

# Avaliação do efeito anticarcinogênico do látex do avelós (*Euphorbia tirucalli*), por meio do teste para detecção de clones de tumor (warts) em *Drosophila melanogaster*

*Evaluation of the anticarcinogenic effect of the latex of “avelós” (Euphorbia tirucalli), through the test for detection of tumor clones (warts) in Drosophila melanogaster*

*Elcio Moreira Alves*

Graduando em Medicina pelo Centro Universitário de Patos de Minas.  
e-mail: jrelcio@hotmail.com

*Júlio César Nepomuceno*

Professor Associado do Instituto de Genética e Bioquímica da Universidade Federal de Uberlândia. Professor Titular do Centro Universitário de Patos de Minas.  
e-mails: nepomuceno@ufu.br; jcnepomuceno@unipam.edu.br

---

**Resumo:** O avelós (*Euphorbia tirucalli*) é uma planta de origem africana amplamente utilizada na medicina popular no tratamento de cânceres, úlceras, inflamações e verrugas. É considerada uma planta tóxica, pois seu látex é corrosivo em contato com a pele e a mucosa. Nesta pesquisa, foi utilizado o teste para detecção de clones de tumor epitelial em *Drosophila melanogaster*, com o propósito de conhecer o potencial anticarcinogênico do avelós. Para tanto, larvas *wts+/-mwh*, foram pré-tratadas com o quimioterápico mitomicina C (0,1mM), conhecida indutor de tumor e, posteriormente, com extrato aquoso do avelós (0,33; 0,5 e 1µL/mL). O avelós não induziu aumento nas frequências de tumores. Porém, na associação com a mitomicina C foram verificadas reduções, estatisticamente significativas, nos tumores induzidos por este quimioterápico. O extrato aquoso de avelós mostrou indicações de dose resposta na associação com a mitomicina C. Portanto, nas condições experimentais propostas neste estudo, o látex do avelós foi capaz de reduzir tumor.

**Palavras-chave:** *Euphorbia tirucalli*. Avelós. Warts.

**Abstract:** The “avelós” (*Euphorbia tirucalli*) is a plant of African origin widely used in popular medicine in the treatment of cancers, ulcers, inflammations and warts. It is considered a toxic plant, because its latex is corrosive in contact with the skin and mucosa. In this research, we used the test for detection of epithelial tumor clones in *Drosophila melanogaster*, with the objective of knowing the anti-carcinogenic potential of the “avelós”. This way, *wts+/-mwh* larvae were pre-treated with the chemotherapy drug mitomycin C (0,1mM), known as a tumor inductor, and afterwards with the aqueous extract of “avelós” (0,33; 0,5 e 1µL/mL). The “avelós” did not induce increase in the tumor frequency. However, in the association with mitomycin C, we verified statistically significant reductions in the tumor induced by this chemotherapy drug. The aqueous extract of “avelós” showed indications of answer dose in associa-

tion with mitomycin C. Therefore, in the experimental conditions proposed by this study, the latex of “avelós” was able to reduce tumor.

Keywords: *Euphorbia tirucalli*; “avelós”; warts.

## 1. Introdução

A utilização de plantas como medicamentos é, provavelmente, tão antiga quanto o próprio homem. As plantas, muitas vezes consideradas seres espirituais por suas propriedades terapêuticas ou tóxicas, adquiriram extrema importância na medicina popular (MARTINS *et al.*, 1995). Embora a medicina moderna seja bastante desenvolvida, a Organização Mundial de Saúde (2002) divulgou que 80% da população dos países em desenvolvimento utilizam práticas tradicionais para os cuidados básicos com a saúde, sendo que 85% destes o fazem por meio de plantas medicinais.

O Brasil detém de 15 a 20% da biodiversidade mundial. As plantas componentes dessa biodiversidade são a base para a fabricação de fitoterápicos e de outros medicamentos. Com isso, o Brasil tem a oportunidade de desenvolvimento próprio e soberano na área da saúde e do uso de medicamentos naturais, que zele pela sustentabilidade dos componentes da biodiversidade (BRASIL, 2006).

O avelós é uma planta de origem africana levada a diversos países tropicais, dentre eles o Brasil, no qual se aclimatou melhor na região Nordeste. O arbusto quase sem folhas mede cerca de 7 a 8 metros de altura e é conhecido pelo perigo que oferece, já que produz um suco leitoso (látex) acre e cáustico (CRUZ, 1979). Por isso, é utilizado nesta região principalmente como cerca viva para afastar homens e animais (RIZZINI; MORS, 1995).

Extratos da espécie *Euphorbia tirucali* (avelós) são usados corriqueira e indiscriminadamente como automedicação complementar ao tratamento do câncer e de outras doenças como AIDS, asma, artrite reumatoide e sífilis. Por isso, é importante destacar o risco toxicológico dessa planta medicinal, muito debatido pelo meio científico (VARRICCHIO *et al.*, 2008b).

As células, por meio de sinais bioquímicos, se desenvolvem, crescem, diferenciam e morrem. As neoplasias são um conjunto de células que não respondem a estes sinais e se proliferam inapropriadamente. A incidência dessas alterações está aumentando devido, principalmente, ao envelhecimento da população (JORDE *et al.*, 2004). O Instituto Nacional de Câncer (2011) estimava que em 2012 surgissem aproximadamente 518.510 novos casos dessa doença no país, incluindo câncer de pele não melanoma.

O amplo emprego popular do avelós a fim de regredir tumores estimulou Varricchio *et al.* (2000), Granja (2003), Avelar (2010), Rezende *et al.* (2004) e Khaleghian *et al.* (2010) a pesquisarem a espécie. Eles observaram indícios de que a ingestão da solução do látex promove diminuição na concentração de células tumorais, porém os estudos não foram conclusivos. Avelar (2010) afirma que o avelós estimula a produção de citocinas que excitam o sistema imune a combater tumores. Entretanto, ela salienta que são necessárias investigações *in vivo*, utilizando modelos de desenvolvimento tumoral, associados ao tratamento com a planta.

Rezende *et al.* (2004) encontraram potencial de antimutagenicidade na solução

contendo látex dessa Euforbiácea; no entanto, afirmam que os resultados encontrados por eles abrem caminho para o desenvolvimento de novas pesquisas que elucidarão os efeitos da espécie. Granja (2003) encontrou conflitos na literatura: alguns trabalhos apontam para um efeito pró-carcinogênico, enquanto outros, para o antitumoral. Aliando isso ao uso popular da espécie, consideraram fundamentais novos trabalhos que explorem essas propriedades.

Ainda não há estudos científicos que comprovem a atividade anticancerígena do avelós, pelo contrário existem alguns que revelam que o seu látex pode reduzir a imunidade celular, acarretando em um efeito pró-cancerígeno (IMAI *et al.*, 1994 *apud* CAVALINI *et al.*, 2005).

A presente pesquisa objetivou avaliar a frequência de clones de tumor observados em *Drosophila melanogaster*, heterozigota para o gene supressor de tumor *wts*, pré-tratada com Mitomicina C e posteriormente com extrato aquoso do avelós.

## 2. Referencial teórico

### 2.1. Avelós (*Euphorbia tirucalli*)

A espécie *Euphorbia tirucalli* (Figura 1), popularmente conhecida como avelós, apresenta ampla distribuição, fácil propagação, pode ser obtida durante todo o ano, e o processo para extrair sua substância ativa é simples (JURBERG; CABRAL NETO; SCHALL, 1985).

Esta ampla distribuição geográfica deve-se à sua grande capacidade de aclimação. Considerado também tóxico, porém, extratos de seu látex em água ou extrato total de seu caule demonstram atividade biológica mista e instiga estudos sobre as suas propriedades toxicológicas e biológicas. É importante salientar que diversas espécies da família Euphorbiaceae são conhecidas e utilizadas como avelós no Brasil, sem o serem, no entanto (VARRICCHIO *et al.*, 2008b).



**Figura 1.** Avelós (*Euphorbia tirucalli*)

Existem relatos de que esta espécie apresenta propriedades curativas para algumas doenças (MWINE; DAMME; JUMBA, 2010), como carcinomas e epitelomas benignos; e de que tem propriedades contra picada de escorpião e de cobras, sendo ainda purgativa. Além disso, pode-se usar o látex externamente contra verrugas, como rube-faciente e antirreumático (MARTINS *et al.*, 1995). A *E. tirucalli* também tem atividade moluscicida (AFONSO NETO; BESSA; SOARES, 2010; JURBERG; CABRAL NETO; SCHALL, 1985; TIWARI; SINGH; SINGH, 2003) e antimicrobiana (NETZEL; ARAÚJO, 2009). Observamos ainda atividade larvicida em *Aedes aegypti* (VARRICCHIO *et al.*, 2008b) em *Escherichia coli* (GONÇALVES; ARAÚJO, 2009) e em *Anopheles funestus* e *A. gambiae* (MWINE; DAMME; JUMBA, 2010). Existem também alguns estudos que relatam a capacidade da espécie de produzir combustível, já que esta possui genes que participam na biossíntese de triterpenoides e esteróis (KAJIKAWA *et al.*, 2004).

A análise do tecido vegetal da planta demonstra que ela é rica em cálcio (244,85 g/kg), potássio (13,74 g/kg) e magnésio (4,34 g/kg), apresenta também altas concentrações de nitrogênio (9,17 g/kg), fósforo (1,05 g/kg), manganês (102,67 mg/kg), boro (20,28 mg/kg), ferro (62,73 mg/kg), zinco (20,30 mg/kg) e cobre (9,78 mg/kg) (NETZEL; ARAÚJO, 2009).

O Sistema Nacional de Informações Tóxico Farmacológicas adverte que o contato da seiva leitosa com a pele e mucosa causa lesões. Além disso, pode ocorrer edema de lábios, boca e língua, dor em queimação e coceira. O contato com os olhos provoca irritação, lacrimejamento, edema das pálpebras e dificuldade de visão; a ingestão pode causar náuseas, vômitos e diarreia (BRASIL, 2009).

## 2.2. Câncer

O câncer é caracterizado como uma das principais causas de morte nos países desenvolvidos, sendo que um terço da população será vítima dessa doença durante a vida (RANG *et al.*, 2007). Branco (2005) ressalta que os tumores malignos não são importantes apenas pela sua frequência e gravidade, mas pela evolução dessa frequência que tem aumentado a nível mundial.

O câncer é definido como um conjunto de doenças que possuem a característica em comum de crescimento incontrolado, que desencadeia na formação de uma massa de células denominada neoplasia ou tumor. Vários eventos são necessários para as células escaparem das restrições que evitam a proliferação descontrolada. Sinais que induzem a proliferação devem ser produzidos e as células devem tornar-se resistentes aos sinais que inibem o crescimento. Com isso, as células seriam levadas à morte celular programada (apoptose), porém elas desenvolvem alguma forma de invalidar esse processo. A crescente massa de células necessita de nutrição, com isso ocorre a angiogênese, na qual as células vizinhas se diferenciam em novos vasos sanguíneos. Os sinais inibitórios adicionais devem ser superados para que o tumor seja maligno, havendo invasão de tecidos próximos e posterior alastramento da neoplasia (metástase) para os locais mais distantes do corpo. A capacidade de invadir e formar metástase distingue as neoplasias benignas das malignas (JORDE *et al.*, 2004).

As alterações genéticas costumam afetar os genes responsáveis pelo início do ciclo celular e pela apoptose das células. Os proto-oncogenes normalmente regulam a

multiplicação celular. Entretanto, vários eventos podem transformar o proto-oncogene em um oncogene, este por sua vez promove a multiplicação celular descontrolada, que acarreta o crescimento excessivo de um grupo de células, denominado tumor, e a dispersão de células tumorais pelo corpo, metástase. Existem também os genes supressores tumorais que codificam reguladores negativos do ciclo celular e positivos de apoptose. Os alelos mutantes irão inativar as proteínas que eles codificam, assim, o ciclo celular não será inibido (GRIFFITHS *et al.*, 2002).

Como já mencionado, as células possuem um mecanismo de reparo do DNA, por isso não desenvolvemos câncer rapidamente. Diante disso, a existência de células alteradas significa que estas escaparam dos mecanismos homeostáticos intracelulares, que as levariam à apoptose. Se estes mecanismos não forem capazes de reparar o DNA ou de encaminhar a célula à apoptose, ela resistirá e se fixará na população. À medida que estas células se duplicam, as mutações se acumulam, acarretando a manifestação do tumor (BELTRÃO-BRAGA; TEIXEIRA; CHAMMAS, 2006).

Embora o câncer pareça ser intrinsecamente genético, Jorde *et al.* (2004) afirmam que os fatores ambientais podem alterar a frequência das mutações. Inúmeras substâncias com propriedades carcinogênicas já foram identificadas, como o cigarro que causa câncer de pulmão e outros tipos de tumor. Portanto, o meio ambiente torna os genes de predisposição menos penetrantes, ou seja, o risco de câncer é uma composição dos fatores genéticos e ambientais.

Os fármacos antineoplásicos são utilizados para tratar mais de 100 diferentes tipos de neoplasias, objetivando a destruição das células malignas. Outros fármacos complementares fortalecem o sistema imune do indivíduo; assim, as células tumorais que não forem destruídas pelas drogas antineoplásicas serão erradicadas. A maioria dos agentes antitumorais é mais eficiente para destruir as células que estão com o ciclo celular ativo do que aquelas que estão em repouso na fase G<sub>0</sub>. Porém, estas drogas não são específicas, então o processo de divisão das células normais, como as dos folículos capilares, medula óssea e epitélio intestinal, é interrompido. Essas células de divisão rápida são muito sensíveis a essas drogas, resultando nos principais efeitos adversos da quimioterapia (LARNER; GROSH, 2006).

### 2.3. Mitomicina C

A mitomicina C (MMC) é um antibiótico isolado de *Streptomyces caespitosus*. Ela apresenta na sua estrutura um grupo azauridina e outro quinona, bem como um anel mitosano. Esta droga tem atividade clínica restringida e foi substituída por fármacos menos tóxicos e mais efetivos em cânceres. Porém, continua apresentando relevância farmacológica (CHABNER, 2006).

A MMC é empregada, principalmente, no tratamento do câncer de células escamosas do ânus, na quimioterapia de associação em casos de carcinoma de células escamosas do colo uterino e adenocarcinomas do estômago, pâncreas e pulmão, e é especialmente utilizada no tratamento intravesical do câncer de bexiga superficial (CHU; SARTORELLI, 2005).

Observa-se que esta droga pode se ligar de modo covalente ao DNA e apresentar ligação cruzada. Acredita-se que ela inibe a síntese do material genético por meio de

sua capacidade de alquilá-lo e produzir ligação cruzada entre os filamentos duplos. Existem evidências sobre a necessidade de redução enzimática por uma redutase dependente de nicotinamida-adenina dinucleotídeo fosfato reduzido (NADPH) para ativar o fármaco (SIKIC, 2005).

No interior das células a droga é convertida em forma que atua como agente alquilante, matando células nas fases G<sub>1</sub>-M. Os principais alvos da toxicidade da mitomicina são a medula óssea e o trato gastrointestinal. É sempre infundida por via endovenosa em dose única ou em cinco doses administrando-se uma por dia (TRIPATHI, 2006).

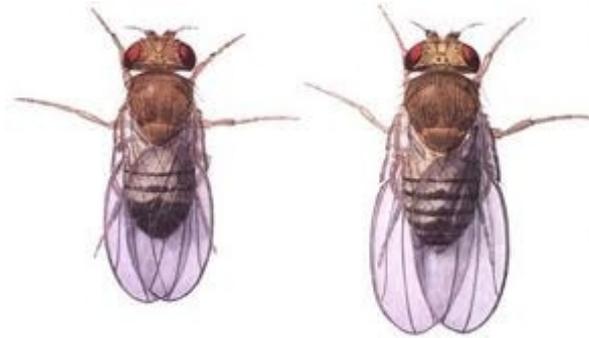
Sampaio Filho *et al.* (2006) advertem que ao administrar mitomicina deve-se evitar exposição solar. A associação desta com alcaloides da vinca pode acarretar broncoespasmos intensos, e o O<sub>2</sub> em cirurgia pode precipitar angústia respiratória. Chu e Sartorelli (2005) ressaltam a possibilidade de ocorrência de náusea, em toxicidade aguda, e tardiamente, trombocitopenia, anemia, leucopenia, mucosite. Relatam ainda outros efeitos tóxicos comuns, como a ocorrência de síndrome hemolítico-urêmica, manifestada como anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiência renal, bem como alguns casos de pneumonite intersticial.

Assim como todas as drogas antineoplásicas, a intoxicação por este fármaco produz principalmente transtornos digestivos e hematológicos. Como efeitos digestivos, pode-se observar estomatite, vômitos e diarreia. As manifestações hematológicas incluem a leucopenia, trombocitopenia e anemia. A aparição destes sintomas deve acarretar a suspensão imediata da administração da droga. A transfusão sanguínea constitui a medida mais importante para os efeitos hemáticos. Para prevenir, é indicada a realização de exames hematológicos semanalmente (LITTER, 1975). A droga em questão é teratogênica, carcinogênica e pode formar vesículas locais (SIKIC, 2005).

Em *Drosophila melanogaster* a mitomicina C é utilizada como controle positivo, induzindo significativamente a formação de tumores epiteliais (COSTA; OLIVEIRA; NEPOMUCENO, 2011).

#### **2.4. Teste para detecção de tumor epitelial em *Drosophila melanogaster***

A espécie *Drosophila melanogaster* (Figura 2), conhecida como mosca da fruta, é utilizada em pesquisas genéticas desde 1909, depois das bactérias e fungos. Atualmente seu uso é recorrente em estudos porque é fácil mantê-la em laboratório, ela tem um ciclo de vida relativamente curto, cerca de 10 dias a 25<sup>o</sup> C, e grande progênie. Na forma adulta, possui cerca de 2 mm de comprimento, três pares de pernas e apenas um par de asas, porque o segundo par foi modificado e está dentro de pequenos apêndices chamados halteres, que ajudam na aerodinâmica para o voo (SNUSTAD; SIMMONS, 2006).



**Figura 2.** Casal de *Drosophila melanogaster*: o macho (esquerda) é menor e possui pente sexual e a fêmea (direita) é maior e não apresenta pente sexual

A conservação evolutiva de genes supressores tumorais entre *Drosophila* e mamíferos tem levado a estudos na indução e no desenvolvimento de tumores nessas moscas. Diversos proto-oncogenes e supressores tumorais de mamíferos se apresentam também nesta espécie (EEKEN et al., 2002). Nishiyama et al., (1999) descreveram homologias entre o gene supressor de tumor warts (*wts*) em *Drosophila* com o LATS1 em humanos. Quando deficiente, este gene mostrou desenvolvimento de sarcomas em tecidos moles e tumores ovarianos.

Em homozigose, o marcador *wts* é uma mutação recessiva letal nos zigotos. Por apresentar esta capacidade letal, é mantido na linhagem estoque com a presença de um balanceador cromossômico (TM3). O cruzamento entre linhagens *wts/TM3* e *multiple wing hairs (mwh/mwh)* resulta em larvas heterozigotas (*wts/+*) (SIDOROV et al., 2001).

A perda da heterozigose nas células do disco imaginal ocasiona a formação de clones homozigotos (que é viável em conjuntos de células isoladas) na larva, que se manifestam como tumores na mosca adulta (SIDOROV et al., 2001).

O gene warts (*wts*) foi identificado por Nishiyama et al. (1999) com base na sua habilidade de agir como um supressor de tumor em *Drosophila*. A deleção desse gene acarreta a formação de clones de células que literalmente geram "verrugas" nas pernas e no corpo. Assim, o gene warts é considerado importante no controle da morfogênese e proliferação celular. Eeken et al. (2002) ressaltam ainda que a inativação de ambos os alelos *wts*, em todas as células da *Drosophila*, resultam em letalidade embrionária. Mas a mutação e recombinação mitótica, nos indivíduos heterozigotos, podem levar a clones mutantes que induzem a formação dos tumores.

### 3. Metodologia

#### 3.1. Obtenção do látex do avelós

O avelós foi obtido em um jardim privado da cidade de Patos de Minas-MG. O Dr. Evandro Binotto Fagan, professor titular das disciplinas Morfologia e Sistemática Vegetal, do Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM) e coordenador do Núcleo de Pesquisa em Fisiologia Vegetal, Agroclimatologia, Modelagem na Agricultura e Irrigação (FAMI), realizou a identificação taxonômica da espécie, classificando-a como

*Euphorbia tirucalli*. Uma amostra dessa planta foi catalogada no Herbário do curso de Ciências Biológicas desta instituição, sob o protocolo 00000010 supervisionado pelo mesmo professor. As larvas de *Drosophila melanogaster* foram tratadas com soluções de diferentes concentrações do látex, preparadas no momento anterior. Este trabalho primou por utilizar a posologia folclórica, também respeitada por Oliveira e Nepomuceno (2004), de 2 gotas em 200 mL de água, ou seja, 0,5 microlitros do látex diluídos em 1 mL de água destilada estéril. A título de comparação, assim como neste trabalho, foram utilizadas também as soluções de 0,33 e 1,0 microlitros de látex diluídos na mesma quantidade de solvente.

### 3.2. Agente químico

Como agente indutor de tumor utilizou-se a Mitomicina C (CAS 50-07-7), fabricado por Kyowa Hakko Kirin Co. Ltd., Shizuoka, Japão e embalado por Bristol-Myers Squibb S.r.l., Sermoneta, Latina, Itália. Importado por Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A. Rua Carlos Gomes, 924 – Santo Amaro, São Paulo. Cada frasco contém 5 mg de pó liofilizado para solução injetável. Tem peso molecular 334,327 e fórmula molecular  $C_{15}H_{18}N_4O_5$  (Figura 3).

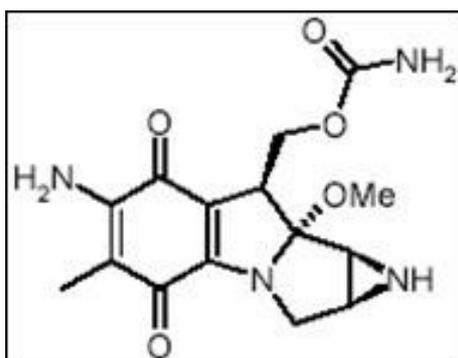


Figura 3. Fórmula estrutural da Mitomicina C

### 3.3. Teste para detecção de tumores epiteliais em *D. melanogaster*

Para a realização do teste foram utilizadas duas linhagens mutantes de *Drosophila melanogaster*, *wts* e *mwh*, portadoras dos marcadores genéticos *warts* (*wts*, 3-100) e *multiple wing hairs* (*mwh*, 3-03), respectivamente. A linhagem *wts* foi gentilmente cedida pelo Bloomington Drosophila Stock Center, da Universidade de Indiana, USA, com o número de registro: Bloomington/7052.

Mantiveram-se os estoques em frascos de ¼ de litro contendo o meio de cultura da *Drosophila melanogaster* com 820 mL de água; 25g de fermento (*Saccharomyces cerevisiae*); 11g de agar, 156g de banana e 1g de nipagin. A temperatura foi mantida em 25° C e umidade a 60%.

#### 3.3.1. Cruzamento

Para obtenção de larvas heterozigotas *wts* +/+ *mwh* realizou-se o cruzamento en-

tre fêmeas virgens *wts/TM3*, *Sb<sup>1</sup>* e machos *mwh/mwh*. Desse cruzamento, todas as larvas foram tratadas com os agentes químicos testados. No entanto, foram analisadas somente as moscas adultas que não apresentavam o balanceador cromossômico (*TM3*, *Sb<sup>1</sup>*), ou seja, aqueles que apresentavam, fenotipicamente, pelo longo.

### 3.4. Procedimento experimental

Após o cruzamento, as moscas foram transferidas para recipientes contendo 1,5 g de meio de purê de batatas (meio alternativo para *Drosophila*) e 5 mL de extrato aquoso de avelós nas diferentes concentrações: 0,33 µl/mL, 0,5 µl/mL e 1,0 µl/mL. Para o controle positivo utilizou-se a Mitomicina C, e para o controle negativo, água destilada estéril. Para avaliar se a planta em questão induz a formação de tumores, as moscas foram expostas ao látex dessa substância. O fármaco foi combinado ao Avelós nas diferentes concentrações para avaliar se a solução reduziu a quantidade de tumores induzidos.

### 3.5. Análise das moscas

Após sofrerem metamorfose, os organismos-testes adultos foram transferidos para outros recipientes contendo etanol 70% e, posteriormente, foram analisados os machos e as fêmeas que apresentavam fenótipos pelo longo. Para a análise das moscas foram utilizadas lupas estereoscópicas e pinças entomológicas. A tabulação foi feita em um laudo, que separava quantitativamente a incidência de tumores nas regiões do olho, cabeça, asa, corpo, perna, halteres e o total por mosca, em cada concentração.

### 3.6. Análise estatística

As diferenças estatísticas entre a frequência de tumor das concentrações testadas e dos controles foram calculadas usando o teste *U*, não paramétrico, de Mann-Whitney.

## 4. Resultados e discussão

Os resultados encontrados demonstram a ação anticarcinogênica do látex do avelós nas concentrações 0,33µL/mL; 0,5µL/mL; 1µL/mL. Os testes para carcinogenicidade da espécie não foram estatisticamente significativos em nenhuma dose. Podemos observar a frequência de clones de tumor por segmento da *Drosophila melanogaster*, obtida neste trabalho, na Tabela 1.

Para o controle negativo utilizou-se água osmose reversa, observando-se a frequência de 0,30 tumores por mosca. Esta discreta indução de tumores ocorre devido à predisposição genética do organismo teste. Já o controle positivo, 0,1 mM de Mitomicina C, induziu uma frequência de 1,94 tumores por mosca. Isso demonstra que a linhagem responde à indução tumoral.

A quimioterapia antineoplásica pretende alterar o DNA da célula tumoral a fim de conter seu crescimento. No entanto, como a substância age sistemicamente, as célu-

las saudáveis também podem sofrer tais alterações, ocorrendo efeito pró-tumoral. Assim, torna-se relevante a avaliação dos efeitos cancerígenos da espécie.

As larvas que não foram submetidas ao pré-tratamento com MMC, mas somente expostas à solução do látex do avelós, nas concentrações de 0,33µL/mL; 0,5µL/mL; 1µL/mL, apresentaram uma frequência de 0,2; 0,24 e 0,14 tumores por mosca, respectivamente. Este resultado demonstra que o avelós, quando comparado ao controle negativo, não induziu uma quantidade de tumores, estatisticamente significativa, para ser considerado carcinogênico; portanto, a utilização do mesmo não agravaria o quadro de pacientes oncológicos quanto à concentração de células tumorais.

Oliveira e Nepomuceno (2004) encontraram resultados semelhantes, já que nas doses testadas por eles, idênticas às deste trabalho, não houve efeito genotóxico. Ao testar o avelós fitoterápico nas células procarióticas, Lima *et al.* (2009) concluíram que ele não é capaz de induzir agravos nas mesmas. Assim, como os mecanismos de reparo do DNA dos eucariontes são mais sensíveis e específicos, é provável o avelós não danifique o DNA de pacientes que recebem o composto.

Já o tratamento com a associação da MMC (pré-tratamento) com o avelós resultou em frequências distintas. No primeiro caso observou-se a frequência de 0,66 tumores por mosca, no segundo 0,61, e no terceiro 0,55. Podemos observar que estes três valores são significativamente menores, em comparação com o controle positivo. Diante disso, evidencia-se que o extrato aquoso do látex de avelós é capaz de reduzir tumores.

**Tabela 1.** Frequência de clones de tumor observados em *Drosophila melanogaster*, heterozigota para o gene supressor de tumor *wts*, pré-tratada com Mitomicina C (6 horas) e posteriormente tratada com extrato aquoso do Avelós.

Tratamentos			Número de tumores por mosca (total de tumores)						
Avelós (concentração) µL/mL	MMC (mM)	Número de moscas analisadas	Olho	Cabeça	Asa	Corpo	Perna	Halter	Total
0	0	200	0,00 (0)	0,13 (26)	0,04 (9)	0,10 (21)	0,01 (3)	0,00 (0)	0,30 (59)
0	0,1	200	0,11 (23)*	0,54 (108)*	0,50 (100)*	0,58 (117)*	0,17 (35)*	0,03 (6)*	1,94 (389)*
0,33	0	200	0,00 (0)	0,10 (20)	0,03 (7)	0,04 (8)	0,01 (3)	0,01 (2)	0,20 (40)
0,50	0	200	0,00 (0)	0,07 (14)	0,03 (6)	0,10 (21)	0,02 (5)	0,01 (2)	0,24 (48)
1,00	0	200	0,00 (0)	0,06 (13)	0,02 (5)	0,05 (10)	0,00 (0)	0,00 (0)	0,14 (28)
0,33	0,1	200	0,02 (5)**	0,10 (20)**	0,31 (62)**	0,18 (36)**	0,03 (6)**	0,01 (3)	0,66 (132)**
0,50	0,1	200	0,03 (6)**	0,03 (7)**	0,31 (62)**	0,19 (38)**	0,03 (7)**	0,01 (2)	0,61 (122)**
1,00	0,1	200	0,02 (4)**	0,07 (14)**	0,25 (50)**	0,14 (29)**	0,06 (12)	0,01 (2)	0,55 (111)**

Diagnóstico estatístico de acordo com Mann-Whitney Teste. Nível de significância  $P = 0,05$

\* Valor considerado diferente do controle negativo ( $P < 0,05$ ).

\*\* Valor considerado diferente do controle positivo (MMC 0,1 mM) ( $P < 0,05$ ).

MMC, Mitomicina C.

Outros estudiosos encontraram resultados similares e elaboraram hipóteses baseadas em seus resultados para explicá-los. Avelar (2010) relatou em seus trabalhos um aumento, estatisticamente significativo, no percentual de neutrófilos e linfócitos positivos para as citocinas do tipo 1, ao serem estimulados por látex bruto do avelós, mostrando-se relevante a estimulação imunológica da espécie contra as células neoplásicas.

O látex da espécie estudada é rico em diterpenoides; ésteres diterpênicos de forbol, ingenanos, tiglianos, dafnanos e dafnanos aromáticos (VARRICCHIO *et al.*, 2008a). Ao entrar no citoplasma das células, o ingenano interage com proteínas citoplasmáticas. Neurônios expostos a esta substância iniciam um processo que pode levar à morte celular, ou seja, o ingenano, constituinte do avelós, induz a apoptose. No entanto, o efeito tóxico do ingenano ainda não foi completamente elucidado (KHALEGHIAN *et al.*, 2010).

Os ésteres de ingenol se ligam à tubulina, desestabilizando-a através de uma mudança conformacional por meio de alterações na posição do triptofano no sentido da guanosina-5-difosfato (GTP). A tubulina é uma proteína com variadas funções como transdução de sinais e, principalmente, síntese dos microtúbulos, que dão suporte ao citoesqueleto (KHALEGHIAN *et al.*, 2010).

As conclusões de Khaleghian *et al.* (2010) auxiliam na compreensão dos efeitos anticarcinogênicos do avelós, já que as células que sofrem a ação do ingenano apresentam uma desestabilização da tubulina que acarretará em alterações dos microtúbulos. Estas alterações impedem a divisão do centrômero e separação das cromátides irmãs, realizada pelo mesmo no ciclo celular. A ausência destas etapas irá parar o ciclo celular na fase G, induzindo a formação de uma célula com micronúcleo, que possui menor tempo hábil, ou será direcionada à apoptose. Assim, em casos de câncer, a polimerização da tubulina e a estabilidade de microtúbulos inibem o crescimento celular.

As Euphorbiaceae são capazes de aumentar a expressão dos receptores Fc para gama-globulina, que agem diretamente sobre a atividade funcional dos macrófagos. Esses receptores para a porção Fc situados em neutrófilos, macrófagos e outros fagócitos mononucleares, facilitam o reconhecimento do antígeno, potencializando a eficiência da fagocitose (GRANJA, 2003).

Ao estimular linfócitos com o látex dessa Euphorbiaceae, *in vitro*, Avelar (2010) evidenciou um aumento estatisticamente significativo no percentual de linfócitos T e T CD4 positivos para as citocinas do tipo 1, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ . São estas citocinas as responsáveis por ativar o sistema imune para respostas imunoprotetoras diante de processos tumorais. Os neutrófilos e linfócitos T CD8 exibiram um perfil misto de produção de citocinas do tipo 1 e 2. Observamos, assim, uma resposta imunológica predominantemente do tipo 1 e uma provável ativação de mecanismos moduladores, mediados por linfócitos T CD8 e neutrófilos.

Avelar (2010) ressalta ainda que a resposta antitumoral é dependente do acionamento da resposta imune celular. Diante disso, é possível que a síntese de IFN- $\gamma$  em linfócitos T helper, induzida pelo látex de *E. tirucalli*, possa favorecer a apresentação de antígenos, contribuindo para a eliminação de células tumorais, por intermédio da ação antígeno específica de linfócitos T CD8. Estes linfócitos aumentam a produção de citocinas do tipo I, que favorece as funções secretoras, principalmente citotoxicidade. Além disso, libera proteínas, tais como perforina, granzimas e granulinas que induzem apo-

ptose de células alvo. Existem ainda algumas evidências da participação de princípios ativos encontrados em *Euphorbia*, sobre diversos processos biológicos mediados por TNF- $\alpha$ . É importante salientar que o TNF- $\alpha$  também pode ser efetor na apoptose de células tumorais, através da união aos receptores que apresentam domínios de morte que sinalizaram os eventos apoptóticos.

Outro constituinte da *E. tirucalli* é o éster de forbol que ativa a proteína quinase C, as possíveis vias para a produção de citocinas pró-inflamatórias que envolveriam os fatores de transcrição NF-kB, Elk e a junção de Jun e Fos, conhecido como AP1. A resposta imune é um grande aliado na imunoterapia de tumores, uma vez que tais citocinas são importantes mediadores dos processos oncológicos (AVELAR, 2010).

É necessário salientar ainda que a frequência de tumores diminuiu discretamente com o aumento da dose utilizada, indicando a possibilidade da eficácia do tratamento ser dose dependente. Granja (2003) concluiu que a *Euphorbia tirucalli* confere uma proteção dose-dependente contra a mielossupressão desencadeada pelo desenvolvimento tumoral. Gonçalves e Araújo (2009) observaram que à medida que a concentração do látex da planta aumenta, a *Escherichia coli* se torna mais perceptível. No entanto, como o látex dessa planta pode ser tóxico, a concentração a ser utilizada deve ser controlada.

## 5. Conclusão

O amplo emprego do avelós na medicina popular foi justificado, já que, neste trabalho, ele diminuiu a concentração de células tumorais na *Drosophila melanogaster*. Em busca de explicações para tal resultado, encontramos na literatura associações entre algumas substâncias presentes nesta Euphorbiaceae, principalmente ingenano e ésteres de forbol, e reações bioquímicas que aumentam a imunidade celular e favorecem a apoptose. Evidenciou-se ainda que os resultados são dose-dependentes. No entanto, é necessário precaução ao administrar este composto, já que apresenta alta toxicidade e ainda não existem estudos científicos que comprovem a posologia segura para a melhoria dos efeitos.

O potencial carcinogênico da *E. tirucalli* não foi comprovado nas doses testadas. Assim, a utilização desta não comprometeria o quadro de pacientes oncológicos. Este estudo abre caminhos para demais pesquisas que envolvam a planta em questão, já que por meio deles poderemos comprovar quais compostos são realmente capazes de produzir tais efeitos. Por esse meio, poderemos promover a saúde e a qualidade de vida dos pacientes oncológicos, além de melhorias no prognóstico.

## Referências

AFONSO NETO, I. S.; BESSA, E. A.; SOARES, G. L. G. Avaliação da atividade moluscicida do látex de três espécies de *Euphorbia* (Euphorbiaceae) sobre *Leptinaria unilamellata* D'Orbigny, 1835 (Gastropoda – Subulinidae). *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*. Botucatu, v. 12, n. 1, p. 90-95, 2010. Disponível em:

<<http://www.scielo.br/pdf/rbpm/v12n1/v12n1a13.pdf>>. Acesso em: 17 jan. 2011

AVELAR, Bethânia Alves de. *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*. 2010. 79f. Dissertação (Mestrado em Ciências Fisiológicas) – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Diamantina, 2010.

BELTRÃO-BRAGA, P. C. B.; TEIXEIRA, V. R.; CHAMMAS, R. Aspectos moleculares da transformação celular: conceitos e implicações, in: WAITZBERG, Dan Linetzky. *Dieta, nutrição e câncer*. São Paulo: Atheneu, 2006, cap. 6, p. 79-87.

BRANCO, Isaura Maria Bata Henriques Peixoto. Prevenção do câncer e educação em saúde: opiniões e perspectivas de enfermagem. *Texto Contexto Enfermagem*. Florianópolis, v. 14, n. 2, p. 246-249, abr./jun. 2005. Disponível em:  
<<http://www.scielo.br/pdf/tce/v14n2/a12v14n2.pdf>>. Acesso em: 9 jan. 2011

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. *Política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos*. Brasília, 2006.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Sistema Nacional de Informações Toxicológicas. *Plantas tóxicas do Brasil*. Brasília, set. 2009. Disponível em:  
<<http://www.fiocruz.br/sinitox/avelos.htm>>. Acesso em: 20 jan. 2011.

CAVALINI, Marcelle *et al.* Serviço de informações sobre plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos. *Extensio*. Florianópolis, v. 2, n. 2, p. 1-11, maio 2005. Disponível em: <<http://www.periodicos.ufsc.br/index.php/extensio/article/view/5131/4525>>. Acesso em: 20 jan. 2011.

CHABNER, B. A. *et al.* Agentes antineoplásicos, in: GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 11 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2006, cap. 51, p. 1185-1264.

CHU, E.; SARTORELLI, A. C. Quimioterapia do câncer, in: KATZUNG, B. G. *Farmacologia básica e clínica*. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005, cap. 55, p. 751-777.

COSTA, W. F.; OLIVEIRA, A. B.; NEPOMUCENO, J. C. Lapachol as na epithelial tumor inhibitor agente in *Drosophila melanogaster* heterozygote for tumor supressor gene wts. *Genetics and Molecular Research*, n. 10, p. 3236-3245, 2011.

CRUZ, G. L. *Dicionário das plantas úteis do Brasil*. Rio de Janeiro: Civilização Brasileira, 1979.

EEKEN, J. C. J. *et al.* Induction of epithelial tumors in *Drosophila melanogaster* heterozygous for the tumor supressor gene wts. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. [S.l.], n. 40, p. 277-282, 2002.

GONÇALVES, Diogo Moreira; ARAÚJO, José Hilton Bernardino de. Aplicação do látex bruto de *Euphorbia tirucalli* L. no combate ao microrganismo *Escherichia coli*. XIV SICITE. [S.l.], v. 2, 2009. Disponível em: [http://216.59.16.221/hvip/nacamura.com.br/sicite/sicite2009/artigos\\_sicite2009/108.pdf](http://216.59.16.221/hvip/nacamura.com.br/sicite/sicite2009/artigos_sicite2009/108.pdf). Acesso em: 20 jan. 2011.

GRANJA, Silvia. *Efeitos do extrato liofilizado da Euphorbia tirucalli sobre a resposta hemato-poiética em camundongos portadores de tumor ascítico de Ehrlich*. 2003. 77 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2003.

GRIFFITHS, A. J. F. *et al.* *Introdução à genética*. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

Instituto Nacional de Câncer. *Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: 2011. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/index.asp?ID=2>. Acesso em: 29 fev. 2012.

JORDE, L. B. *et al.* Genética do câncer, in: *Genética médica*. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. cap. 11, p. 261-284.

JURBERG, Pedro; CABRAL NETO, Januário Bispo; SCHALL, Virgínia T. Molluscicide activity of the “Avelós” plant (*Euphorbia tirucalli*, L.) on *Biomphalaria glabrata*, the mollusc vector of schistosomiasis, *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. Rio de Janeiro, v. 80, n. 4, p. 423-427, out./dez. 1985.

KAJIKAWA, Masataka *et al.* Expressed sequence tags from callus of *Euphorbia tirucalli*: a resource for genes involved in triterpenoid and sterol biosynthesis. *Plant Biotechnology*. [S.l.], v. 21, n. 5, p. 349-353, 2004. Disponível em: [http://www.wdc-jp.biz/pdf\\_store/jspcmb/pdf/pb21\\_5/21\\_349.pdf](http://www.wdc-jp.biz/pdf_store/jspcmb/pdf/pb21_5/21_349.pdf). Acesso em: 7 jan. 2011

KHALEGHIAN, Ali *et al.* Effect of inganen anticancer properties on microtubule organization. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. Karachi, v. 23, n. 3, p. 273-278, jul. 2010. Disponível em: <http://www.pjps.pk/CD-PJPS-23-3-10/Paper-7.pdf>. Acesso em: 7 jan. 2011.

LARNER, J. M.; GROSH, W. W. Mecanismo de ação de drogas antineoplásicas, in: MINNEMAN, K. P. *et al.* *Brody: farmacologia humana*. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. cap. 42, p. 491-508.

LIMA L. G. S. *et al.* Avaliação do potencial genotóxico e mutagênico de soluções diluídas e dinamizadas de *Euphorbia tirucalli* Lineu (Aveloz). *Brazilian Homeopathic Journal*. [S.l.], v. 11, n. 1, p. 1-2, 2009.

LITTER, Manuel. Quimioterapia del câncer, in: *Farmacología*. 5 ed. Buenos Aires: El

Atheneo, 1975, cap. 55, p. 1853-1904.

MARTINS, Ernane Ronie *et al.* *Plantas medicinais*. Viçosa, MG: Imprensa Universitária, 1995.

MWINE, Julius; DAMME, Patrick Van; JUMBA, Francis. Evaluation of larvicidal properties of the latex of *Euphorbia tirucalli* L. (Euphorbiaceae) against larvae of *Anopheles mosquitoes*. *Journal of Medicinal Plants Research*. [S.l.], v. 4, n. 19, p. 1954-1959, out. 2010.

NISHIYAMA, Yasuyuki. A human homolog of Drosophila warts suppressor, h-warts, localized to mitotic apparatus and specifically phosphorylated during mitosis. *FEBS Letters*. Heidelberg, n.459, p.159-165, 1999.

NETZEL, Guilherme Torrecilia; ARAÚJO, José Hilton Bernardino de. Estudo da atividade antimicrobiana *in vitro* do látex de *Euphorbia tirucalli* L. *SICITE, XIV*. [S.l.], v. 2, 2009.

Disponível em:

<[http://216.59.16.221/hvip/nacamura.com.br/sicite/sicite2009/artigos\\_sicite2009/126.pdf](http://216.59.16.221/hvip/nacamura.com.br/sicite/sicite2009/artigos_sicite2009/126.pdf)>. Acesso em: 20 jan. 2011

OLIVEIRA, Ângela Pfeifer de; NEPOMUCENO, Júlio César. Avaliação dos efeitos genotóxicos e antigenotóxicos do Avelós (*Euphorbia tirucalli*) em *Drosophila melanogaster*. *Biosci. J.* Uberlândia, v. 20, n. 2, p. 179-186, maio/ago. 2004.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. *Traditional medicine strategy 2002–2005*. Geneva, 2002. Disponível em: <<http://www.scitech-iran.com/whotradmedstrategy.pdf>>. Acesso em: 10 jan. 2011.

RANG, H. P. *et al.* Quimioterapia do câncer, in: *Farmacologia*. 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007, cap. 51, p. 718-736.

REZENDE, Judy Ruiz *et al.* Efeito antimutagênico do látex de *Euphorbia tirucalli* no sistema metionina em *Aspergillus nidulans*. *Acta Scientiarum. Biological Sciences*. Maringá, v. 26, n.4, p. 481-484, 2004. Disponível em:

<<http://periodicos.uem.br/ojs/index.php/ActaSciBiolSci/article/viewFile/1531/958>>.

Acesso em: 7 jan. 2011.

RIZZINI, C. T.; MORS, W. B. Plantas tóxicas, in: *Botânica econômica brasileira*. 2 ed. Rio de Janeiro: Âmbito cultural, 1995, cap. 9, p. 107-124.

SAMPAIO FILHO, C. *et al.* Agentes antineoplásicos, in: SILVA, Penildon. *Farmacologia*. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, cap. 107, p. 1055 -1070.

SIDOROV, R. A. *et al.* Induction of tumor clones in *D. Melanogaster wts/+* heterozygotes with chemical carcinogens. *Mutation Research*. [S.l.], n. 498, p. 181-191, 2001.

SIKIC, B. I. Fármacos antineoplásicos, in: CRAIG, C. R.; STITZEL, R. E. *Farmacologia moderna*

*com aplicações clínicas*. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005, cap. 56, p. 601-618.

SNUSTAD, D. P.; SIMMONS, M. J. Cellular reproduction and model genetic organisms, in: *Principles of genetics*. 4. ed. [S.l.]: Wiley, 2006. cap. 2, p. 17-41.

TIWARI, Sudhanshu; SINGH, Pratibha; SINGH, Ajay. Toxicity of *Euphorbia tirucalli* plant against freshwater target and non-target organisms. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. [S.l.], v. 6, n. 16, p. 1423-1429, 2003.

TRIPATHI, K. D. Agentes antineoplásicos, in: *Farmacologia Médica*. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, cap. 60, p. 675-686.

VARRICCHIO, M. C. B. N. *et al.* Emprego do Avelós (*Euphorbia tirucalli*) dinamizado no tratamento do câncer. *Revista Homeopatia Brasileira*. Rio de Janeiro, v. 6, n. 1, p. 64-67, 2000. Disponível em: <<http://www.ihb.org.br/ojs/index.php/artigos/article/viewFile/144/87>>. Acesso em: 7 jan. 2011.

\_\_\_\_\_. *Euphorbia tirucalli*: análise qualitativa do desenvolvimento vegetal durante o cultivo *in vitro*. *Revista de Biologia e Farmácia*. [S.l.], v. 3, n. 1, p. 53-65, 2008a. Disponível em: <[http://eduep.uepb.edu.br/biofar/n2v1/EUPHORBIA\\_TIRUCALLI.pdf](http://eduep.uepb.edu.br/biofar/n2v1/EUPHORBIA_TIRUCALLI.pdf)>. Acesso em: 23 jan. 2012.

\_\_\_\_\_. O uso de *Euphorbia tirucalli* (Aveloz) em medicina tradicional e as evidências científicas. *Revista de Biologia e Farmácia*. [S.l.], v. 3, n. 1, p. 84-92, 2008b. Disponível em: <[http://eduep.uepb.edu.br/biofar/n2v1/O\\_USO\\_DE\\_EUPHORBIA\\_TIRUCALLI.pdf](http://eduep.uepb.edu.br/biofar/n2v1/O_USO_DE_EUPHORBIA_TIRUCALLI.pdf)>. Acesso em: 7 jan. 2011.