ARTIGO ORIGINAL

Avaliação da atividade genotóxica e antigenotóxica de *Euphorbia tirucalli* (Aveloz)

Rodrigo Ansaloni de Oliveira[1], Susy Ricardo Lemes Pontes[2], Fátima Mrué[1], Lucas Rodrigues Sampaio[1], Maria Alice Montes de Sousa[1], Lilhian Alves de Araújo[1], Paulo Roberto de Melo Reis[1]

[1]*Laboratório de Estudos Experimentais e Biotecnológicos, Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, Brasil*

[2]*Faculdade União de Goyazes, Trindade, Brasil*

**Autor para correspondência: susynzr@gmail.com*

RESUMO*:* A utilização de plantas medicinais, incluindo os extratos, de uso popular como recurso terapêutico é uma tendência generalizada na população brasileira. A *Euphorbia tirucalli* é amplamente utilizada pela medicina popular brasileira no tratamento de lesões, doenças infecciosas, tumores e doenças inflamatórias. Por meio deste trabalho. Este estudo objetivou avaliar a atividade genotóxica e antigenotóxica de *E. tirucalli* (aveloz). O látex foi obtido de um exemplar da planta, na cidade de Goiânia, e diluído para a concentração de 1 mg/ml. Para a avaliação da atividade genotóxica e antigenotóxica da solução aquosa do látex da *E. tirucalli* foram realizadas pelo teste de micronúcleo na medula óssea hematopoiética de camundongos. A análise citogenética das lâminas foi realizada com a finalidade de se detectar possíveis alterações e/ou perdas cromossômicas (micronúcleos) nos eritrócitos policromáticos (EPC) da medula óssea dos animais submetidos aos diferentes tratamentos. Os resultados mostraram que nos tratamentos concomitantes com as soluções aquosas do látex da *E. tirucalli* e mitomicina C houve diminuição dos números de micronúcleos em 2.000 EPC. Os resultados permitiram concluir que as soluções aquosas do látex da *E. tirucalli* apresentaram atividade genotóxica, antigenotóxica, citotóxica e anticitotóxica e não indicado o uso concomitante das soluções aquosas do látex da *E. tirucalli* e mitomicina C, pois os efeitos genotóxicos e citotóxicos da MMC foram diminuídos e, assim, não se obteve o efeito esperado deste agente altamente genotóxico.
Palavras-chave: *Euphorbia tirucalli*, látex, genotóxico, antigenotóxico.

Abstract: Evaluation of the genotoxic and antigenotoxic activity of *Euphorbia tirucalli* (Aveloz). The use of medicinal plants, including extracts, of popular use as a therapeutic resource is a widespread trend in the Brazilian population. *Euphorbia tirucalli* is widely used by Brazilian popular medicine in the treatment of lesions, infectious diseases, tumors and inflammatory diseases. This is study aimed to evaluate the genotoxic and antigenotoxic activity of *E. tirucalli* (aveloz). Latex was obtained from a plant specimen, in the city of Goiânia, and diluted to the concentration of 1 mg/ml. In order to evaluate the genotoxic and antigenotoxic activity of the aqueous solution of *E. tirucalli* latex were performed by the micronucleus test in the hematopoietic bone marrow of mice. The cytogenetic analysis of the slides was performed in order to detect possible chromosomal changes and / or losses (micronuclei) in the polychromatic erythrocytes of the bone marrow of the animals submitted to the different treatments. The results showed that in the treatments concomitant with the aqueous solutions of latex of *E. tirucalli* and mitomycin C, there was a decrease in micronuclei numbers in 2000 EPC. Our results allowed to conclude that the aqueous solutions of *E. tirucalli* latex presented genotoxic, antigenotoxic, cytotoxic and anticitotoxic activity and the concomitant use of the aqueous solutions of the latex of *E. tirucalli* and mitomycin C was not indicated, as the genotoxic and cytotoxic effects of MMC were decreased And thus not achieving the expected effect of this highly genotoxic agent.
Keywords: *Euphorbia tirucalli*, latex, genotoxic, antigenotoxic.

INTRODUÇÃO

O uso de plantas pelo homem como alimento e tratamento de doenças, é conhecido desde a antiguidade (Pereira e Cardoso 2012). A utilização de plantas medicinais, incluindo os extratos, de uso popular como recurso terapêutico é uma tendência generalizada na população brasileira. Esta tendência tem contribuído significativamente

Recebido para publicação em 09/02/2019
Aceito para publicação em 27/01/2022
Data de publicação em 11/02/2022
ISSN 1983-084X

© 2020 **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**/Brazilian Journal of Medicinal Plants.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

para o consumo não somente de plantas medicinais como também de fitoterápicos (Gurib 2006).

As plantas medicinais representam opção terapêutica de grande importância para a manutenção das condições de saúde das pessoas, especialmente, para a população de baixa renda, com o intuito de substituir ou auxiliar as terapias convencionais no tratamento de várias doenças, da facilidade de obtenção e do baixo custo (Lima et al. 2013).

Segundo a OMS, cerca de 80% da população mundial utiliza medicamentos de origem natural como recurso terapêutico (OMS 2004). Neste sentido, é estimado que o mercado farmacêutico tradicional tenha um crescimento mundial de 3% a 4% anualmente, e o de fitoterápicos de 6% a 7% (Souza e Maciel 2010).

A *Euphorbia tirucalli* L., também conhecida por diversas denominações populares, como aveloz, árvore-do-lápis, cega-olho, dedo do diabo, gaiolinha, espinho italiano e muitos outros, tem como sua principal característica sua propriedade cáustica. Apesar de ser considerada uma planta tóxica, o gênero *Euphorbia* é amplamente utilizado pela medicina popular brasileira no tratamento de lesões, doenças infecciosas, tumores e doenças inflamatórias (Yang et al. 2005; Amirghofran et al. 2008; Zhang et al. 2008; Uzair et al. 2009; Fernandez-Arche et al. 2010).

O látex da *E. tirucalli* contém constituintes irritantes tipo ingenane e tigliane, ésteres diterpênicos derivados de álcoois engenol e phorbol (Baloch 2010).

Nas últimas décadas o extrato etanólico total de caule vem sendo utilizado como solução ultra diluída como terapêutica complementar para pacientes com imunodeficiências (Varricchio 2005; Varricchio 2008).

As plantas medicinais apresentam ampla diversidade de metabólitos secundários com diferentes atividades biológicas, existindo a necessidade de um aprofundamento no conhecimento das propriedades farmacológicas das espécies vegetais e suas possíveis utilizações no desenvolvimento de novos medicamentos (Oliveira et al. 2008; Simões et al. 2010).

Uma vez que o uso popular de plantas medicinais fornece evidências de algumas atividades biológicas, a investigação científica através de modelos experimentais adequados torna-se necessária na formulação de um novo fármaco, sendo possível desta forma, validar o uso terapêutico de plantas (Heinrich e Gibbons 2001).

Considerando que inúmeras pesquisas científicas *têm apresentado* as atividades biológicas da *E. tirucalli,* espera se que a investigação das atividades genotóxica/antigenotóxica da *E. tirucalli,* possam colaborar significativamente para um melhor entendimento de tais atividades.

Diante do exposto, este estudo se objetivou em avaliar os efeitos da solução aquosa da *E. tirucalli* (Aveloz) em camundongos, observando possíveis atividades genotóxica, e/ou antigenotóxica.

MATERIAL E MÉTODOS

Certificação botânica da *Euphorbia tirucalli*

O látex da planta *E. tirucalli* (1894) foi coletado na cidade de Goiânia, Goiás (-16°40'32.79", -49°14'38.58"). A identificação botânica do exemplar utilizado no experimento foi realizada pelo Dr. José Ângelo Rizzo, do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Goiás (ICB-UFG). A exsicata foi depositada no herbário da referida instituição, sob o número de registro 47797.

Obtenção do látex da *Euphorbia tirucalli* (1894)

O látex da *E. tirucalli* foi extraído por meio de uma incisão no tronco e nos galhos da planta adulta, em seguida, foi coletado 1,0 ml utilizando-se seringa descartável, volume este transferido imediatamente para um recipiente de vidro estéril contendo água destilada. A concentração inicial foi de 0,1 ml de látex puro correspondente a 100 mg. Após a diluição em 9,9 ml de água destilada, sua concentração final foi de 10 mg/ml. Esta concentração final foi estudada durante avaliação toxicológica em experimento. A qualidade da solução foi determinada pela ausência de coágulos e pela sua homogeneidade do material, que ficou estocado a 4 ºC pelo período máximo de 30 dias (Melo-Reis et al. 2011). A concentração do látex puro foi de 1 g/ml. Posteriormente, diluiu-se em água destilada para obtenção das concentrações do estudo de 10, 50 e 100 mg/ml.

Teste do micronúcleo

O presente trabalho teve a avaliação e a aprovação da Comissão Ética em Uso de Animais da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, protocolo n. 3319140516, de 26/08/2016. Para realizar o teste do micronúcleo, foram utilizados 48 camundongos machos, saudáveis, da espécie *Mus musculus* "outbred" linhagem Swiss Webster, oriundo do Biotério Central da Universidade Federal de Goiás, apresentando peso corpóreo entre de 41,0 ± 5,2 g e faixa etária entre 2 e 3 meses nos dias do experimento. Os animais foram alojados em gaiolas individuais de polipropileno, com piso sólido, forradas com maravalha previamente esterilizada, conforme padrões internacionais e Colégio Brasileiro de Experimentação Animal – COBEA (Damy et al. 2010). Os animais foram acomodados em ambiente

com temperatura média de 24 ± 2 °C e umidade relativa de 55 ± 5%; com ciclo de claro-escuro de 12 h e tiveram água e alimentação *ad libitum.*

Cada grupo foi constituído por seis camundongos tratados, intraperitonealmente, com as doses de 10, 50 e 100 mg/kg por peso corpóreo do látex da *E. tirucalli*, no tempo de 24 h. O grupo controle negativo foi tratado com água destilada estéril, enquanto que o grupo controle positivo recebeu dose única intraperitoneal de 4 mg/kg correspondendo a 80% da DL_{50} da mitomicina C. Para a avaliação da antimutagenicidade, foram administradas as doses de 10, 50 e 100 mg/kg do látex da *Euporbia tirucalli* concomitantemente com dose de 4 mg/kg de MMC.

Após 24 h, os camundongos foram submetidos à anestesia por tiopental (30 mg/kg) e, em seguida, eutanásia por deslocamento cervical. Os fêmures foram retirados. As epífises do fêmur foram seccionadas e a medula óssea lavada com 1 ml de soro fetal bovino. Após homogeneização da medula no soro, foi centrifugada a 300 x g durante 5 min e o sobrenadante, parcialmente descartado. O precipitado de células foi homogeneizado com pipeta de Pasteur. Uma gota de suspensão celular foi transferida para a lâmina de vidro onde foi confeccionado do esfregaço das células da medula óssea hematopoiética. Após secagem das lâminas, elas foram fixadas em metanol absoluto durante 5 min e coradas em solução Corante de Giemsa tamponado, pH 6,8, por um período de 15 min (Heddle, 1990). As lâminas foram lavadas em água corrente e deixadas secar em temperatura ambiente. A confecção dos esfregaços e as contagens foram realizadas pelo procedimento “duplo-cego”.

Análise Citogenética

A análise das lâminas foi realizada em microscópio óptico comum Nikon com a finalidade de se detectar possíveis alterações e/ou perdas cromossômicas (micronúcleos) nos eritrócitos policromáticos (EPC) da medula óssea dos animais submetidos aos diferentes tratamentos. As células foram visualizadas em objetiva de imersão (1000x), usando duas lâminas para cada animal, avaliando-se 2.000 EPC por lâmina. Foi utilizada a média de duas lâminas como resultado. Para a avaliação da citotoxicidade, foram contados eritrócitos policromáticos (EPC) e eritrócitos normocromáticos (ENC). A razão EPC/ENC foi determinada conforme Schmid (1975).

Análise estatística

As frequências de eritrócitos policromáticos micronucleados (EPCMN) em 2.000 EPC de cada grupo foram comparadas em relação ao grupo controle negativo ou positivo pelo teste de análise de variância (ANOVA) e todos os pares comparados pelo teste de Tukey. As diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

Para a avaliação da atividade genotóxica e antigenotóxica da solução aquosa do látex da *E. tirucalli* foi realizado o teste de micronúcleo em medula óssea hematopoiética de camundongos. Os resultados da frequência de EPCMN, média, desvio padrão e relação EPC/ENC para a atividade genotóxica estão representados na Tabela 1 e Figura 1.

Na tabela 1 observa-se que as diferentes doses da solução aquosa do látex da *E. tirucalli a*presentarem atividades genotóxica e citotóxica. As doses de 100, 50 e 10 mg/kg do látex apresentaram diferenças significantes (p<0,05) na frequência de

TABELA 1 - Frequência de MN/2000 EPC e relação entre EPC/ENC após 24 h do tratamento com látex *Euphorbia tirucalli* em diferentes doses e controles.

Dose látex da *Euphorbia tirucalli* (mg/kg peso corporal)	Eritrócitos policromáticos micronucleados (MNEPC)	Relação EPC/ENC MÉDIA ± DP
	MN/2000EPC Média ± DP	
10	8,67 ± 2,16 [b]	0,79 ± 0,07 [d]
50	16,50 ± 4,09 [b]	0,65 ± 0,04[d]
100	26,17 ± 4,26[b]	0,50 ± 0,05[d]
H_2O (controle negativo)	2,33 ± 1,21 [a]	0,95 ± 0,05[c]
MMC (controle positivo)	30,67 ± 6,31	0,40 ± 0,08

[a]p> 0,05 ; [b] p<0,05; [c] p>0,05; [d] p<0,05. Todos os resultados foram comparados com o grupo controle negativo. O valor de p menor de 0,05 (p<0,05) foram considerados indicativos de significância. *Controle negativo: água destilada; ** Controle Positivo: MMC (4 mg/kg peso corporal).

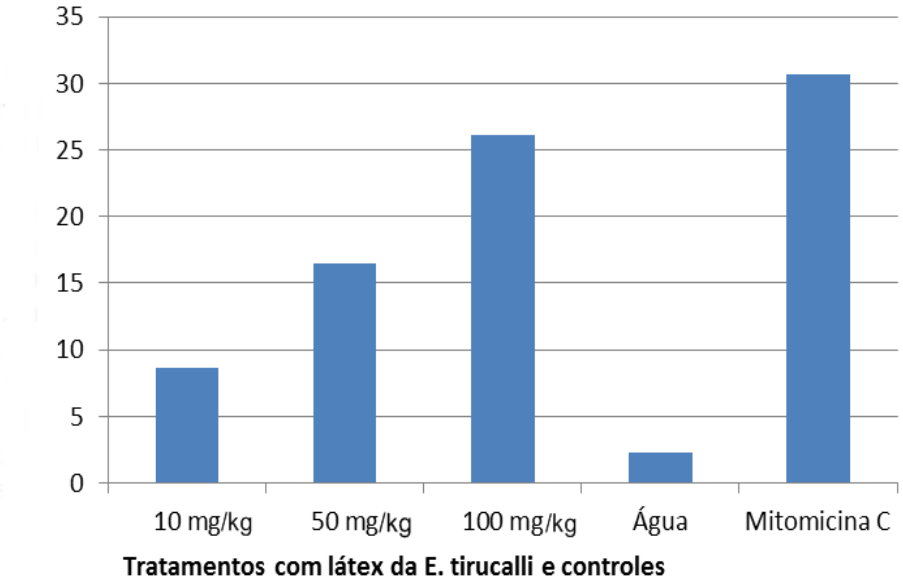

FIGURA 1 – Frequência de MN/2000 EPC nas doses do látex da *Euphorbia tirucalli* e os controles.

EPCMN, quando comparada ao grupo controle negativo. Já a relação EPC/ENC, comparadas ao controle negativo, mostraram diferenças também significativas ($p < 0,05$) para as três doses.

Os resultados da frequência de EPCMN, média, desvio padrão e relação EPC/ENC para a atividade antigenotóxica estão representados na Tabela 2 e Figura 2. Na tabela 2 apresenta os resultados do tratamento concomitante do látex da *E. tirucalli* na doses de 10, 50 e 100 mg/kg mais 4 mg/kg de mitomicina C apresentaram diferenças significativas ($p<0,05$) na frequência de EPCMN, quando comparada ao grupo controle positivo. Já a relação EPC/ENC, comparada ao controle positivo, mostrou que as diferenças também foram significativas ($p < 0,05$) para as três doses.

A frequência de EPCMN para tratamento concomitante do látex da *E. tirucalli* e mitomicina, C nas doses de 10 mg/kg mais 4 mg/kg, não apresentou diferença estatística ($p>0,05$), quando comparada ao controle positivo. Entretanto, nas doses de 50 mg/kg mais 4 mg/kg e 100 mg/kg mais 4 mg/kg houve diferença estatística quando comparadas ao controle positivo.

DISCUSSÃO

A avaliação da genotoxicidade é um dos mais importantes estudos de segurança não clínicos exigidos para o registro, aprovação e posterior comercialização de produtos farmacêuticos (Muhammad et al. 2011).

TABELA 2 – Frequência de EPCMN e relação entre EPC/ENC após tratamento simultâneo com MMC e de diferentes doses do látex da *Euphorbia tirucalli*.

Dose (mg/kg) (Et látex +MMC)	Micronúcleos em eritrócitos policromáticos (MNEPC) Média ± DP	EPC/ENC Média ± DP
10 + 4.0	24,2 ± 5,15 [a]	0,72 ± 0,07[d]
50 + 4.0	14,7 ± 2,88 [b]	0,63 ± 0,05[d]
100 + 4.0	12,2 ± 3,54 [b]	0,49 ± 0,03[d]
H_2O (controle negativo) *	2,3 ± 1,21	0,95 ± 0,06
MMC (controle positivo) **	30,7 ± 6,31 [a]	0,40 ± 0,08[c]

[a] $p> 0,05$; [b] $p<0,05$; [c] $p>0,05$; [d] $p<0,05$. Todos os resultados foram comprados com o Grupo controle positivo. Os valores de p menor que 0,05 ($p<0,05$) foram considerados significativos. Frequência de MN / 2000 EPC

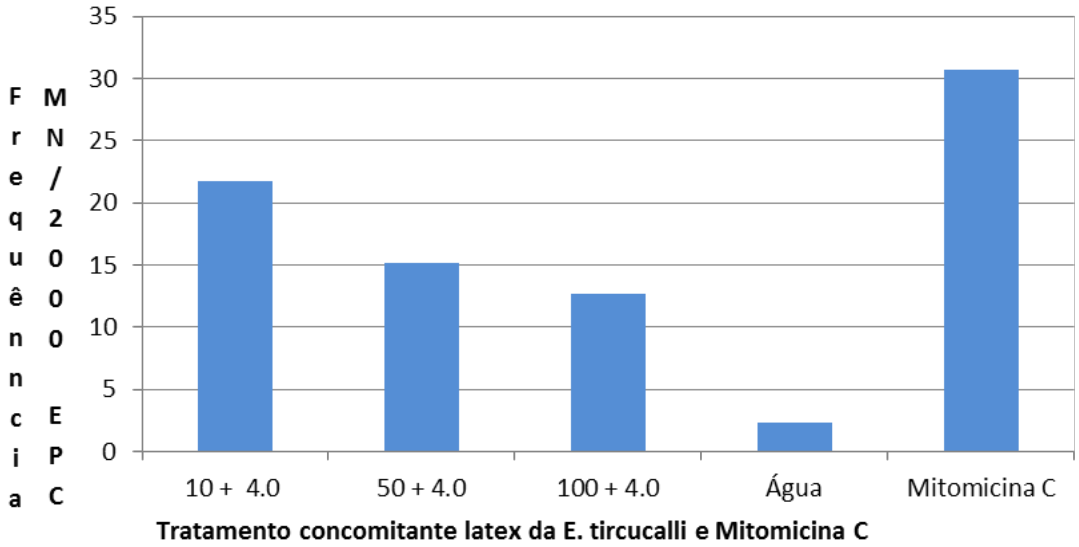

FIGURA 2 – Frequência de MN/2000 EPC nas doses do látex da *Euphorbia tirucalli* e os controles.

Estudos sobre o potencial genotóxico e citotóxicos de plantas utilizadas pela população, são necessários para identificar os possíveis riscos genotóxicos, mutagênicos e carcinogênicos que os inúmeros constituintes químicos podem causar ao organismo humano (Aruoma 2003).

Este trabalho avaliou o potencial genotóxico, antigenotóxico e citotóxico e anticitotóxico da solução aquosa do látex da *E. tirucalli* pelo teste do micronúcleo em medula óssea hematopoiética de camundongos, que é o teste mais utilizado para a detecção de agentes clastogênicos, de agentes aneugênicos e citotóxicos de substâncias *in vivo*. A via de administração escolhida para avaliação das diferentes doses da solução aquosa e também dos controles foi a intraperitoneal, que é considerada a melhor, uma vez que otimiza a exposição da medula óssea aos agentes químicos (Ribeiro 2003).

Nossos resultados mostraram a toxicidade do látex da *E. tirucalli* nas doses de 10, 50 e 100 mg/kg, quando comparadas aos valores da água destilada, sendo concordante com algumas pesquisas que demostram os efeitos tóxicos do extrato aquoso de *E. tirucalli* utilizando diferentes modelos *in vitro* e *in vivo* (Tiwari 2006; Silva et al. 2007; Varricchio et al. 2008).

Lin et al. (2012) demonstraram que a *E. tirucalli* contém um éster de forbol altamente tóxico, o 12-*O*-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA). Este resultado pode sugerir que o efeito genotóxico e citotóxico do extrato podem ser devido a algum dos constituintes químicos citados (Chaudhuri et al. 2007). Por outro lado, quando comparada a frequência de EPCMN após tratamento simultâneo com MMC e diferentes doses do látex da *E. tirucalli*, a solução aquosa nas doses de 100 mg/kg e 50 mg/kg impediram a ação da mitomicina C, já a dose de 10 mg/kg não impediu a ação da mitomicina C, desta forma caracterizando atividade antigenotóxica. Estes dados estão concordantes com Caseiro et al (2006) que utilizou uma receita caseira em camundongos para estudar a atividade antitumoral do látex, onde demonstrou a diminuição da proliferação celular das células cancerígenas e ainda no grupo tratado com a associação de quimioterápico e o látex de *E. tirucalli*, pois houve uma diminuição dos efeitos colaterais induzidos pelo quimioterápico.

Provavelmente, esse efeito pode ter sido causado pelo um dos constituintes do látex da *E. tirucalli*. Os polifenóis têm sido extensivamente relatados como tendo atividade antigenotóxica e efeitos altamente protetores para material genético (Zheng et al. 2010; Rajavelu et al. 2011; Katiyar 2011; Pedret et al. 2012). Por outro lado, o éster de forbol é um agente genotóxico (Okabe et al. 2011; Kumar et al. 2012; Kawabe et al. 2013).

Em nosso estudo, quando comparada a relação entre EPC/ENC após tratamento simultâneo com MMC e as doses de 10, 50 e 100 mg/kg do látex da *E. tirucalli*, apresentaram-se diferenças significativas, caracterizando atividade anticitotóxica.

Mesmo que a *E. tirucalli* seja utilizada pela população para o tratamento de doenças, é potencialmente um agente genotóxico, pois apresenta ésteres de forbol (Machado et al. 2016). Assim, o uso indiscriminado do extrato bruto pode ter consequências devastadoras, pois a lesão do material genético de uma célula pode causar mutações (Saeidnia 2013).

Segundo Machado et al. (2016), observou-se um aumento da frequência de micronúcleos, danos no DNA e anormalidades cromossómicas, indicando assim uma atividade genotóxica em concentrações de 1% e 10% de extrato bruto do

látex de *E. tirucalli*. Tais efeitos são amplamente divulgados e bem caracterizados em estudos anteriores (Okabe et al. 2011; Kumar et al. 2012; Kawabe et al. 2013).

Nas condições experimentais desse estudo, os resultados permitiram concluir que as soluções aquosas do látex da *E. tirucalli* apresentaram atividade genotóxica, antigenotóxica, citotóxica anticitótoxica. Nos tratamentos concomitantes com as soluções aquosas do látex da *E. tirucalli* e mitomicina C, houve diminuição dos números de micronúcleos em 2.000 EPC.

No tratamento concomitante do látex da *E. tirucalli* e mitomicina C nas doses de 10 mg/kg mais 4 mg/kg, houve atividade genotóxica, entretanto, nas 50 mg/kg mais 4 mg/kg e 100 mg/kg mais 4 mg/kg houve atividade antigenotóxica.

As doses de 10, 50 e 100 mg/kg da *E. tirucalli* com a de 4 mg/kg de mitomicina C diminuíram o efeito citotóxico da mitomicina C, ou seja, o látex da *E. tirucalli* apresentou-se anticitotóxico. Portanto, não se indica o uso concomitante das soluções aquosas do látex da *E. tirucalli* e de mitomicina C, pois o efeito genotóxico e citotóxico da MMC foram diminuídos e, assim, não se obtém o efeito esperado deste agente altamente genotóxico.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não há conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

Amirghofran Z, Azadmehr A, Bahmani M, Javidnia K (2008) Stimulatory effects of *Euphorbia cheiradenia* on cell mediated immunity and humoral antibody synthesis. Iran J Immunol 5:115-123.

Aruoma OI (2020) Methodological considerations for characterizing potential antioxidantactions of bioactive components in plant foods. Mutat Res 523:9-20. https://doi.org/10.1016/s0027-5107(02)00317-2

Baloch IB, Baloch MK (2010) Irritant and co-carcinogenic diterpene esters from the latex of *Euphorbia cauducifolia* L. J Asian Nat Prod Res 12(7):600-13. https://doi.org/10.1080/10286020.2010.489039

Chaudhuri S, Banerjee A, Basu K, Sengupta B, Sengupta PK (2007) Interaction of flavonoids with red blood cell membrane lipids and proteins: Antioxidant and antihemolytic effects. Int J Biol Macromol 41(1):42-48. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2006.12.003

Damy SB, Camargo RS, Chammas R, Figueiredo LFP (2010) Aspectos fundamentais da experimentação animal - aplicações em cirurgia experimental. Rev Assoc Med Bras 56(1):103-11. https://doi.org/10.1590/S0104-42302010000100024

Fernandez-Arche A, Saenz MT, de la Puerta R, Garcia MD (2010) Topical anti-inflammatory effect of tirucallol, a triterpene isolated from *Euphorbia lactea* latex. Phytomedicine 17:146-148. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.05.009

Gurib-Fakim A (2006) Medicinal plants: traditions of yesterday and drugs of tomorrow. Mol Asp Med 27:1-93. https://doi.org/10.1016/j.mam.2005.07.008

Heddle JA (1990) Micronuclei in vivo. Prog Clin Biol Res 340:185-194.

Katiyar SK (2011) O chá verde previne o câncer da pele do non-melanoma realçando o reparo do ADN. Arch Biochem Biophys 508: 152-158.

Kawabe M, Urano K, Suguro M, Numano T, Taguchi F, Tsutsumi H, Furukawa F (2013) Tumor promotion by 12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetate in an ultra-short-term skin carcinogenesis bioassay using rasH2 mice. Vet Pathol 50:903-908. https://doi.org/10.1177/0300985813486811

Kumar G, Dange P, Kailaje V, Vaidya MM, Ramchandani AG, Maru GB (2012) Polymeric black tea polyphenols modulate the localization and activity of 12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetate-mediated kinases in mouse skin: mechanisms of their anti-tumor-promoting action. Free Radic Biol Med 15:53(6):1358-70. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.07.017

Lima LR, Cavalcante RRL, Martins MCC, Parente DM, Cavalcante AAMC (2013) Avaliação da atividade antiedematogênica, antimicrobiana e mutagênica das sementes de *Amburana cearensis* (A. C. Smith) (Imburana-decheiro). Rev Bras Plantas Med 15(3):415-422. https://doi.org/10.1590/S1516-05722013000300015

Lin MW, Lin AS, Wu DC, Wang SS, Chang FR, Wu YC, Huang YB (2012) Euphol from *Euphorbia tirucalli* selectively inhibits human gastric cancer cell growth through the induction of ERK1/2-mediated apoptosis. Food Chem Toxicol 50(12):4333-4339. https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.05.029

Machado MM (2016) Evaluation of genotoxic and cytotoxic effects of hydroalcoholic extract of *Euphorbia tirucalli* (Euphorbiaceae) in cell cultures of human leukocytes. An Acad Bras Ciênc 88(1). https://doi.org/10.1590/0001-3765201520140076

Melo-Reis PR, Bezerra LSA, Vale MAAB, Canhetê FRF, Chen-Chen L (2011) Avaliação da atividade mutagênica e antimutagênica do látex 62 de *Synadenium umbellatum* Pax pelo teste do micronúcleo em camundongos. Braz J Biol 71(1). https://doi.org/10.1590/S1519-69842011000100024

Muhammad H, Gomes-Carneiro MR, Poça KS, De-Oliveira AC, Afzan A, Sulaiman SA, Ismail Z, Paumgartten FJ (2011) Evaluation of the genotoxicity of *Orthosiphon stamineus* aqueous extract. J Ethnopharmacol 133(2):647-53. https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.10.055

Okabe K, Kato K, Teranishi M, Okumura M, Fukui R, Mori T, Fukushima N, Tsujiuchi T (2011) Induction of lysophosphatidic acid receptor-3 by 12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetate stimulates cell migration of rat liver cells. Cancer Lett 309(2):236-42. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2011.06.020

Oliveira RB, Nascimento MVM, Valadares MC (2008) Avaliação dos efeitos depressores centrais do extrato etanólico das folhas de *Synadenium umbellatum* Pax. e de suas frações em camundongos albinos. Rev Bras Cienc Farm 44(3):485-491. https://doi.org/10.1590/

S1516-93322008000300019
Organização Mundial Da Saúde – OMS. 134ª Sessão do Comitê Executivo. Tema
4.4. Washington, D. C., EUA, 2004
Pedret A, Valls RM, Fernández-Castillejo S, Catalán Ú, Romeu M, Giralt M, Lamuela-Raventós RM, Medina-Remón A, Arija V, Aranda N, Espinel A, Delgado MA, Solà R (2012) Polyphenol-rich foods exhibit DNA antioxidative properties and protect the glutathione system in healthy subjects. Mol Nutr Food Res 56(7):1025-33. https://doi.org/10.1002/mnfr.201100676
Rajavelu A, Tulyasheva Z, Jaiswal R (2011) The inhibition of the mammalian DNA methyltransferase 3a (Dnmt3a) by dietary black tea and coffee polyphenols. BMC Biochem 12:16. https://doi.org/10.1186/1471-2091-12-16
Ribeiro LR. Teste do micronúcleo em medulla óssea de roedores *in vivo*. In: Mutagênese Ambiental (Ribeiro LR, Salvadori). Editora ULBRA, 2003, p. 173-200.
Saeidnia S, Abdollahi M (2013) Antioxidants: friends or foe in prevention or treatment of cancer: the debate of the century. Toxicol Appl Pharmacol 271(1):49-63. https://doi.org/10.1016/j.taap.2013.05.004
Schmid W (1975) The micronucleus test. Mutat Res 31:9-15.
Silva AC, de Faria DE, Borges NB, de Souza IA, Peters VM, Guerra Mde O (2007) Toxicological screening of *Euphorbia tirucalli* L.: developmental toxicity studies in rats. J Ethnopharmacol 110(1):154-9. https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.09.012
Simões CMO. Farmacognosia: da planta ao medicamento. 6. ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS, 2010. 1102p.
Souza FS, Maciel CCS (2010) Produtos fitoterápicos e a necessidade de um controle de qualidade microbiológico. Veredas Favip 3(2).
Tiwari S, Singh A (2006) Biochemical stress response in freshwater fish *Channa punctatus* induced by aqueous extracts of *Euphorbia tirucalli* plant. Chemosphere 64(1):36-42. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2005.11.049
Uzair M, Loothar BA, Choudhary BA (2009) Biological screening of *Euphorbia helioscopia* L. Pak J Pharm Sci 22(2):184-6.
Varricchio MCBN (2005) Estudos Integrados: Biotecnologia, Toxicologia, Metabólitos Especiais e Atividade Antitumoral de *Euphorbia tirucalli* L. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia Vegetal), Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.
Yang CM, Cheng HY, Lin TC, Chiang LC, Lin CC (2005) *Euphorbia thymifolia* suppresses herpes simplex virus-2 infection by directly inactivating virus infectivity. Clin Exp Pharmacol Physiol 32(5-6):346-9. https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2005.04194.x
Zhang WK, Xu JK, Zhang XQ, Yao XS, Ye WC (2008) Chemical constituents with antibacterial activity from *Euphorbia sororia*. Nat Prod Res 22(4):353-9. https://doi.org/10.1080/14786410701838114
Zheng R, Shi Y, Jia Z, Zhao C, Zhang Q, Tan X (2010) Fast repair of DNA radicals. Chem Soc Rev 39(8):2827-34. https://doi.org/10.1039/b924875g