

CAPÍTULO 14

Aplicações biotecnológicas e terapêuticas de *Euphorbia* spp.: uma revisão sobre as descobertas dos últimos cinco anos

Rhaira Fernanda Ayoub Casavara, Beatriz Vieira Lima, Weriky Fernando dos Santos Queiroz, Graciene de Souza Bido, José Eduardo Gonçalves, Rosane Marina Peralta, Rúbia Carvalho Gomes Corrêa

<https://doi.org/10.4322/mp.978-65-994457-7-4.c14>

Resumo

As características particulares de crescimento e desenvolvimento das plantas na natureza resultam no acúmulo de uma variedade de metabólitos secundários, vários deles com atividades biológicas. O gênero *Euphorbia* é um dos maiores e mais complexos da Terra, exibindo distribuição global e enorme diversidade química. Este trabalho teve como objetivo apresentar uma revisão crítica, ampla e atualizada sobre as aplicações biotecnológicas e terapêuticas de *Euphorbia* spp. relacionadas à sua composição química. Para tanto, foram compilados e discutidos os principais artigos publicados nos últimos cinco anos. *Euphorbia tirucalli*, popularmente conhecida como avelós, é a espécie mais cultivada e estudada; no entanto, dezenas de outras espécies de *Euphorbia* apresentam potencial para serem exploradas como fontes renováveis e de fácil acesso para obtenção de compostos com propriedades antioxidantes, antimicrobianas, antiinflamatórias, antitumorais e imunomoduladoras. Diversos compostos já foram identificados, incluindo vários fenólicos, ácidos graxos, di- e triterpenos e esteróides. A determinação das estruturas químicas dos bioativos mesmos é altamente desejável e exige esforços consideráveis. Além disso, ensaios clínicos precisam ser realizados para verificar a segurança desses compostos como alternativas adequadas aos medicamentos convencionais. Não menos importante é estender a busca por novos bioativos em espécies menos exploradas de *Euphorbia*.

Palavras-chave: avelós; compostos bioativos; potencial anticarcinogênico; atividade antioxidante; síntese de biomateriais.

1. Introdução

A medicina erval é a forma de medicina mais antiga conhecida pela humanidade. Foi o esteio de muitas civilizações antigas e ainda hoje é amplamente praticada no mundo. As plantas geralmente produzem muitos metabólitos secundários que são bio-sinteticamente derivados de metabólitos primários e constituem uma fonte importante de muitas drogas farmacêuticas (AL-SNAFI, 2017). A fitoquímica relata milhares de novas moléculas orgânicas ou compostos a cada ano. Testes farmacológicos, modificação, derivatização e pesquisa sobre esses produtos naturais representam uma estratégia para o desenvolvimento de novos medicamentos (SHARMA; JANMEDA, 2017).

Com quase 2.000 espécies aceitas e distribuídas em regiões tropicais e subtropicais, *Euphorbia* L. (*Euphorbiaceae*) é o terceiro maior gênero de plantas com flores, perdendo apenas para *Astragalus* (*Fabaceae*) e *Psychotria* (*Rubiaceae*). A rica variabilidade morfológica e distribuição global de *Euphorbia* atraiu o interesse humano desde os tempos remotos e até pré-históricos. O gênero é facilmente distinguível por seu látex leitoso característico e inflorescências especializadas (cíatica) (ERNST *et al.*, 2015; LAN; YEN; LEU, 2020).

Estima-se que o gênero tenha se originado na África há aproximadamente 48 milhões de anos e se expandido para os continentes americanos por meio de eventos de dispersão de longa distância que ocorrem há dezenas de milhões de anos (ABUELSOUD; PAPENBROCK, 2019; ERNST *et al.*, 2019). As plantas *Euphorbia* são conhecidas por seus usos como plantas ornamentais e domésticos (*E. milii* Des Moul., *E. tirucalli* L., *E. lactea* Roxb.), e seu látex contribuiu economicamente, algumas espécies como *Euphorbia antisyphilitica* Zucc. (cera de candilla) e *E. intisy* Drake (borracha intisy) (ERNST *et al.*, 2015).

O interesse em produtos naturais de *Euphorbia* spp. com atividades biológicas (como propriedades promotoras de tumor, pró-inflamatórias e antitumorais) foi iniciado com o isolamento e elucidação da estrutura do forbol-12,13-diéster promotor de tumor de *Croton tiglium* L. (*Euphorbiaceae*) em 1968 (HECKER, 1968), seguido da descrição da atividade antitumoral de um diterpeno isolado de *Euphorbia esula* L. em 1976 (EVANS; TAYLOR, 1983).

Desde então, grupos de pesquisa têm investigado as plantas inteiras, caules, folhas, raízes, látex e sementes de *Euphorbia* spp. (LIU *et al.*, 2019). Extensos estudos químicos sobre o gênero resultaram no isolamento de um grande número de compostos estruturalmente diversos, tais como benzenóides (SALEEM *et al.*, 2019), flavonóides (ABDEL-ATY *et al.* 2019), esteróides, terpenóides (DE SOUZA *et al.*, 2019), cerebrosídeos, cumarinas, taninos (LAN; YEN; LEU, 2020), álcoois e glicosídeos (LIU *et al.*, 2019). Um imenso corpo de evidências sugere que muitos dos compostos supramencionados possuem promissoras atividades biológicas (LIAO *et al.*, 2018), tais como propriedades antioxidantes, antimicrobianas, antiinflamatórias, antitumorais e imunomodulatórias (MALI; PANCHAL, 2017; MALI; PANCHAL, 2017b). Para além disso, nos últimos anos uma série de aplicações biotecnológicas e ambientais de extratos obtidos de espécies *Euphorbia* têm sido reportadas.

Diante do exposto, o presente trabalho tem como objetivo apresentar uma revisão crítica, ampla e atualizada sobre as aplicações biotecnológicas e terapêuticas de *Euphorbia* spp. relacionadas à sua composição química. Para tanto, foram considerados preferencialmente artigos científicos publicados a partir de 2016.

2. Composição química

A diversidade química do gênero é exemplificada por uma gama extraordinária de diterpenóides macro e policíclicos, biossinteticamente derivados de uma ciclização cabeça-a-cauda do precursor de tetraprenil pirofosfato (WANG *et al.*, 2019). Esses compostos desempenham um papel ecológico importante como impedimentos alimentares e tem ocorrência exclusiva e quimiotaxonômica nas famílias de plantas Euphorbiaceae e Thymelaeaceae (ERNST *et al.*, 2019). Os diterpenóides de *Euphorbia* são conhecidos por induzirem diferentes repostas imunomoduladoras *in vitro* através da modulação seletiva da proteína quinase C (PKC), incluindo a liberação de prostaglandinas e pró-inflamatórias citocinas, como TNF- α , interleucina-6 e interleucina-1 β (ZHANG *et al.*, 2019).

Investigações do perfil fitoquímico demonstraram que os óleos essenciais obtidos de *Euphorbia* spp. apresentam mais de 80 constituintes, principalmente sesquiterpenos oxigenados e hidrocarbonetos sesquiterpenos,

mas também metabólitos secundários como esteróis, flavonóides e outros polifenóis, sendo esses óleos extraídos majoritariamente de partes aéreas das plantas (39%) (SALEHI *et al.*, 2019). Lan *et al.* (2020) identificaram 33 compostos, sendo vários derivados de ácido elágico e ácido gálico, quando estudaram as partes aéreas de *Euphorbia formosana* Hayata. Eles relataram a presença de fenóis monocíclicos, flavonoides, esteroides, triterpenos, clorofilas, quinona, inositol, monossacarídeos, além de três diferentes compostos nunca reportados para esta espécie, e um fenol monocíclico inédito no gênero.

Os flavonoides são os constituintes fenólicos dominantes nas espécies *Euphorbia*, principalmente isoflavonóides, neoflavonóides, chalconas, flavonóis, flavanona, flavanonol, flavanol e antocianidinas, os quais são biogeneticamente comuns, compartilhando o mesmo precursor (SHARMA; JANMEDA, 2017). Ao investigar comparativamente extratos metanólicos de partes aéreas *Euphorbia* spp., Magozwi *et al.* (2021) reportaram um perfil rico em flavonoides para *E. lunulata* (33 compostos), superior aos de *E. hemifusa* (11 compostos) e de *E. tirucalli* (8 compostos). Entretanto, nas espécies *E. mygdaloides*, *E. paralias*, *E. stenoclada*, *E. altotibetic*, *E. allepica* e *E. magalanta* os autores detectaram um número mínimo de flavonoides ($n = 1$) (MAGOZWI *et al.*, 2021).

Além dos flavonoides, outros componentes polifenólicos já foram identificados em plantas *Euphorbia*. A *E. antisyphilitica*, por exemplo, é rica em taninos hidrolisáveis e condensados, catequinas, ácido elágico e ácido gálico, todos estes em quantidades superiores às encontradas nas plantas *Turnera diffusa* e *Jatropha dioica* (ROJAS, TAFOLLA-ARELLANO, MARTÍNEZ-ÁVILA, 2021). Ainda, a presença de compostos como triterpenos, diterpenos, esteróides, ácido tri-metil elágico e serina proteases foram reportadas em *E. tirucalli* (ABDEL-ATY *et al.*, 2019).

O perfil fitoquímico das plantas *Euphorbia* não varia apenas de acordo com a espécie, mas também em função da ambiência. A investigação de Salehi *et al.*, (2019) revelou que extratos de *E. fragifera* provenientes de ambientes xéricos (muito áridos) contém maiores porcentagens de terpenos aromáticos, como o carvacrol (61, 55%), quando comparados às espécies advindas de locais sombreados e úmidos (3,36 %). Neste sentido, Abuelsoud e Papenbrock (2019) observaram que o estresse hídrico altera a composição química destas plantas. Ao investigarem espécies de *E. tirucalli* do Marrocos,

os autores verificaram maior tolerância destas plantas à seca em comparação com as progênies do Senegal, sendo que estas apresentaram maior conteúdo de prolina. A elevada síntese deste aminoácido levaria ao consumo do excesso de elétrons na forma de NADPH protegendo as células contra o dano oxidativo durante o estresse. As plantas expostas ao estresse hídrico produzem metabólitos secundários como mecanismos de defesa, os quais são incorporados principalmente ao látex, como por exemplo proteínas hidrolíticas, atividade quitinase e atividade lisozima (SYTWALA, GŘNTHERR, MELZIG, 2015).

3. Aplicações biotecnológicas emergentes

Nos últimos anos, a necessidade de descoberta de novos componentes biotecnológicos a partir da síntese de compostos de extratos naturais contribuiu para um aumento significativo no estudo das espécies *Euphorbia* (LAN; YEN; LEU, 2020). Embora a maior parte dos estudos sobre o gênero *Euphorbia* ainda seja direcionada às suas potencialidades terapêuticas, os benefícios bioquímicos oferecidos por essas plantas vão muito além desta área e têm sido bastante explorados. Diversos autores constataram que a aplicação de extratos de plantas *Euphorbia* para a síntese de nanocompósitos pode ser muito vantajosa, gerando produtos estáveis, simples, economicamente viáveis e, em muitos casos, reutilizáveis (Tabela 1). Muitos destes materiais são capazes de realizar a biorredução, atuando na degradação de substâncias contaminantes e tóxicas ao meio ambiente.

Tabela 1. Principais aplicações biotecnológicas e industriais de *Euphorbia* spp. relatadas nos últimos cinco anos.

<i>Euphorbia</i> spp.	Parte da planta ou extrato	Aplicação biotecnológica	Principal contribuição	Ref.
<i>Euphorbia lathyris</i> Linn	Culturas de raízes GMO	Produção de diterpenóide <i>in vitro</i>	Raízes transformadas de <i>E. lathyris</i> possuem a capacidade biossintética para ingenol e estruturas diterpenóides relacionadas, representando uma abordagem viável para a produção <i>in vitro</i> destes compostos de significância farmacológica e alto valor agregado.	Ricigliano et al. (2020)

<i>Euphorbia pulcherrima</i> Willd. Ex Klotsch	Extratos aquosos obtidos das flores	Síntese de nanopartículas de óxido de cobre (CuO) aplicadas no armazenamento de energia eletroquímica	A análise termogravimétrica indicou a estabilidade térmica do CuO enquanto a espectroscopia de raios X confirmou a síntese do CuO de fase única puro. O valor do gap de energia obtido do espectro de reflectância difusa foi de 1,3 eV e a capacitância de área máxima alcançada foi de 39,45 mF/cm ² a uma taxa de varredura de 20 mV/s. Estes resultados sugerem que nanopartículas CuO preparadas via síntese verde com extrato de <i>E. pulcherrima</i> têm propriedades eletroquímicas promissoras.	Sackey <i>et al.</i> (2020)
<i>Euphorbia tirucalli</i> Linn	Biomassa	Cultura energética para digestão anaeróbica	Este estudo verificou a viabilidade do cultivo intensivo de <i>E. tirucalli</i> em terras marginais em condições áridas e sua eficácia como matéria-prima de biogás. Durante o período de crescimento de quatro meses, a plantação com maior densidade (266667 plantas/ha) foi capaz de gerar uma produção de metano de aproximadamente 1791 m ³ a partir de 1 ha de terra marginal.	Krümpel <i>et al.</i> (2020)
<i>Euphorbia tirucalli</i> Linn	Extrato do látex	Síntese de nanopartículas de prata (Et-AgNPs) para o manejo do nematóide <i>Meloidogyne incognita</i> visando a substituição de nematicidas sintéticos	O artigo descreve uma nova rota para a síntese Et-AgNPs com ação nematicida com a utilização do extrato de látex de <i>E. tirucalli</i> . A toxicidade de Et-AgNPs contra <i>M. incognita</i> foi considerada dependente de sua concentração e tempo de exposição. Além disso, a aplicação de Et-AgNPs em tomateiros reduziu a infecção por nematóides sem qualquer efeito fitotóxico.	Kalaiselvi <i>et al.</i> (2019)
<i>Euphorbia tirucalli</i> Linn	Látex	Síntese de nanopartículas multifuncionais de ZnO com potencial aplicação em iluminação de estado sólido	Os autores relatam um método simples, ecológico, rápido e de baixo custo para a síntese de nanopartículas de ZnO com base na combustão usando o látex de <i>E. tirucalli</i> como agente redutor. Os resultados sugerem a usabilidade das partículas em diodo emissor de luz branca (LED).	Geetha, Nagabhus hana e Shivananjiah (2018)
<i>Euphorbia tirucalli</i> Linn	Látex	Imobilização de peroxidase em nanopartículas magnéticas de óxido de cobalto (CoOx) para diversas aplicações industriais	Suportes magnéticos de quitosana foram preparados revestindo quitosana na superfície de nanopartículas CoOx. Posteriormente, a peroxidase de <i>E. tirucalli</i> (ETP) foi imobilizada nestes suportes por meio da ativação de cloreto cinúrico. A relação custo-benefício, alta eficiência de imobilização, termoestabilidade aprimorada, ampla capacidade de armazenamento e excelente reutilização de ETP ligado a quitosana-CoOx torna este sistema de interesse para a indústria.	Shukla, Gundampati e Jagannadham (2017)
<i>Euphorbia heterophylla</i> Linn	Extrato aquoso das folhas rico em flavonoides	Síntese de nanocompósito de Ag/TiO ₂ capaz de degradar corantes industriais em água.	O trabalho propõe uma abordagem sustentável para a formação de nanocompósito Ag/TiO ₂ por extrato de <i>E. heterophylla</i> sem o uso de qualquer outro agente estabilizante ou surfactante, papéis desempenhados pelos flavonóides presentes no extrato.	Atarod, Nasrollahzadeh, e Sajadi (2016)

Embora todas as representantes do gênero apresentem um látex leitoso, a *Euphorbia tirucalli* têm um látex rico em hidrocarbonetos semelhantes ao petróleo, o que torna o produto adequado para aplicações biológicas (KALAISELVI *et al.*, 2019). Geetha, Nagabhushana e Shivananjaia (2018), por exemplo, performaram a síntese de nanopartículas de óxido de zinco via combustão usando o látex da *E. tirucalli* como agente redutor (um método simples, ecológico, rápido e de baixo custo). As nanopartículas de ZnO têm aplicações nas áreas cosméticas e farmacológicas como filtros efetivos de luz ultravioleta, sendo usadas em bloqueadores solares, loções e cremes. De acordo com os autores, as biomoléculas encontradas no látex da *E. tirucalli*, como os alcalóides e flavonas, podem fornecer cobertura na ação e assistência em estabilização no processo de crescimento de nanopartículas. Já alguns grupos funcionais amino, carboxila e fenol do látex podem ser responsáveis pela formação da variação da morfologia de ZnO (GEETHA, NAGABHUSHANA, SHIVANANJAIA, 2018; MALI; PANCHAL, 2017).

As nanopartículas de prata, muito utilizadas como desinfetantes e antissépticos pela indústria, também podem ser obtidas via síntese verde (KALAISELVI *et al.*, 2019). Kalaiselvi *et al.* (2019) aplicaram o extrato do látex de *Euphorbia tirucalli* para a síntese de nanopartículas de prata, como uma nova abordagem para a inibição do nematoides de raiz *Meloidogyne incognita*, propondo assim um potencial e acessível substituto para nematicidas sintético. Os composites desenvolvido causaram mortalidade nas populações de *M. incognita* e diminuíram a eclosão de seus ovos, com efetividade dependente da concentração e tempo de exposição aos nematódeas.

O trabalho pioneiro de Atarod, Nasrollahzadeh, Sajadi (2016) reportou a excelente atividade catalítica exercida por nanocompósitos em uma solução de Ag/TiO_2 + extrato aquoso de *Euphorbia heterophylla* sobre corantes industriais. O catalisador desenvolvido via síntese verde pode ser recuperado e reutilizado várias vezes sem perda significativa de sua atividade catalítica.

Alguns anos depois, também em um estudo pioneiro, Sackey *et al.* (2020) utilizaram o extrato aquoso das flores vermelhas de *Euphorbia pulcherrima* para a biossíntese de nanopartículas de óxido de cobre. A partir dos resultados de um vasto estudo de caracterização dos composites obtidos

via síntese verde, os autores verificaram promissoras propriedades eletroquímicas para estes biomateriais.

4. Potenciais aplicações terapêuticas

Nos últimos, a comunidade científica tem investigado intensivamente as propriedades terapêuticas de plantas *Euphorbia* (Tabela 2). Diversos trabalhos sugerem o potencial de extratos bioativos e compostos isolados de *Euphorbia* spp. como possíveis substitutos aos fármacos tradicionais, principalmente por apresentarem menores efeitos colaterais em comparação às drogas sintéticas.

Tabela 2. Compostos químicos em *Euphorbia* spp. e suas propriedades terapêuticas correspondentes relatadas nos últimos cinco anos, listadas por ordem alfabética de matriz vegetal.

<i>Euphorbia</i> spp.	Extrato(s) / composto(s) isolado(s)	Bioatividade, modelo experimental	Resultados mais relevantes	Ref.
<i>Euphorbia antiquorum</i> Linn	Diterpenos isolados do extrato hidroetanólico das partes aéreas	Atividade melanogênica em cultura de células	Três diterpenóides isolados de <i>E. antiquorum</i> exibiram melhores atividades na síntese de melanina <i>in vitro</i> do que o controle positivo. A atividade do diterpenóide ingenol 12 (203,1%) foi quase 2 vezes mais forte do que o controle positivo (124,38%) na síntese de melanina em células B16 murinas, o que faz deste composto uma molécula promissora no tratamento do vitiligo.	Yuang <i>et al.</i> (2020)
<i>Euphorbia antiquorum</i> Linn	Eanth, uma lectina termoestável específica para galactose purificada do extrato do látex	Atividade antibacteriana <i>in vitro</i>	Eanth teve efeitos bacteriostáticos sobre as bactérias <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> (CIMs = 2.000 µg/ml) e <i>Samonella typhimurium</i> (CIM = 1000 µg/ml), e inibitórios contra <i>Propionibacterium acnes</i> e <i>Streptococcus agalactiae</i> (CIMs = 125 e 250 µg/ml, respectivamente). Eanth eliminou <i>P. acnes</i> e <i>S. agalactiae</i> (CBMs = 1000 e 2000 µg/ml, respectivamente) possivelmente via ligação à galactose na parede celular.	Siritape tawee <i>et al.</i> (2018)
<i>Euphorbia characias</i> Linn	Extratos aquosos e etanólicos das diversas partes da planta	Atividade antimelanogênica <i>in vitro</i> e em cultura de células	Extratos de folhas apresentaram o efeito mais potente e inibiram a atividade da tirosinase e a síntese de melanina em células de melanoma B16F10, sem citotoxicidade. O extrato etanólico da folha causou uma inibição da melanogênese ainda maior do que o ácido kójico, o inibidor padrão.	Pintus <i>et al.</i> (2015)

<i>Euphorbia convolvuloides</i> Hochst.ex Benth.; <i>Euphorbia heterophylla</i> Linn; <i>Euphorbia hirta</i> Linn	Extratos acetato de etila, metanol e aquoso obtidos das partes aéreas das três espécies, todos ricos em taninos e flavonóides	Atividades antioxidantes e enzimáticas <i>in vitro</i>	<i>E. hirta</i> foi o captador de DPPH e quelante mais potente (DPPH: 195,22 mg TE/g, quelante: 30,73 mg EDTAE/g), enquanto <i>E. heterophylla</i> demonstrou os potenciais redutores de Fe^{3+} e Cu^{2+} mais significativos (FRAP: 194,28 mg TE/g; CUPRAC: 631,25 mg TE/g) e a maior capacidade antioxidante total (3,76 mmol TE/g). No entanto, <i>E. hirta</i> exibiu a maior atividade anti-tirosinase (109,71 mg de equivalente de ácido fólico/g). Taninos e flavonóides (25 e 20 mg/g, respectivamente) foram detectados em <i>E. hirta</i> , alta quantidade de taninos e flavonóides (63 e 21 mg/g, respectivamente) em <i>E. heterophylla</i> , e alto teor de flavonóides em <i>E. convolvuloides</i> (56 mg/g).	Mahomoodally (2020)
<i>Euphorbia dracunculoides</i> Lam.	Extrato etanólico (EDE) rico em flavonóides e extrato hexânico (EDH) rico em terpenóides e esteróides	Atividades antioxidantes <i>in vitro</i> atividades antiinflamatórias e analgésicas <i>in vivo</i>	A administração (dose de 300 mg/kg) de EDH (68,66%) e EDE (51,38%) resultou em fortes efeitos antiinflamatórios e reduziu o edema de pata induzido por carragenina em ratos em comparação ao medicamento padrão (78,82%). O tratamento de ratos com EDH (70,20%) e EDE (56,50%) mostrou aumento significativo no tempo de latência percentual no teste da placa quente em comparação com o tratamento com morfina (63,63%).	Majid et al. (2015)
<i>Euphorbia ebracteolata</i> Hayata	Extrato etanólico da raiz rico em diterpenóides aromáticos do tipo rosano	Atividade inibitória de lipase <i>in vitro</i>	Este trabalho resultou na detecção de cinco novos diterpenóides do tipo rosano com um anel A aromático das raízes de <i>E. ebracteolata</i> . O composto 1 mostrou grande potencial como inibidor de lipase ($IC_{50} = 1,0 \mu M$). A cinética inibitória revelou um modelo de inibição competitivo para este composto na atividade de hidrolase da lipase com um valor de K_i de 1,8 μM .	Li et al. (2020)
<i>Euphorbia fischeriana</i> Steud.	Extrato etanólico da raiz rico em diterpenóides	Atividades antiproliferativas em culturas de células	Dois diterpenóides e um glicosídeo de acetofenona foram descritos pela primeira vez em <i>E. fischeriana</i> . Dentre estes, um diterpenóide com uma porção galoíla foi o composto com maior potencial antiproliferativo ($IC_{50} = 7,03 \mu M$), especialmente ativo contra a linha tumoral humana HepG2 (câncer de fígado).	Du et al. (2020)
<i>Euphorbia hirta</i> Linn	Extratos etanólicos ricos em galotaninos e nos ácidos hidroxibenzoico e hidroxicinâmico	Atividades antioxidante e antifúngica <i>in vitro</i>	O extrato exibiu importantes valores de atividade sequestrante de ABTS (1338.3 μmol equivalente de ácido ascórbico/g extrato seco) e do ânion superóxido (2014.6 μmol equivalente de ácido ascórbico/g extrato seco), além de notável efeito antifúngico contra <i>Fusarium oxysporum</i> f. sp. vasinfectum, <i>Alternaria solani</i> e <i>Rhizoctonia solani</i> .	Mekam et al. (2019)

<i>Euphorbia hirta</i> Linn	Extrato etanólico contendo açúcares, saponinas, alcalóides, glicosídeos, esteróides, flavonóides, taninos	Atividade de cicatrização de feridas <i>in vivo</i> (ratos com diabetes induzida por aloxana)	O extrato exerceu ação cicatrizante quando administrado via tópica ou oral. Grupos tratados por via oral mostraram maior cura de ferida diabética devido ao seu efeito hipoglicemiante. Tal efeito foi associado à diminuição da glicose no sangue e dos danos aos tecidos gerados por radicais livres presentes no plasma.	Tuhin <i>et al.</i> (2017)
<i>Euphorbia lathyris</i> Linn	Diterpenóides isolados das sementes	Atividade antiinflamatória em macrófagos murinos (linha RAW264.7)	Seis novos diterpenóides de lathirano e 10 análogos conhecidos foram isolados de <i>E. lathyris</i> . Nove compostos promoveram inibição na produção de NO induzida por lipopolissacarídeo em células RAW264.7. O composto 1 diminuiu a produção de fatores inflamatórios IL-1 β e IL-6, e também reduziu a expressão de iNOS e NF- κ B e a fosforilação de I κ B α .	Zhang <i>et al.</i> (2019)
<i>Euphorbia lathyris</i> Linn	<i>Euphorbia</i> fator L2 (EFL2), um diterpenóide isolado das sementes	Atividades citotóxica contra linhas de células cancerosas humanas	EFL2 teve potente citotoxicidade contra células de carcinoma do pulmão (linha A549). O composto levou a um aumento na geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), perda de potencial eletroquímico mitocondrial, liberação de citocromo c, ativação de caspase-9 e caspase-3 e clivagem de poli (ADP-ribose) polimerase, o que sugere que induziu apoptose por meio de uma via mitocondrial.	Lin <i>et al.</i> (2017)
<i>Euphorbia pedroi</i> Molero & Rovira	Extratos metanólicos das partes aéreas da planta rico em terpenóides	Atividade de reversão de resistência multidroga (MDR) investigada via cultura de células e docagem molecular	O novo composto espiropedroxodiol foi um agente de reversão MDR muito forte em células de linfoma de camundongo transfectadas com o gene <i>ABCB1</i> humano (L5178Y-MDR) e em células de adenocarcinoma de cólon humano resistente (Colo320). Além disso, vários compostos isolados de <i>E. pedroi</i> aumentaram sinergicamente a citotoxicidade da doxorubicina (droga quimioterápica).	Ferreira <i>et al.</i> (2018)
<i>Euphorbia royleana</i> Boiss	Oito diterpenóides anteriormente não descritos isolados de plantas inteiras	Atividade de reversão de resistência multidroga (MDR) investigada via cultura de células e docagem molecular	Entre os compostos testados, ingol-3,7,12-triacetato-8-benzoato, o modulador MDR mais ativo sem citotoxicidade óbvia, aumentou a eficácia do medicamento anticâncer DOX em cerca de 105 vezes a 10 μ M, sendo mais forte do que o positivo droga verapamil.	Shaker <i>et al.</i> (2020)
<i>Euphorbia royleana</i> Boiss	Diterpenóides bioativos isolados do extrato metanólico das hastes	Atividade antiinflamatória em cultura de células e docagem molecular	As atividades inibitórias do óxido nítrico dos diterpenóides isolados foram examinados biologicamente em células BV-2 estimuladas por lipopolissacarídeos, com valores de IC ₅₀ inferiores a 40 μ M para mais de 10 compostos. O possível mecanismo inibitório na produção de NO é ligar-se ao sítio ativo da proteína iNOS.	Wang <i>et al.</i> (2019)

<i>Euphorbia royleana</i> Boiss	Extratos metanólico, hexânico e aquoso	Atividades antioxidante e antimicrobiana <i>in vitro</i> , efeitos citotóxicos <i>in vivo</i>	O extrato hexânico apresentou as atividades antioxidante (DPPH, CE_{50} = 0,38 mg/mL) e antitumoral máximas, provavelmente por conta de seu superior conteúdo em fenólicos. Este extrato teve citotoxicidade máxima (62%, para 800 mg/mL) no teste de letalidade de artémia.	Ashraf <i>et al.</i> (2015)
<i>Euphorbia spinidens</i> Bornm. ex Prokh.	Extrato acetona-clorofórmio das partes aéreas, rico em Cicloarta-23-eno-3beta, 25-diol (um cicloartano)	Atividades analgésicas e antiinflamatórias as investigadas <i>in vitro</i> e em camundongos suíços e ratos Wistar machos, além de docagem molecular	<i>In vitro</i> , o cicloarta-23-eno-3beta, 25-diol apresentou atividade inibitória da ciclooxigenase 1 e 2. <i>In vivo</i> (200 mg/kg), inibiu significativamente as contrações abdominais induzidas pelo ácido acético e o comportamento de lambadura induzido por formalina, e reduziu o edema de orelha induzido por óleo de cróton em camundongos e o edema de pata induzido por carragenina em ratos.	Hajhas hemi <i>et al.</i> (2020)
<i>Euphorbia tirucalli</i> Linn	Solução aquosa de látex rico em triterpenos	Atividades antitumoral e imunomodulatória e efeito anti-caquexia <i>in vivo</i> (ratos Walker 256 com tumor)	A ingestão do látex promoveu redução de 40% e 60% da massa tumoral nos grupos tratados com doses de 25 μ L látex/mL água (SW1) e 50 μ L látex/mL água (SW2), respectivamente. A capacidade proliferativa das células tumorais de SW2 foi 76% menor que a das células do grupo sem tratamento (W). Os animais tratados com látex ganharam, em média, 20 g (SW1) e 8 g (SW2) de peso.	Martins <i>et al.</i> (2020)
<i>Euphorbia tirucalli</i> Linn	Extrato metanólico do látex rico em quercetina e ácidos ferrúlico e gálico	Atividades antioxidantes <i>in vitro</i> e ação citotóxica em culturas de células	O extrato de látex apresentou ações inibitórias potente (CI_{50} = 22,76 μ g/mL) e moderada (CI_{50} = 35,36 μ g/mL) contra as linhas HL-60 (leucemia mieloide aguda) e A549 (câncer de pulmão), respectivamente.	Abdel-Aty <i>et al.</i> (2019)
<i>Euphorbia tirucalli</i> Linn	Frações do látex ricas contendo ácidos graxos, diterpenos, triterpenos e esteróides, mas principalmente eufol	Atividades imunomoduladoras e citotóxicas em culturas de células	O látex bruto apresentou atividade imunomodulatória, pois reduziu a produção das citocinas pró-inflamatórias TNF- α , IL-6 e NO. Além disso, teve ação citotóxica (IC_{50} = 69,43 μ g/mL) contra células de adenocarcinoma gástrico (AGS) sem prejudicar células saudáveis.	de Souza <i>et al.</i> (2019)
<i>Euphorbia tirucalli</i> Linn	Extrato etanólico da planta inteira rico em terpenóides	Atividade citotóxica contra linhas de células cancerosas humanas em culturas de células	Os autores reportam o isolamento e identificação de quatro novos terpenóides com esqueletos de cadaleno, tirucalano e eupano. Todos estes apresentaram alguma ação inibitória contra as linhas K562 (leucemia mielóide), MCF-7 (câncer de mama) e HepG2, mas apenas a tirucadalenona exibiu uma atividade citotóxica moderada.	Duong <i>et al.</i> (2019)
<i>Euphorbia tirucalli</i> Linn	Extrato etanólico do látex rico em um composto	Atividades imunomodulatória <i>in vivo</i> (ratos Sprague Dawley)	Produtos ativos presentes no látex de <i>E. tirucalli</i> podem modular a imunidade inata e adaptativa, o que foi verificado pelas alterações de citocinas/quimiocinas após o tratamento com o extrato. O	Ibrahim <i>et al.</i> (2019)

	eufol	machos) e antimicrobiana <i>in vitro</i>	tratamento de animais com o extrato apenas sete dias antes da imunização produziu a melhor resposta de anticorpos. Ainda, o extrato apresentou atividades antibacteriana e antifúngica.	
<i>Euphorbia trigona</i> Miller	Proteína inativadora de ribossomo purificada a partir do látex	Atividade citotóxica contra linhas tumorais humanas	Três lectinas (isoformas) foram purificadas do látex de <i>E. trigona</i> por cromatografia de troca aniônica; elas se ligam especificamente a açúcares derivados da galactose e inibem a síntese de proteínas em um sistema livre de células, o que sugere fortemente que pertencem à família RIP tipo II e situa ETR1, ETR2 e ETR3 entre os mais tóxicos. Estas proteínas também exerceram atividade antiproliferativa nas linhas A549, HeLa, H116, HL-60.	Villanueva, Quirós, Castañón (2015)
<i>Euphorbia umbellata</i> (Pax) Bruyns	Fração metanólica rica em compostos fenólicos	Atividades antioxidante e antimicrobiana <i>in vitro</i>	Este estudo demonstrou que uma membrana ativa de quitosana poderia ser produzida através da incorporação de uma fração obtida a partir dos caules de <i>E. umbellata</i> . As amostras da matriz incorporadas com 50 e 100% da fração metanólica apresentaram diferentes perfis de liberação de compostos fenólicos das membranas (forma controlada) e promoveram atividade antioxidante e antimicrobiana.	Lemes <i>et al.</i> (2018)
<i>Euphorbia umbellata</i> (Pax) Bruyns	Fração hexânica do látex contendo eupol e acetato de germanicol	Atividade citotóxica contra linhas de células cancerosas humanas	A fração hexânica apresentou efeitos citotóxicos extraordinários (CI ₅₀ = 1,87 mg/mL) células Jurkat (linfócitos T), possivelmente via fragmentação do DNA e apoptose. Outras moléculas, que não os dois terpenos detectados, estão implicadas nesta biotividade.	Luz <i>et al.</i> (2016)
<i>Euphorbia umbellata</i> (Pax) Bruyns	Fração metanólica da casca contendo derivados de ácido elágico e gálicos flavonóis	Atividade anti-úlceras <i>in vivo</i> , atividades antioxidante e antibactericida <i>in vivo</i>	A fração apresentou atividade anti-úlceras em ensaios <i>in vivo</i> de etanol e indometacina, e atividade antioxidante (ensaios DPPH, ABTS, O ₂ , HOCl, TauCl e HRP). As prostaglandinas, a via do óxido nítrico/monofosfato de guanosina cíclica e o envolvimento dos componentes proteicos do complexo glutatona são alguns dos mecanismos relacionados com o feito antiulceração.	Minozzo <i>et al.</i> (2016)

Extratos do látex de *E. tirucalli* apresentaram importantes atividades antimicrobianas, antiapoptóticas, anti-inflamatórias e anticancerígenas, sendo que a atividade anticâncer foi semelhante à da doxorrubicina, um fármaco utilizado em tratamento quimioterápico. Da mesma forma, o látex de *E. hirta* apresentou potencial antiproliferativo, sendo rico em flavonóis, taninos, flavonas, lignanas e ácido hidroxibenzoicos (ABDEL-ATY *et al.*, 2019; MEKAM *et al.*, 2019).

No látex de *E. antiquorum* foi identificada uma lectina específica de D-galactose com ótima capacidade bactericida contra *Propionibacterium acnes* e *Streptococcus agalactiae*, e atividades bacteriostáticas contra *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* (SIRITAPETAWE, 2018). Extratos metanólicos do látex de *E. draculonoides* apresentaram atividade antioxidante contra radicais hidroxila e fosfomolibdato, inibiram a oxidação no sistema β -caroteno, bem como a redução do ferro (Fe^{2+}). Os esteróis, terpenóides e flavonoides do extrato parecem agir sinergisticamente inibindo a ação de mediadores indutores de inflamação e dor (MAJID *et al.*, 2015).

As partes aéreas de *Euphorbia* spp. também apresentam enorme potencial bioativo (Tabela 2). Extratos metanólicos da casca de *E. umbrellata*, além de possuírem atividades anti-inflamatórias e antioxidantes, também revelaram propriedades antiulcerogênicas (MINOZZO *et al.*, 2016). Por outro lado, extratos etanólicos da casca de *E. antiquorum* apresentaram maior atividade de síntese de melanina *in vitro* do que o controle positivo. Pintus *et al* (2015) observaram que os extratos aquosos e etanólicos das folhas, caules e flores de *E. characacias* têm eficácia na inibição da atividade de tirosinase, tendo assim efeitos antimelanogênicos com atividade semelhante ao ácido kójico, por sua vez um agente despigmentante utilizado em tratamentos dermatológicos (YUAN, 2020; PINTUS, 2015).

A citotoxicidade de extratos de plantas *Euphorbia* têm sido investigadas por diversos grupos, os quais verificaram efeitos inibitórios e até mesmo redutores em células cancerígenas humanas (Tabela 2). Vilanueva, Quirós e Castañón (2015), por exemplo, isolaram três isolectinas do látex da *Euphorbia trigona* Miller, as quais apresentam notáveis atividades citotóxicas contra linhas tumorais humanas, e especialmente contra o adenocarcinoma do colo do útero (IC_{50} médio de 11 nM). Os autores explicam que as lectinas são as proteínas inativadoras de ribossomo (RIPs), que são potentes inibidores da síntese de proteínas em células e em sistemas livres de células. Extratos do látex de *E. trigona* e *E. umbellata* tiveram efeito citotóxico contra o câncer de colo do útero, colorretal e leucemia, alguns dos tipos de câncer mais comuns no Brasil. Além disso, a fração hexânica do látex de *E. umbellata* apresentou efeito citotóxico contra células Jukart (LUZ *et al.*, 2016). Esta biotividade foi atribuída à

presença de outras moléculas, que não os dois terpenos detectados nestas matrizes, a saber eupol e acetato de germanicol.

Grupos de pesquisa em todo o mundo dedicam-se a identificar novos agentes anticâncer naturais e eficazes, com efeitos colaterais reduzidos. Lin *et al.* (2017), por exemplo, verificaram que o diterpenóide fator EFL2 extraído de sementes de *E. lathyris* induz a apoptose de células A549 (carcinoma de pulmão) através de vias mitocondriais. De Souza *et al.* (2019) utilizou o látex da *E. tirucalli* em experimentos com células cancerosas de adenocarcinoma gástrico (AGS) e identificaram a ação de citocinas como fator de necrose tumoral α (TNF- α) e interleucina-6 (IL-6) em células afetadas. Duong *et al.* (2019) descobriu quatro novos compostos em extratos da planta inteira, sendo um sesquiperteno (tirucadelona), dois triterpenóides tirucalano (euforol L; e euforol M), e um triterpeno de eufano. Todos apresentaram ação inibitória contra linhas de K562 (leucemia mielóide) e MCF-7 (câncer de mama).

De acordo com Ibrahim *et al.* (2019), o extrato etanólico do látex de *E. tirucalli* também pode ser explorado para a produção de anticorpos. Compostos bioativos do extrato parecem modular a imunidade inata e adaptativa, conforme comprovado *in vivo*. Animais tratados com o extrato apenas sete dias antes de receberem imunização (vacina), apresentaram melhor resposta de anticorpos, conforme indicado pelas alterações de citocinas/quimiocinas após o tratamento.

Não menos importante, extratos de *Euphorbia* spp. têm efeitos na cicatrização de feridas. O extrato etanólico da planta inteira de *E. hirta*, por exemplo, melhorou a cicatrização de feridas de ratos diabéticos após administração tópica e oral. Os efeitos de cura são possivelmente devido à diminuição da glicose no sangue e danos aos tecidos gerados por radicais livres (TUHIN *et al.*, 2017).

No extrato etanólico de *Euphorbia fischeriana* Steud foram identificados dois novos diterpenóides e um glicosídeo de acetofenona com potencial antiproliferativo, especialmente contra o câncer de fígado (Hep-G2). Uma fração galoíla na estrutura exibiu a atividade mais significativa de inibição da linha Hep-G2 (IC₅₀ = 7,03 μ M) e pode ser considerado ingrediente bioativo (DU *et al.* 2020)

Na medicina popular, a *E. ebracteolata* é utilizada no tratamento de edemas, indigestão, tosse, asma e doenças crônicas como bronquite. Em estudo do extrato etanólico da raiz foram detectados cinco novos diterpenóides do tipo rosano com atividade inibitória de lipase *in vitro*; esses compostos exerceram atividades antitumorais, anti-inflamatórias e antifúngicas. Um dos compostos foi explorado com potencial inibidor de lipase ($IC_{50} = 1,0 \mu M$) e revelou um modelo de inibição competitiva na atividade de hidrolase de lipase com um valor de K_i de $1,8 \mu M$ (LI *et al*, 2020).

5. Desafios relacionados à toxicidade

Várias espécies *Euphorbia*, incluindo a *E. tirucalli*, têm efeitos tóxicos reportados. A caracterização toxicológica é uma grande preocupação clínica, mas também é mandatória visando potenciais aplicações cosméticas e alimentares.

Nalule *et al* (2017), determinou a toxicidade oral aguda e os efeitos histopatológicos associados ao consumo de *Euphorbia heterophylla*, utilizando camundongos albinos. Os animais receberam doses únicas graduadas de extrato vegetal em 1.500, 2.000, 2.500, 3.500 e 4.000 mg/kg de peso corporal. Foram observados sinais de toxicidade diretamente proporcionais à concentração e lesões histopatológicas, incluindo hemorragias, congestão, degeneração perivascular e necrose em órgãos nos grupos que receberam 2.000 a 4.000 mg/kg.

Issiki *et al*. (2019), avaliaram o efeito tóxico do extrato aquoso de *Euphorbia resinifera* sobre os parâmetros bioquímicos, imunológicos e histopatológicos de camundongos após administração aguda e subaguda via oral. Após o 15º dia de tratamento, para doses de 2,5 e 5 g/kg, os animais apresentaram hipoatividade, anorexia, astenia, ataxia, diarreia e alta micção. Os parâmetros bioquímicos analisados revelaram, a partir da dose de 1 g/kg, aumentos significativos em alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), indicadores de toxicidade hepática, assim como elevação nos níveis séricos de ureia e creatinina, sugerindo potencial toxicidade renal.

Zhao e seus colaboradores (2019), observaram que, mesmo com a eficácia em tratamentos de doenças clínicas, a espécie *Euphorbia kansui*

possui toxicidade hepática, causando lesão. Diante disso, investigaram os efeitos através da exposição de larvas do peixe-zebra em uma concentração subletal. Após as análises na ultraestrutura e funcionalidade do fígado pelos métodos PCR e *Western Blot*, como também, do perfil metabólico via CG-MS, os autores verificaram que o extrato produz alterações na microestrutura hepática, afetando a função, expressão gênica e proteica induzidas por apoptose, e também induz alterações no metabolismo dos aminoácidos. Desta forma, confirmaram a toxicidade da *E. kansui*, sendo o fígado o maior órgão-alvo.

Recentemente, De Souza *et al.* (2020) avaliaram *in vitro* a toxicidade do extrato enzimático do látex de *Euphorbia milii* Moulins, tendo em vista sua aplicação farmacológica e no processamento de alimentos. Para tanto, os autores utilizaram a larva *Artemia salina* como modelo e performaram a avaliação de citotoxicidade com eritrócitos humanos, linhagem Vero e macrófagos. Após 24 horas de exposição ao látex, a CL₅₀ das larvas foi estimada em 64,22 mg/mL. O látex de *E. milii* manteve a viabilidade das células sem causar hemólise dos eritrócitos, causou ligeira diminuição das células da linhagem Vero (10,33%) na concentração de 35mg/mL e reduziu a viabilidade de macrófagos (26,34 - 45,53%) nas concentrações usadas no ensaio. Estes resultados preliminares sugerem que o látex não apresenta risco de toxicidade.

6. Considerações finais e perspectivas futuras

Nos últimos anos, vários grupos de pesquisa em todo o mundo descreveram os efeitos farmacológicos de extratos e frações obtidos das estruturas que compõem as plantas *Euphorbia*. A presente revisão propõe que não apenas a espécie *Euphorbia tirucalli*, a representante do gênero mais popular e investigada, mas também diversas outras plantas *Euphorbiaceae* apresentam potencial para serem exploradas como recursos renováveis de fácil acesso para a obtenção de compostos com efeitos antioxidantes, antimicrobianos, antiinflamatórios, antitumorais e imunomoduladores.

No entanto, identificações precisas de moléculas específicas envolvidas nas bioatividades dos de látex, partes aéreas, sementes e raízes de *Euphorbia* spp. ainda são escassos. Esta é claramente uma área que ainda exige esforços consideráveis. Não menos importante, estudos futuros devem ser

conduzidos para determinar a toxicidade das espécies *Euphorbia* utilizadas para fins industriais, bem como potenciais efeitos de mutagenicidade e genotoxicidade no uso prolongado destes extratos vegetais.

Novos estudos, principalmente ensaios clínicos, precisam ser realizados para verificar a segurança dos compostos com comprovadas atividades antiproliferativas e antimicrobianas como alternativas adequadas aos medicamentos convencionais. A detecção de novos bioativos em espécies *Euphorbia* menos exploradas, juntamente com a determinação de suas estruturas químicas e mecanismos de ação, são demandas que a ciência pode buscar realizar em um futuro próximo.

7. Agradecimentos

R. F. A. Casalvara agradece a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro durante os estudos de mestrado na Universidade Cesumar – UniCesumar. J. E. Gonçalves e R. C. G. Corrêa são pesquisadores bolsistas do Instituto Cesumar de Ciência e Tecnologia e Inovação (ICETI). R. M. Peralta é bolsista produtividade 1B do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

8. Referências

- ABUELSOUD, Walid.; PAPENBROCK, Jutta. Drought differentially elicits antioxidant defense systems in two genotypes of *Euphorbia tirucalli*. **Flora**, v. 259, p. 151460, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.flora.2019.151460>.
- ABDEL-ATY, M. Azza *et al.* *Ficus carica*, *Ficus sycomorus* and *Euphorbia tirucalli* latex extracts: Phytochemical screening, antioxidant and cytotoxic properties. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, v. 20, p. 101199, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2019.101199>.
- ADEDAPO, Adeolu; ABATAN, Matthew.; OLORUNSOGO, Olufunso. Toxic effects of some plants in the genus *Euphorbia* on haematological and biochemical parameters of rats. **Veterinarski Arhiv**, v. 74, n. 1, p. 53–62, 2004.
- AL-SNAFI, E. Ali. A review on *Dodonaea viscosa*: A potential medicinal plant. **IOSR Journal of Pharmacy (IOSRPHR)**, v. 07, n. 02, p. 10–21, 2017. <https://doi.org/10.9790/3013-0702011021>.

ASHRAF, Aisha. *et al.* Antioxidant, antimicrobial, antitumor, and cytotoxic activities of an important medicinal plant (*Euphorbia royleana*) from Pakistan. **Journal of food and drug analysis**, v. 23, n. 1, p. 109-115, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2014.05.007>.

ATAROD, Manireh.; NASROLLAHZADEH, Mahmoud.; SAJADI, Mohammad. *Euphorbia heterophylla* leaf extract mediated green synthesis of Ag/TiO₂ nanocomposite and investigation of its excellent catalytic activity for reduction of variety of dyes in water. **Journal of colloid and interface science**, v. 462, p. 272-279, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2015.09.073>.

DE SOUZA, B. Iris *et al.* Avaliação da toxicidade *in vitro* do extrato enzimático do látex da *Euphorbia milii* para processamento de alimentos. Congresso Internacional da Agroindústria – Inovação, Gestão e Sustentabilidade na Agroindústria. p. 1–14, 2020. <https://doi.org/10.31692/IICIAGRO.0181>.

DE SOUZA, S. Larissa *et al.* Analytical methods to access the chemical composition of an *Euphorbia tirucalli* anticancer latex from traditional Brazilian medicine. **Journal of ethnopharmacology**, v. 237, p. 255-265, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.03.041>.

DU, Kaicheng. *et al.* Antiproliferative diterpenoids and acetophenone glycoside from the roots of *Euphorbia fischeriana*. **Phytochemistry**, v. 177, p. 112437, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2020.112437>.

DUONG, Thuc-Huy *et al.* Further terpenoids from *Euphorbia tirucalli*. **Fitoterapia**, v. 135, p. 44-51, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2019.04.001>.

ERNST, Madeleine *et al.* Global medicinal uses of *Euphorbia* L. (*Euphorbiaceae*). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 176, p. 90–101, 2015. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2015.10.025>.

ERNST, Madeliene *et al.* Assessing specialized metabolite diversity in the cosmopolitan plant genus *Euphorbia* I. **Frontiers in Plant Science**, v. 10, n. July, p. 1–15, 2019. <https://doi.org/10.3389/fpls.2019.00846>.

EVANS, F. J.; TAYLOR, S. E. Pro-inflammatory, tumour-promoting and anti-tumour diterpenes of the plant families *Euphorbiaceae* and *Thymelaeaceae*. In: **Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe/Progress in the**

Chemistry of Organic Natural Products. V. 44 p. 1-99. 1983.
https://doi.org/10.1007/978-3-7091-8714-2_1.

FERREIRA, J. Ricardo et al. Terpenoids from *Euphorbia pedroi* as multidrug-resistance reversers. **Journal of natural products**, v. 81, n. 9, p. 2032-2040, 2018. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.8b00326>.

GEETHA, Shivu; NAGABHUSHANA, H.; SHIVANANJIAH, N. Combustion Synthesis of ZnONano Particles using Euphorbia Tirucalli Latex as Reducing Agent and Study of its Structural and Photoluminescence. **Materials Today: Proceedings**, v. 5, n. 10, p. 22328–22338, 2018. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2018.06.599>.

HAJHASHEMI, Valioallah. et al. Cycloart-23-ene-3 β , 25-diol a pentacyclic steroid from *Euphorbia spinidens*, as COX inhibitor with molecular docking, and in vivo study of its analgesic and anti-inflammatory activities in male swiss mice and wistar rats. **Prostaglandins & Other Lipid Mediators**, v. 150, p. 106473, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2020.106473>.

HECKER, E. Cocarcinogenic principles from the seed oil of *Croton tiglium* and from other Euphorbiaceae. **Cancer Research**, v. 28, n. 11, p. 2338-2348, 1968.

IBRAHIM, H. Essam et al. TH1/TH2 chemokines/cytokines profile in rats treated with tetanus toxoid and *Euphorbia tirucalli*. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 26, n. 7, p. 1716-1723, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2018.08.005>.

ISSIKI, Zineb et al. Acute a sub-chronic toxicity and immunomodulatory activity of an aqueous extract of Euphorbia resinifera in rodents. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 10, n. 6, p. 2962–2969, 2019. <http://www.ijpsr.com/index.html>KALAISELVI, D. et al. Green synthesis of silver nanoparticles using latex extract of *Euphorbia tirucalli*: A novel approach for the management of root knot nematode, *Meloidogyne incognita*. **Crop Protection**, v. 117, p. 108-114, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.cropro.2018.11.020>.

KRÜMPEL, J. et al. Suitability of *Opuntia ficus-indica* (L) Mill. and *Euphorbia tirucalli* L. as energy crops for anaerobic digestion. **Journal of Arid Environments**, v. 174, p. 104047, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jaridenv.2019.104047>.

LAN, Yu-Hsuan.; YEN, Chia-Hung.; LEU, Yann-Lii. Chemical constituents from the aerial parts of *Euphorbia formosana* Hayata and their chemotaxonomic significance. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 88, p. 103967, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.bse.2019.103967>.

LEMES, M. Bruna *et al.* Physicochemical, biological and release studies of chitosan membranes incorporated with *Euphorbia umbellata* fraction. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 28, n. 4, p. 433-443, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2018.05.001>.

LI, Li. *et al.* Aromatic rosane diterpenoids from the roots of *Euphorbia ebracteolata* and their inhibitory effects against lipase. **Bioorganic Chemistry**, v. 94, p. 103360, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103360>.

LIAO, Chung-Chia *et al.* Gallic acid inhibits bladder cancer cell proliferation and migration via regulating fatty acid synthase (FAS). **Journal of food and drug analysis**, v. 26, n. 2, p. 620-627, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2017.06.006>.

LIN, Min-Ting *et al.* Euphorbia factor L2 induces apoptosis in A549 cells through the mitochondrial pathway. **Acta pharmaceutica sinica B**, v. 7, n. 1, p. 59-64, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.06.008>.

LIU, Tie *et al.* Chemical constituents from *Euphorbia stracheyi* Boiss. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 84, p. 52-54, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.bse.2019.04.006>.

LUZ, E. C. Lívia *et al.* Cytotoxic biomonitored study of *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns. **Journal of ethnopharmacology**, v. 183, p. 29-37, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.02.025>.

MAHOMOODALLY, F. Mohamad *et al.* Phenolic compounds analysis of three Euphorbia species by LC-DAD-MSn and their biological properties. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 189, p. 113477, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113477>.

MAJID, Muhammad *et al.* Studies on phytochemical, antioxidant, anti-inflammatory and analgesic activities of *Euphorbia dracunculoides*. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 15, n. 1, p. 349, 2015. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0868-0>.

MAGOZWI, K. Douglas *et al.* Flavonoids from the genus euphorbia: Isolation, structure, pharmacological activities and structure–activity relationships. **Pharmaceuticals**, v. 14, n. 5, 2021. JIAN, B.; ZHANG, H.; LIU, J. Structural diversity and biological activities of diterpenoids derived from euphorbia fischeriana steud. **Molecules**, v. 23, n. 4, 2018.

MALI, Prashant; PANCHAL, Shital. *Euphorbia tirucalli* L.: Review on morphology, medicinal uses, phytochemistry and pharmacological activities. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 7, n. 7, p. 603-613, 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apjtb.2017.06.002>.

MALI, Prashant; PANCHAL, Shital. *Euphorbia neriifolia* L.: Review on botany, ethnomedicinal uses, phytochemistry and biological activities. **Asian Pacific journal of tropical medicine**, v. 10, n. 5, p. 430-438, 2017b.

MARTINS, G. Carolina *et al.* Consumption of latex from *Euphorbia tirucalli* L. promotes a reduction of tumor growth and cachexia, and immunomodulation in Walker 256 tumor-bearing rats. **Journal of ethnopharmacology**, v. 255, p. 112722, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112722>.

MEKAM, N. Pascal *et al.* Phenolic compounds profile of water and ethanol extracts of *Euphorbia hirta* L. leaves showing antioxidant and antifungal properties. **South African Journal of Botany**, v. 127, p. 319-332, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2019.11.001>.

MINOZZO, R. Bruno *et al.* Anti-ulcer mechanisms of polyphenols extract of *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns (Euphorbiaceae). **Journal of ethnopharmacology**, v. 191, p. 29-40, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.06.032>.

NALULE, AS *et al.* Acute oral toxicity of *Euphorbia heterophylla* Linn. ethanolic extract in albino mice. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 11, n. 1, p. 1–9, 2017. <https://doi.org/10.5897/AJPP2014.4186> PINTUS, Francesca *et al.* Antityrosinase activity of *Euphorbia characias* extracts. **PeerJ**, v. 3, p. e1305, 2015. <https://doi.org/10.7717/peerj.1305>.

PINTO, S. Thais *et al.* AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE DE LÁTEX DE *Euphorbia heterophylla* L., v. 2, n. 2, p. 25–29, 2017.

RICIGLIANO, A. Vicent *et al.* Bioactive diterpenoid metabolism and cytotoxic activities of genetically transformed *Euphorbia lathyris* roots. **Phytochemistry**, v. 179, p. 112504, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2020.112504>.

ROJAS, Romeo; TAFOLLA-ARELLANO, Julio; MARTÍNEZ-ÁVILA, Guilherme. *Euphorbia antisiphilitica* zucc: A source of phytochemicals with potential applications in industry. **Plants**, v. 10, n. 1, p. 1–9, 2021. <https://doi.org/10.3390/plants10010008>.

SACKEY, Juliet *et al.* Electrochemical properties of *Euphorbia pulcherrima* mediated copper oxide nanoparticles. **Materials Chemistry and Physics**, v. 244, p. 122714, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2020.122714>.

SALEEM, Hammad *et al.* In vitro biological propensities and chemical profiling of *Euphorbia milii* Des Moul (Euphorbiaceae): A novel source for bioactive agents. **Industrial Crops and Products**, v. 130, p. 9-15, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.12.062>ZHAO, Chongjun *et al.* Hepatotoxicity evaluation of *Euphorbia kansui* on zebrafish larvae in vivo. **Phytomedicine**, v. 62, n. May, p. 152959, 2019. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.152959>.

Autores

Rhaira Fernanda Ayoub Casalvara¹, Beatriz Vieira Lima², Weriky Fernando dos Santos Queiroz², Graciene de Souza Bido², José Eduardo Gonçalves¹, Rosane Marina Peralta³, Rúbia Carvalho Gomes Corrêa^{1,*}

1. Programa de Mestrado em Tecnologias Limpas, Instituto Cesumar de Ciência, Tecnologia e Inovação (ICETI), Universidade Cesumar - UniCesumar, Avenida Guedner 1610, 87050-390, Maringá, Paraná, Brasil.
2. Universidade Cesumar - UniCesumar, Avenida Guedner 1610, 87050-390, Maringá, Paraná, Brasil.
3. Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Alimentos, Universidade Estadual de Maringá, Av. Colombo 5790, 87020-900, Maringá, Paraná, Brasil.

*Autor correspondente: rubia.correa@unicesumar.edu.br