *E. millii*. *Plant Cell Reports*, v.1, n.1, p.1154-1159, 2004.

YOSHIDA, T.; YOKOYAMA, K.; NAMBA, O.; OKUDA, T. Tannins and Related Polyphenols of Euphorbiaceous Plants. VII. Tirucallins A, B and Euphorbin F, Monomeric and Dimeric Ellagitannins from *Euphorbia tirucalli* L. *Chemical & pharmaceutical Bulletin*, v.39, n.5, p.1137-1143, 1991.