


## POTENCIAIS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS OBSERVADOS EM TOXICOLOGIA CRÔNICA DE *Euphorbia tirucalli*: ESTUDO PRELIMINAR

 <https://doi.org/10.56238/arev6n4-035>

Data de submissão: 04/11/2024

Data de publicação: 04/12/2024

**Nelson Bretas de Noronha Gomes**

Mestre em Patologia Animal pela Universidade Federal de Lavras (UFAL)  
Universidade Federal de Lavras  
Lavras, Minas Gerais, Brasil  
E-mail: nelsonbretas@yahoo.com.br

**Denise Nagamatsu**

Farmacêutica formada pela UFRJ.  
Especialista em Farmacotécnica Homeopática pelo Instituto Hahnemanniano do Brasil.  
Projeto de Saúde Ambiental, Parasitologia, Bioética do Laboratório de Imunoparasitologia e Análises Toxicológicas da Faculdade de Farmácia/Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).  
E-mail: nagamatsud@yahoo.com.br

**Fábio de Almeida Bolognani**

Notório Sapere em Homeopatia pela Universidade Internacional Aberta do Sri Lanka.  
Médico responsável pelo Serviço de Homeopatia da 7ª Enfermaria do Hospital Geral da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro/Brasil.  
E-mail: fabiobolognani@gmail.com

**Janete Moura Vieira de Freitas**

Doutora em Enfermagem Psiquiátrica e Saúde Mental pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNI-RIO)  
Universidade Anhembi Morumbi  
Vila Dom Pedro II, São Paulo, Brasil  
E-mail: janete.vieira.freita@gmail.com

**Marcia Cristina Braga Nunes Varricchio**

Doutora em Ciências (Biologia - Biotecnologia Vegetal) pelo PPGBV/Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).  
Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Atenção Psicossocial (MEPPSO) do Instituto de Psiquiatria da Universidade do Brasil (IPUB)/UFRJ/Brasil.  
Laboratório de Imunologia, Instituto de Ciências Biomédicas e Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).  
E-mail: varichio2@gmail.com

**Alexandre dos Santos Pyrrho**

Doutor em Ciências (Biofísica) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).  
Laboratório de Imunoparasitologia e Análises Toxicológicas da Faculdade de Farmácia/Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).  
E-mail: pyrrho@pharma.ufrj.br

**Morgana Teixeira Lima Castelo Branco**

Doutora em Ciências (Biofísica)/Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho/Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Laboratório de Imunologia, Instituto de Ciências Biomédicas e Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

E-mail: morganalima@ufrj.br

## RESUMO

Extrato total de *Euphorbia tirucalli* (Aveloz – caule com látex) é usado em etnomedicina e diversas Comunidades Tradicionais para induzir à regressão tumoral por via oral. No entanto, possui efeitos tóxicos. Em nível clínico, após autorização de Comitê de Ética em Pesquisa no Instituto Hahnemanniano do Brasil, de 1997 a 2010, o tratamento complementar com medicamentos homeopáticos aplicáveis à redução das manifestações clínicas do Estado Cancerínico dirigiram-se à potencial redução de lesão endotelial inflamatória avaliada através da dosagem da Proteína C Reativa (PCR) sérica. Hipertensão Arterial Sistêmica de difícil controle, Depressão Major, Obesidade secundária à compulsão e erro alimentar, Síndrome Plurimetabólica cursam com elevação do TNF- $\alpha$  e da PCR séricos, marcadores de lesão endotelial, local e sistêmica, sendo então propostos como biomarcadores para o acompanhamento da ação farmacológica de soluções ultradiluídas e dinamizadas autorizadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Aplicadas também como estratégia em Atenção Psicossocial para promoção à saúde mental através de um bom padrão de sono e vigília. O estresse oxidativo constante ativa isoformas de proteinocinase C em membrana celular participando como fator desencadeante de doenças clínicas prevalentes, numa sociedade que demanda mudar estilo de vida e vulnerabilidades sociais. O presente estudo descrito foi desenhado para avaliar os efeitos de altas diluições da espécie coletada em Seropedica/RJ/Brasil em camundongos fêmeas saudáveis por um período de 18 semanas. A solução ultradiluída e dinamizada (SUD) do extrato etanólico total 70% de partes aéreas de *Euphorbia tirucalli* foi obtida através da interação de dois processos: diluição 1: 100 ponderal e succussão, usando etanol 30% como solvente até a diluição de 30CH (SUD 30CH), adquirida monetariamente na Farmácia-Escola Professor José de Barros do Instituto Hahnemanniano do Brasil, apenas para este ensaio autorizado pelo Comitê de Ética em Pesquisa/UFRJ. As soluções de controle foram compostas (HD etanólico) nas mesmas diluições e foram administradas simultaneamente 10 gotas diluídas em água potável por via oral via ad libitum para a toxicologia crônica. SUD 30CH da Tintura-Mãe (TM) de *E. tirucalli* não comprometeu a vida nem o desenvolvimento dos camundongos ao longo de 18 semanas (consumo de água, ração, peso;  $p > 0,05$ ). Não houve variação significativa para o peso do fígado e do baço, nem para leucócitos séricos, porém sugeriu recrutamento periférico que é a capacidade de incrementar a primeira barreira de defesa inespecífica. Não foi nefrotóxico, porém foi hiperglicêmico e levemente hepatotóxico. Causou danos específicos às gorduras séricas, possivelmente por peroxidação lipídica, reduzindo LDL, triglicerídeos e fosfolipídios. À análise histopatológica, não foi tóxico para linfócitos do parênquima esplênico. Sugeriu incremento na forma e na atividade dos centros germinativos (agrupados organizadamente e hipercoreados) na presença de uma concentração molar equivalente a 10-60. Ademais, a secreção da citocina Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) em nível sérico manteve-se normal ( $p > 0,05$ ) sugerindo ausência de ação imunossupressora, observação contrária à descrita na literatura para o uso ponderal do extrato etanólico. TNF- $\alpha$  é citocina secretada por macrófagos e por neurônios, dentre outros tipos celulares. Sua redução em nível sérico já foi correlacionada à depressão major, sendo investigada em outros tipos de depressão. Qualitativamente foi observado que houve mudança de comportamento de camundongos suíços fêmeas saudáveis desafiados pela solução-teste. Houve redução do medo ao manuseio diário do tratador, o incremento do comportamento exploratório do ambiente e da atenção. O grupo-teste foi o que mais custava a acordar pela manhã, além de curiosamente terem passado a dormir enfileirados e sob a luz (ao invés de aninhados no escuro do fundo da caixa plástica). Em nossa

sociedade, distúrbios do sono crescem em escala vertiginosa, desencadeando Hipertensão Arterial Sistêmica, Obesidade, Depressões, Fibromialgia, dentre outras afecções que podem ser incluídas no Estado Cancerínico. Ademais, a diferença de resultados laboratoriais para aquele ensaio de toxicologia crônica para a SUD 30CH obtida a partir da trituração do látex corroboram a teoria quanto à interação ativo-inativo dever ser levada em consideração para se garantir respostas biológicas induzidas por soluções ultradiluídas e dinamizadas. Visando-se ao aprofundamento da compreensão quanto ao mecanismo de ação potencial como um “fito-adaptógeno-símile”, definido pelo FDA para ensaios neuro-comportamentais, propõe-se investigar SUD 30CH obtida a partir de extrato aquoso total de *E. tirucalli* de Seropedica, de *Euphorbium officinarum* e de *Euphorbia resinifera* associados a controles diluídos porém não dinamizados (horméticos, a excluir nanoefeito) e os controles solventes dinamizados, a fim de investigar-se também o potencial redox potencialmente implicado nas sinalizações e secreções de citocinas por linhagens celulares que participem da fisiologia do sono e da Hipertensão Arterial Sistêmica, em modelos específicos visando avaliação de potencial redox pela via não apenas do oxigênio, mas do enxofre e do nitrogênio.

**Palavras-chave:** *Euphorbia tirucalli*. Toxicologia Crônica. Estado Cancerínico. Hipertensão Arterial Sistêmica. Distúrbios do Sono.

## 1 INTRODUÇÃO

O médico europeu Samuel Hahnemann (1810) relacionou os padrões de adoecimento da energia vital (miasmas) à organização das constituições biotipológicas dos seres que são compostas e avaliadas através do temperamento/humor hipocráticos e biotipo (perfis bioquímicos, endócrinos e imunológicos), temática organizada e previamente discutida pelos professores Marcelo Pustiglione & Romeu Carillo (1994).

A Homeopatia, especialidade médica desde 1990, em seu escopo de raciocínio fisiopatológico quanto à instalação de afecções de saúde, possui amplo potencial no aspecto epidemiológico preventivo primário quando a solução ultradiluída e dinamizada (SUD) empregada age através de vias bioquímicas de eliminação (especialmente a do enxofre) e de desintoxicação metabólica via superóxido dismutase junto à ação antioxidante – ambas vias relacionadas às respostas de imunomodulação (Apolinário et al., 2000; Andrade et al., 2002 *In* Andrade et al., 2022).

Diversas matérias médicas e tratados institucionais citam o emprego de variadas espécies do gênero *Euphorbia* (Trindade & Lameira, 2014). Dentre as espécies usadas sob diferentes preparos farmacotécnicos, a Farmacopéia Homeopática Brasileira (BR, MS, ANVISA, 2011) contribuiu com os estudos sobre *Euphorbium officinarum* e *Euphorbia resinifera*. A matéria médica da ABRAHCON traz demais exemplos de medicamentos diluídos e dinamizados que contribuem para a redução da dor, de volumes tumorais e da síndrome consumptiva usados para pacientes graves e aqueles fora de possibilidade terapêutica. A comprovada ação farmacológica dos triterpenóides de *Euphorbia maculata* é citada pelo National Institute of Health (NIH).

## 2 OBJETIVOS

Apresentar observações preliminares da ação biológica do preparado farmacotécnico ultradiluído e dinamizado obtido a partir da tintura mãe (TM) de *Euphorbia tirucalli* coletada em Seropédica/Rio de Janeiro.

## 3 MÉTODO

O Estudo de Caso, uma abordagem qualitativa, é um tipo de pesquisa que consiste na análise sistemática e detalhada de um caso individual ou coletivo, para investigar o fenômeno (objeto) de interesse (aqui o somatório de informações para a fisiopatologia). Inicialmente foi proposto para pesquisas psicoterapêuticas, mas seu uso foi ampliado para diversas áreas do conhecimento, devido ao importante potencial investigativo fenomenológico (Ventura, 2007).

## 4 RESULTADOS

O presente estudo de caso visa encadear o raciocínio de ensaios laboratoriais preliminares realizados que levaram à compreensão da melhor maneira a se investigar este preparo farmacotécnico visando evidenciar seu mecanismo de ação biológica.

### 4.1 ENSAIOS IN VITRO

Denise Nagamatsu e colaboradores (2024) publicaram investigações *in vitro* quanto à citotoxicidade e à seletividade de SUD 30CH do extrato etanólico total (caule com flavonóides e látex com triterpenóides e diterpenóides) de *E. tirucalli* coletada em Seropédica/RJ, solução preparada apenas para estes ensaios biológicos descritos neste artigo e adquirida monetariamente na farmácia-escola Professor Barros (Denise 10-50, AUTIC). A seguir, também foram investigados efeitos sobre marcadores de apoptose: Vias mitocondrial (BAX) e o ligante CD95 e de hiperproliferação celular (Via BCL2). O experimento completo, repetido por três vezes, não apresentou atividade antineoplásica nem pela via apresentadora de antígenos e nem pela via mitocondrial, na curva de concentração testada (25 µL, 50µL, 100 µL, 150 µL, 200 µL).

Como a via BCL2 também não foi ativada na curva de concentração testada, foi evidenciado que a SUD 30CH testada não foi capaz de induzir à proliferação celular desordenada (portanto, não foi capaz de atuar em nível de diferentes isoformas de Proteinocinase C, sinalizadoras de membrana celular) para linhagem MCF7 de adenocarcinoma de mama humano e linhagem Melan A de melanócitos normais (Nagamatsu et al., 2024).

### 4.2 ENSAIOS IN VIVO

O médico veterinário do biotério central do Centro de Ciências da Saúde da UFRJ Paulo Hobaica e colaboradores (2020) evidenciaram o efeito gerenciador da dor crônica (dor persistente acima de 3 meses) em camundongos fêmeas suíças de biotério, com neoplasia espontânea e multifatorial de mama, Tumor de Bittner. A partir de critério comportamental animal, de motilidade e de humor, avaliou-se também a ingesta de ração, de água, peso e longevidade. Para estes camundongos foram mantidas a motilidade e a longevidade uma vez que estes camundongos fêmeas morrem em cerca de 15 dias por hemorragia do carcinoma mamário e o grupo-teste viveu em média acima de 6 meses. Em nível comportamental, a atenção e curiosidade exploratória aguçadas, segundo os veterinários, sugeriu a potencial participação de um mecanismo central para este preparo SUD 30CH do extrato total de *E. tirucalli* (Hobaica et al., 2020).

Estudos evidenciaram distintos efeitos sobre a mitose e a modulação de linfócitos CD4, ora promovendo-as ora inibindo-as, numa curva bifásica temporal (Favero et al., 1990). Para o efeito observado do látex bruto de *E. tirucalli*, uma vez que o éster ingenano possui esqueleto semelhante à molécula cortisol (Wilson & Huffman, 1976) e o éster tigliano possui o esqueleto semelhante às prostaglandinas, foi questionada a presença de receptores de membranas para prostaglandinas, que sejam moduladores de divisão celular (Mosior & Newton, 1995).

Devido à pouca informação sobre ensaios toxicológicos crônicos e terapêuticos em animais com TM de *E. tirucalli* e respectivas SUD (Gomes, 2022), muito embora ambos sejam usados popularmente há décadas sem relatos de intoxicações agudas e de envenenamentos (Varricchio, 2008), em busca de entendimento quanto ao mecanismo de ação envolvido, optou-se por analisar grupos de 5 camundongos suíços saudáveis, preliminarmente. Foram submetidos ao uso via oral *ad libitum* com 10 gotas de SUD 30CH de TM de *E. tirucalli*, coletada em Seropédica, zona oeste do Rio de Janeiro, conforme o uso popular neste estado da federação. Além de controle de etanol 70%, usou-se o controle SUD 30CH do solvente etanol 30%, ambos preparados pela Farmácia-Escola do IHB, comprados para esta investigação científica, utilizados pelo prazo determinado de 18 semanas. Água destilada foi disponibilizada pelo Laboratório de Imunoparasitologia e Análises Toxicológicas/FF/CCS/UFRJ. Ensaio realizado após autorização de Conselho Universitário de Ética em Pesquisa Animal (Gomes et al., 2024).

Não existem publicados ensaios de toxicologia crônica em camundongos para a TM de *E. tirucalli* e nem para o preparo diluído e dinamizado, segundo as normas da ANVISA, para serem comparados em discussão. Não foi exibida a toxicidade esperada, conforme a literatura clássica preconiza (Bosch, 2004), sugerindo que o processo farmacotécnico de ultradiluição e sucussão pelo método hahnemanniano clássico dos múltiplos frascos participou para este modelo biológico conforme hipotetizado por Gomes (2002), e em acordo com o corpo teórico proposto pelo Organon da Arte de Curar de Samuel Hahnemann (Gomes et al., 2024).

Para análise sérica foi coletado o “pool” de sangue de cada grupo, procedeu-se à análise do efeito toxicológico crônico de solução-teste (SUD) sobre sangue periférico e bioquímica sérica, peso de fígado e de baço, análise histopatológica de baço. Além de respostas biológicas neuro comportamentais e no desenvolvimento (Gomes et al., 2024).

A análise não evidenciou variações estatisticamente significativas para os valores de média absoluta de peso do fígado e do baço do grupo-teste em comparação aos grupos-controles ( $P > 0,05$ ). A literatura aponta o potencial risco do emprego de *E. tirucalli* de longo prazo quanto ao potencial risco de transformação linfocitária discutida por Bosch (2004). Por este motivo, além da análise das



lâminas verificando a contagem, a variação de tipo celular e o formato dos leucócitos, procedeu-se à análise histopatológica de baço através da coloração por HE dos centros germinativos. Não houve variações estatisticamente significativas nos valores absolutos e percentuais no sangue periférico para SUD 30CH de *E. tirucalli* ( $P > 0,05$ ). Porém ocorreu a tendência para a elevação relativa do número de linfócitos, com redução de neutrófilos e monócitos em relação ao controle que consumiu água destilada, evidência que sugeriu a possibilidade de recrutamento periférico de células já formadas (Gomes et al., 2024).

A análise histopatológica do efeito toxicológico da solução-teste (SUD) sobre o parênquima esplênico mostrou o grupo-controle que ingeriu água destilada com centros germinativos organizados com linfócitos bem roxos, fixando o corante, com isto demonstrando que mantinham sua atividade. O grupo administrado com SUD 30CH de etanol 30% permaneceu com a organização, porém também reduziu em número a sua distribuição em quantidade, não tão aumentados, com linfócitos em quantidade razoável e ainda ativos. O grupo administrado com SUD 30CH de TM de *E. tirucalli* coletada em Seropédica permaneceu com os centros germinativos organizados, com incremento do tamanho dos mesmos, associado ao aumento do tamanho dos linfócitos em áreas próximas a vasos, sugerindo recrutamento para a periferia. Estavam ativos e funcionantes (Gomes et al., 2024).

SUD 30CH do extrato etanólico total (caule com látex) de *E. tirucalli* foi capaz de reduzir VLDL, triglicerídeos e fosfolípidios em relação aos controles, sugerindo a capacidade de redução do estresse oxidativo via superoxidodismutase. A literatura mostra que extratos totais de *E. tirucalli* são capazes de desencadear peroxidação lipídica em membranas celulares, assim como o látex bruto (Datta et al., 1999 In Gomes et al., 2024), resultados mostrados na Tabela 1:

Tabela 1: Variação do perfil lipídico como marcador do estresse oxidativo em fêmeas de camundongos saudáveis sob administração oral *ad libitum* durante 18 semanas de HUD 30CH de *E. tirucalli* 30% de Seropédica. ND: Não dosado.

Bioquímica	Referência	AD	ETOH 70%	SUD 30CH ETOH 30%	SUD 30CH TM <i>E. tirucalli</i>
Lip Tot	400800	568	ND	459	451
Colesterol	< 200	115	ND	101	102
HDL-Col	> 45	69	ND	63	69
LDL-Col	< 100	5	ND	19	17
VLDL-C	< 30	27	ND	19	16
Triglic	< 150	137	ND	94	81
Fosfolip	125 - 250	94	91	82	70

Os Valores de Referência são para humanos. Fonte: GOMES et al. (2024).

Em relação ao grupo-contrôle que ingeriu água destilada, os controles de etanol foram hiperglicemiantes, sendo superiores à hiperglicemia evocada pela SUD 30CH de *E. tirucalli*. De fato,

sugere que o processo de ultradiluição e dinamização foi capaz de atenuar a potencial toxicidade (Gomes et al., 2024).

Não foi detectado efeito tóxico no metabolismo das proteínas, nem quanto à filtração glomerular, diferentemente do descrito por Datta *et al.* (1999), que consideram os extratos totais nefrotóxicos e cardiotoxicos por lesão direta, já que espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio agredem proteínas e DNA. A manutenção da normalidade da uréia também acrescenta à observação de que a lesão hepática foi leve, pela provável diminuição do potencial lesivo decorrente do processo de ultradiluição e sucussão ou então pelas condições edafoclimáticas da planta coletada, em Seropédica, que poderá ter impresso características específicas de concentrações sazonais relativas dos componentes da química vegetal na TM (Gomes et al., 2024).

Digno de nota, a enzima transaminase glutâmico pirúvica/TGP (alanina aminotransferase/ALT), marcadora específica de lesão hepática pela lise do hepatócito perante agentes estressores, permaneceu normal em todos grupos, inclusive o grupo administrado com a solução-teste (Gomes et al., 2024).

Entretanto, a transaminase glutâmico-oxalacética/TGO (ou aspartato aminotransferase/AST) elevou-se entre 4 a 6 vezes, tanto para os grupos controles quanto para a solução-teste. Sabe-se que TGO não é específica marcadora para lesão hepática, e é comumente utilizada como marcadora de isquemia tecidual em vários tecidos do corpo. Portanto, sua elevação associada à normalidade da TGP, uréia e creatinina, induzem-nos a pensar na ocorrência de peroxidação lipídica com lesão endotelial e vasoconstrição reflexa. Não existiram manifestações morfológicas em nível macroscópico compatíveis com isquemia em outros tecidos (Gomes et al., 2024).

Sugeriu efeito vasoconstritor, levando à hipóxia em nível tecidual local, fato que imediatamente ativa a secreção de fosfofrutocinase 1, a principal enzima que participa da glicólise, o que poderia explicar o efeito hiperglicemiante anteriormente observado, já relatado em ensaios *in vitro* com o preparo de SUD a partir da trituração do látex (Aquino et al., 2008). Não sugeriu instalação de lesão pancreática uma vez que os animais permaneceram bem, ativos, sem vômitos, diarreia, nem contorsões abdominais (Gomes et al., 2024).

Investigou-se a indução da secreção de citocinas no soro destes animais. Para o grupo de camundongos suíços saudáveis desafiados pela ingestão da SUD 30CH de TM de *E. tirucalli* de Seropédica após ingestão *ad libitum* por 18 semanas, em suas dosagens nos sobrenadantes de linfócitos detectou-se a tendência da resposta do TNF- $\alpha$  manter sua produção normal em relação aos grupos-controles. E na etapa do ensaio em que foram estimulados com a Concanavalina A e a SUD



30CH de *E. tirucalli*, TNF- $\alpha$  sofreu inibição não significativa de sua produção (Santa Clara Jr. In Gomes et al., 2024).

Quanto ao efeito da SUD 30CH de parte aérea de *E. tirucalli* 30% de Seropédica sobre o desenvolvimento e o comportamento de camundongos suícas fêmeas saudáveis, em relação ao grupos-controle para os valores médios calculados com seus respectivos desvios-padrões, não houve variação estatisticamente significativa para a motilidade ( $p > 0,05$ ). Em relação ao consumo de ração, na décima terceira e na décima oitava semanas o grupo que ingeriu SUD 30CH de *E. tirucalli*, em sua média com desvio padrão, ingeriu mais ração ( $p < 0,05$ ) sugerindo efeito sobre a fome relacionável ao tempo de exposição à solução-teste (Nagamatsu et al., 2024).

Para o consumo de água, na quarta semana o grupo administrado com a solução-teste ingeriu significativamente mais água. Na oitava, décima segunda, décima terceira, décima sexta e na décima oitava semanas, mais uma vez, o grupo que ingeriu a SUD 30CH de extrato etanólico de *E. tirucalli* obteve um consumo de água significativo em relação aos três controles, sugerindo que o efeito observado ao final de 18 semanas não foi dose-dependente porém foi tempo-dependente (Nagamatsu et al., 2024).

O menor ganho de peso em relação aos controles na quinta semana pareceu ser pontual e não se tem explicação. Embora não significativa, houve uma tendência ao incremento de peso nas últimas semanas para o grupo que ingeriu SUD 30CH do extrato etanólico de *E. tirucalli*. Digno de nota é que não foi observado surgimento de edema, nem redução e variação da marcha e da motilidade (Nagamatsu et al., 2024).

Quanto ao manuseio dos animais, foi observado efeito comportamental de interesse, redução de medo e de inibição. Houve mudança de hábito, passando a dormirem enfileirados e na luz, além de custarem para despertar pela manhã em relação aos grupos-controle, sugerindo sono profundo. Estas observações qualitativas poderão nortear futuras pesquisas, pensando-se em um efeito neuroimunomodulador através de uma via central que repercute na via metabólica através dos hormônios da tireóide (Nagamatsu et al., 2024).

Portanto, em nossos ensaios, a avaliação de peso e de motilidade evidenciaram ainda a ausência da degradação proteica em função da massa muscular preservada, pêlos (fâneros) em bom estado, brilhosos e bem distribuídos pelo corpo. A atenção e a atividade exploratória normais evidenciaram funções neurológicas preservadas, observações que na ausência de obesidade, sugeriram participação dos hormônios da glândula tireóide.

## 5 DISCUSSÃO

Diante destes resultados preliminares, pode-se pensar que SUD 30CH de *E. tirucalli* foi capaz de reduzir o estresse oxidativo em nível celular hepático e renal devido à presença de polifenóis oriundos do caule sugerindo a possibilidade de um efeito não danoso ou até mesmo protetor desta SUD obtida a partir de TM (Gomes et al., 2024).

Bem descrito está na literatura quanto aos efeitos clínicos secundários à redução sérica de fosfolipídios verificada no grupo saudável que ingeriu SUD 30CH de *E. tirucalli*. Ela poderá deflagrar distúrbios celulares da membrana e, consequentemente repercussões hematológicas como hemólise, leucopenia, plaquetopenia (já verificadas em outros grupos-teste de uso ponderal, que cursaram com hemólise – Varricchio, 2008), além de repercussão neurológica como paralisia periférica e, até mesmo, induzir a distúrbios de desacoplamentos mitocondriais como a parada abrupta da cadeia respiratória e morte, conforme descrito por Liliane Bentancur-Galves et al. (2002; 2003 *In* Gomes et al., 2024).

SUD 30CH de *E. tirucalli* poderia então minimizar estas manifestações clínicas em camundongos com doenças causadas por estes mesmos mecanismos de ação? Através desta via de peroxidação lipídica em VLDL e LDL poderia reduzir a extensão de placas e de lesão endotelial? Desinflamaria? Reduziria triglicerídeos e elevaria fosfolipídeos em doenças que os modificam sericamente? Através de vasoconstrição reflexa desencadeada pela agressão endotelial poderia atuar em lesões sangrantes como carcinomas, explicando assim o resultado verificado por Hobaica e colaboradores (2020)?

Existe um receptor de membrana para mediação do HDL colesterol, promovendo efluxo intracelular de colesterol em células saudáveis, sendo expresso no fígado, supra-renais, ovários e testículos. É uma lipoproteína anti-aterogênica, a apolipoproteína B100, redistribuindo assim o colesterol livre (WILSON *et al.*, 1998). Poderá se ligar a ela? A extrusão ativa de colesterol citoplasmático em células normais (similar a um bombeamento para limpeza) também está relacionada à sinalizações promovidas por diferentes isoformas de proteinocinase C (PKC) ligadas ou desligadas?

Ou seja, quanto menor o efluxo de colesterol (menor saída), mais as PKC $\alpha$  agirão como promotoras tumorais ao passo que quanto maior o efluxo de colesterol (maior saída), maior a atividade antitumoral, desta vez por sinalizações que inibem o ciclo celular, pela via PKC $\delta$ . Células de tumores resistentes a múltiplas drogas freqüentemente possuem comprometimento deste mecanismo de efluxo/extrusão (Koivunen e col., 2005). De fato, Varricchio et al. (2008) verificaram *in vitro* a atividade citotóxica com bloqueio do ciclo celular de preparos ponderais de *E. tirucalli* em linhagem

B16F10 de Melanoma murino resistente a múltiplas drogas. Poderá SUD 30CH modular PKC $\delta$ ? Ser este um dos mecanismos a explicar reversões de metástases ósseas?

Já, *in vivo*, para a ação hiperglicemiante observada, deverão ser investigados estímulos esteroidais devido à presença de diterpenóides cujas estruturas químicas são similares ao cortisol plasmático e poderão elevá-lo (Wilson & Huffman, 1976). Assim como poderá levar ao aumento da secreção de glucagon, ativar tireóide, lesar as ilhotas de Langhans por vasoconstrição ou, por este motivo, ativar o metabolismo da fosfofrutoquinase 1 (Williams & Wilson, 1998; Aquino et al., 2008). Varricchio et al. (2008) encontraram elevação sérica de T4 livre pelo uso do látex bruto *ad libitum* (Gomes et al., 2024).

SUD 30CH de TM de *E. tirucalli* sugeriu ser capaz de induzir estresse oxidativo seletivo, direcionado apenas para o metabolismo lipídico nestes animais saudáveis, convergindo ao descrito para o látex da espécie por Datta e colaboradores (1999). A redução dos fosfolípidios parece ter sido consequente à peroxidação lipídica da membrana celular de hepatócitos, que agem como marcadores de estresse oxidativo em nível bioquímico. A elevação apenas de TGO e não de TGP sugeriu vasoconstrição com injúria tecidual, também já descrita pelos autores (Varricchio, 2008).

Macrófagos e células de músculos são capazes de liberar LDL oxidado, que é citotóxico, resultando em peroxidação lipídica endotelial. LDL ativa o processo de aterogênese e serve como fator quimiotático para a circulação de monócitos/macrófagos, resultando em atividade imunogênica adaptativa, uma vez que o estresse oxidativo fisiológico pode evocar a diferenciação dos monócitos em macrófagos ativando, por sua vez, o processo de fagocitose, mecanismos descrito para extrato fitoadaptogênico (Panossian et al., 1997; Droge, 2000). A SUD 30CH de TM de *E. tirucalli* poderá exercer uma ação “adaptogênica-símile”?

O acúmulo de espécies reativas insere o processo de aterogênese como parte do mecanismo de desenvolvimento de uma série de doenças crônico-degenerativas de importância epidemiológica, tais como neoplasias, SIDA, Hanseníase, Tuberculose, doenças auto-imunes, dentre várias. A presença de LDL oxidado induz ao endotélio e às células de músculo liso à produção da proteína quimiotática 1 dos monócitos para recrutá-los precocemente para os locais de lesão em instalação. Diversos mitógenos são quimioatrativos específicos para células endoteliais tais como fator de crescimento derivado de plaquetas, fator de crescimento básico de fibroblastos, fator de crescimento semelhante à insulina, interleucina 1, fator de necrose tumoral  $\alpha$  e fator  $\beta$  de transformação e crescimento. Dentre as citocinas inflamatórias incluem-se: Interleucina 1 (IL-1), Interferon gama, Interleucina 2, Fatores estimulantes de colônias, Fator  $\alpha$  de necrose tecidual (Gomes et al., 2024).

Santa Clara Jr (2008) investigou a indução da secreção de citocinas no soro de animais por nós testados. Para o grupo de camundongos suíços saudáveis desafiados pela ingestão da SUD 30CH de TM de *E. tirucalli* de Seropédica após ingestão *ad libitum* por 18 semanas, nos sobrenadantes de linfócitos detectou-se a tendência da resposta do TNF- $\alpha$  manter sua produção normal em relação aos grupos-controles. Contudo, na etapa do ensaio em que foram estimulados com a Concanavalina A e a SUD 30CH de *E. tirucalli*, TNF- $\alpha$  sofreu inibição não significativa de sua produção ( $p>0,05$ ) com concentrações abaixo dos controles (Gomes et al., 2024).

Foi então sugerido que a SUD 30CH da TM de *E. tirucalli* oriunda de Seropédica poderia ser capaz de evocar mecanismos de ação diferentes daqueles observados para a dosagem ponderal da TM da *E. tirucalli* oriunda do jardim do IPPN/UFRJ também por ele testado, uma vez que os flavonóides e taninos presentes no caule induziram à atividade citotóxica, via sinalização de citocinas de macrófagos (Gomes et al., 2024).

Os Fatores de Necrose Tumoral Alfa (TNF- $\alpha$ ) correspondem a um grupo de citocinas capaz de provocar apoptose em células tumorais e que possuem uma vasta gama de ações pró-inflamatórias em células normais, sendo secretados principalmente por macrófagos. Sua toxicidade direta é por ser uma substância idêntica à caquexina, um mediador sérico implicado nas síndromes consumptivas, presente nas doenças parasitárias e nas neoplasias em atividade. TNF são glicoproteínas, e não imunoglobulinas, liberadas por células vivas do hospedeiro que agem, não enzimaticamente, regulando diversas funções celulares (Santa Clara Jr., 2008 *In* Gomes et al., 2024).

TNF são produzidos por linfócitos T, mastócitos, células natural killers (NK), células endoteliais, células de Langerhans, astrócitos, células do músculo liso e células de Kupffer fetal humana. O principal efeito fisiológico do TNF- $\alpha$  é promover a resposta imune e inflamatória por meio do recrutamento e ativação de neutrófilos e monócitos para o local da infecção. O recrutamento dos leucócitos e seus diferenciais celulares na periferia verificado poderá ser explicado pela modulação via TNF- $\alpha$  (Gomes et al., 2024).

O TNF- $\alpha$ , quando liberado em baixas concentrações, age nas células endoteliais promovendo vasodilatação e estimulando as quimiocinas. No hipotálamo ele age como pirógeno endógeno, enquanto que no fígado vai estimular a produção das proteínas da fase aguda do processo inflamatório e do fibrinogênio, levando a alterações da cascata de coagulação com aumento do risco de coagulação intravascular disseminada (Santa Clara Jr., 2008 *In* Gomes et al., 2024).

Quando em concentrações elevadas de TNF- $\alpha$  poderão elevar as concentrações plasmáticas de insulina, anormalidades no metabolismo dos hormônios esteroides e do crescimento. É citotóxico para as células  $\beta$  pancreáticas, tendo por isso papel na patogênese do Diabetes Mellitus tipo 1. Desencadeia

vasoconstrição e está envolvido na associação da Hipertensão Arterial Sistêmica e Dislipidemia, com a Obesidade. Pode estimular a lipólise e inibir a lipase lipoprotéica, aumentando os ácidos graxos livres no plasma, causando resistência à insulina (Santa Clara Jr., 2008 *In* Gomes et al., 2024).

Atua também na via extrínseca da apoptose e como elemento regulador do sistema imune. O receptor e o ligante CD95 desempenham um papel importante na apoptose durante a morte de células T maduras no final da resposta imune e na morte de células infectadas por vírus. Entretanto, neste ensaio toxicológico não houve redução de TNF- $\alpha$  em relação aos grupos-controle, portanto, preliminarmente SUD 30CH de TM de *E. tirucalli* oriunda de Seropédica não foi imunossupressora (Santa Clara Jr., 2008).

Estes resultados em toxicologia crônica são diferentes daqueles observados por Salah-Zayed e colaboradores (1998) para a toxicologia de *Euphorbia peplus* e *E. tirucalli* coletada em país árabe, quando foi verificada acentuada perda de peso associada a edema generalizado, compatível com hipoproteinemia por insuficiências hepática e renal instaladas, seguida de morte. No presente experimento não foram observados edema, vômitos, diarreia (Nagamatsu et al., 2024).

O grupo que utilizou SUD 30CH de *E. tirucalli*, ultrapassou o consumo de água em relação ao seu controle de forma significativa na quarta, oitava e décima-oitava semanas ( $P < 0,05$ ), similar ao observado por Salah-Zayed e colaboradores (1998). Portanto, estes resultados sugerem serem estes os períodos de instalação e progressão de lesões (Evans & Soper, 1978; Furstenberger & Hecker, 1986) de síndrome metabólica e Diabetes Mellitus.

O estímulo do fator liberador tireotrópico hipofisário (TRH) pelos ésteres de forbol foi registrado para o gênero *Euphorbia* por Salah-Zayed e col. (1998 b). A avaliação neuro-endócrina poderá colaborar no entendimento quanto ao desenvolvimento dos camundongos, em particular do grupo que utilizou SUD 30CH de *E. tirucalli*, pois qualitativamente já havia sido observado o aumento do nível de atenção e da rapidez das respostas, com adequação das mesmas às atividades propostas, tais como atividade exploratória e resolução de problemas, como ultrapassarem obstáculos em labirinto (registrado em vídeo por Gomes, Hobaica, Varricchio, Pyrrho, 2007 *In* Varricchio, 2008).

Observação corroborada em ensaios em toxicologia crônica com a TM preparada do indivíduo vegetal situado no jardim do IPPN/UFRJ, quando foi evidenciada elevação da tetraiodotironina livre (T4 livre) com diminuição do TSH e triiodotironina (T3) normal em relação aos grupos-contrôle. Conforme proposto por Panossian e colaboradores (1997), tal análise laboratorial, levou-nos a questionar o efeito metabólico imunomodulador e adaptogênico, ocorrendo via modulação da glândula tireóide pelos terpenóides constituintes da produção química vegetal (Varricchio, 2008).

Em raciocínio voltado para a fisiopatologia e a semiologia homeopáticas, a SUD 30CH de TM de *E. tirucalli* oriunda de Seropédica sugeriu apresentar um efeito apresentador de antígenos na circulação periférica, recrutando leucócitos já maduros, parecendo exercer um caráter exonerativo semelhante à fisiopatologia da rota de ação sulfúrica (Apolinário *et al.*, 2000). Possivelmente poderá exercer atividade desintoxicante, pelo mecanismo de detoxificação pela via enxofre-metionina e pela via glutathione peroxidase (Varricchio *et al.*, 2000 *In* Gomes, 2000; Varricchio, 2008 *In* Gomes *et al.*, 2024).

Além disto, durante o metabolismo da metionina (Met) em cisteína (Cys) é formada a homocisteína (Hcy) um aminoácido que contém enxofre. A hiper-homocisteinemia (HHcy), ou seja, níveis circulantes aumentados de Hcy, é geralmente reconhecida como um fator de risco independente para aterosclerose periférica. Mecanismos alterados de exportação de células aumentam os níveis de Hcy (Kumar *et al.*, 2017 *In* Gomes *et al.*, 2024).

O HHcy estimula a expressão da proteína quimioatrativa 1 dos monócitos (MCP-1), da molécula de adesão celular vascular 1 (VCAM-1) e da E-selectina. Isso leva ao aumento da adesão de monócitos ao endotélio arterial, resposta inflamatória e pode contribuir significativamente para o desenvolvimento da aterosclerose, facilitando a infiltração de monócitos/macrófagos na parede arterial e o desencadeamento de Hipertensão Arterial Sistêmica (Kumar *et al.*, 2017 *In* Gomes *et al.*, 2024).

Homocisteína (Hcy) danifica células e tecidos das artérias, provocando a liberação de citocinas, ciclinas e outros mediadores da inflamação e divisão celular. Além disto, afeta a respiração celular, levando à oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e outros constituintes das placas. Stamler e colegas relataram que o Hcy também antagoniza as propriedades vasodilatadoras do óxido nítrico (NO), formando S-nitrosohomocisteína, levando à disfunção endotelial, precursora da aterogênese (Kumar *et al.*, 2017 *In* Gomes *et al.*, 2024).

Há evidências de que a produção de sulfeto de hidrogênio (H<sub>2</sub>S) a partir de tecidos vasculares é aumentada pelo óxido de nitrogênio (NO). H<sub>2</sub>S induz à potencialização a longo prazo do hipocampo, ao desenvolvimento do cérebro e facilita a regulação da pressão arterial, relaxar as células musculares lisas mantendo os níveis de pressão arterial e diminuir a excitabilidade neuronal (Kumar *et al.*, 2017). Este último mecanismo poderia ajudar a explicar também o fato do grupo-teste dormir por mais tempo e mais profundamente (Gomes *et al.*, 2024). Precisar ser investigado.

As células endoteliais produzem e liberam H<sub>2</sub>S de maneira dependente de Ca<sup>2+</sup> + após estimulação neuro-humoral e evocam hiperpolarização e relaxamento das células musculares lisas vasculares, ativando os canais K<sub>ATP</sub>, levando à vasodilatação e à diminuição da pressão arterial com



a participação do complexo cálcio-calmodulina ativando outras vias (Kumar *et al.*, 2017 In Gomes et al., 2024).

Na literatura, há associação de hiperhomocisteinemia (HHcy) com doença vascular, hipotireoidismo, resistência à insulina, osteoporose, câncer, distúrbios gastrointestinais, dentre outros. A HHcy causa disfunção endotelial e foi atribuída à biodisponibilidade prejudicada de NO. Em pacientes com câncer, níveis elevados de Hcy podem ser causados devido à divisão rápida das células tumorais, tornando-se assim um potencial biomarcador tumoral. Também afeta adversamente a vasculatura intestinal, resultando em uma condição como a doença inflamatória crônica intestinal (Kumar *et al.*, 2017), podendo-se tornar um bom modelo de estudo sobre este período de transformação neoplásica em região intestinal, conhecido como Cancerinismo, praticamente sem recursos terapêuticos na atualidade (Gomes et al., 2024).

Digno de nota, a SUD 30CH-teste não induziu à promoção tumoral no grupo saudável testado. De fato, não desenvolveu lesão macroscópica nos outros aparelhos e sistemas. Ensaios com plasma, soros ou tecidos intestinais e hepáticos poderão estimar a quantidade de Hcy e glutatona, ao serem analisados por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência/CLAE (Kumar *et al.*, 2017) além da análise histopatológica (Gomes et al., 2024).

Esta informação será relevante para futuros ensaios, uma vez que o efeito toxicológico crônico observado para SUD 30CH de TM de *E. tirucalli* coletada em Seropédica, preliminarmente, sugeriu rota distinta daquela observada para o extrato etanólico ponderal, que evocou espécies reativas de oxigênio. SUD 30CH de TM sugeriu rota de ação pela via do enxofre, mecanismo anteriormente proposto por revisão de literatura (Apolinário et al., 2000) e pela via do nitrogênio, conforme anteriormente proposto por Varricchio (2008).

Tecendo rápida revisão fisiopatológica, o médico Leon Vannier (1931) propôs a existência de um estado temporário de desequilíbrio entre funções e comunicações celulares, de acordo com a herança genética (miasma ou o padrão de adoecimento herdado e a constituição da biotipologia semiológica) e o tipo de exposição. Uma síndrome clínica que precederia a eclosão de doenças expressas de acordo com as características individuais (sensibilidade, susceptibilidade/herança genética). Por exemplo: Câncer em pacientes com padrão anterior de doenças de proliferação (Sycose); doenças de auto-agressão em pacientes com padrão de destruição (Syphyllis); Gota em pacientes com padrão metabólico de degeneração (Psora – Varricchio, 2010).

Vannier (1931) relacionou como fator desencadeante de doenças, o estresse agudo de alta intensidade ou de baixa intensidade, porém persistente, emocional ou físico (traumatismos, injúrias, trauma cirúrgico), geradores de sinalizações “nervosas” (locais). Queixas similares às do padrão de

Tuberculose, cujo distresse sobrecarregaria a atividade da tireóide e da supra-renal, reduziriam a assimilação dos minerais (estado de desmineralização do Tuberculinismo), e devido à sua não identificação diagnóstica levaria à instalação da síndrome clínica denominada Estado Cancerínico (Vannier, 1931) que, por sua vez, não sendo identificado, a perda do equilíbrio dinâmico geraria desvio de rotas de sinalização em superfície de membrana celular (ativando diferentes isoformas de sinalizações) e, desta maneira, poderia levar à eclosão de doenças relacionáveis a qualquer um dos miasmas. Este estado cancerínico seria progressivamente instalado, até chegar ao estado de anergia e sensibilidade extrema às variações climáticas das condições ambientais conforme mostrado no Quadro 1:

Quadro 1: Sintomas e sinais comuns ao Estado Cancerínico.

- # Constipação x Diarréia;
- # Endurecimentos e Intumescimentos;
- # Distúrbios cutâneos-tróficos, sudorese excessiva, desequilíbrio glandular;
- # Mialgias, artralguas, dores ósseas indeterminadas e recorrentes;
- # Inquietude, angústia, conflito, desconfiança;
- # Lentidão, negligência, fadiga;
- # Emagrecimento, esgotamento;
- # Alterações pela umidade, temperatura, pressão atmosférica.

Fonte: Vannier (1931).

A escola francesa de Homeopatia trouxe o conceito de estado cancerínico (Vannier, 1931) investigado metodologicamente e discutido ao longo de anos (Cruz Filho et al., 2023). Portanto, o desencadeamento e a quantidade de sintomas em sistemas distintos e em ordem temporal distinta devido ao progressivo acometimento das respostas de defesa, sugere a participação de mecanismo inflamatório crônico através da participação endotelial via mecanismos locais e sinalizações de membrana celular. A variação das isoformas da via Proteinocinase C (PKC) na natureza ora liga ora desliga a sinalização para a progressão de câncer, doenças psíquicas, mecanismos de defesa imunológica, dentre outros (Koivunen, 2005).

Por definição, a homeopatia visa uma resposta rápida, suave e duradoura do hospedeiro, através do estímulo secundário à energia vital dos hospedeiros, por incrementar a metabolização e a exoneração dos elementos tóxicos, associada à sensação subjetiva de bem estar (Hahnemann, 1810 *In* Pustiglione & Carillo, 1994). Em convergência, estes critérios são similares a aqueles preconizados pelo Food & Drug Administration (FDA) para um extrato fito-adaptógeno (Wagner et al., 1994).

Para o FDA (1998), os critérios para o enquadramento de um extrato fitoterápico na função de fito-adaptógeno são: evocar a adaptação e a resposta de forma rápida, suave e acompanhada de bem

estar do hospedeiro sob estresse ou sob qualquer tipo de ameaça, sendo ainda inócuo para o hospedeiro ou para o experimentador sadio. Fito-adaptógenos representam aqueles grupos de substâncias ativas, comumente provenientes do metabolismo especial das plantas, que permanecem funcionando em sinergia após a obtenção do extrato da planta e incrementam as respostas metabólica e imunológica adaptativa dos seres vivos como um todo, perante várias condições de distresse (Wagner et al., 1994; Panossian et al., 1999).

O uso dos fito-adaptógenos foi iniciado no pós-guerra para a redução do distresse do trauma pós-guerra (podendo ser nomeado estresse pós-traumático), da fome, da exposição à variações extremas da temperatura, de doenças infecciosas vinculadas, esta amplitude de ação é devido à sua capacidade de neuroimunomodulação, proporcionando o resgate da força de trabalho para a reconstrução da vida nestes países europeus (Panossian et al., 1999). Sendo assim, teoricamente compreendeu-se que determinados extratos ultradiluídos e dinamizados poderiam possuir um mecanismo farmacológico na regulação da homeostase (Bellavite & Signorini, 1997; Gomes, 2002; Kuster et al., 2002), similar aos fito-adaptógenos, podendo serem assim denominados “adaptógenos-símiles” (Varricchio, 2008).

A avaliação clínica ocorre através de anamnese, exame físico, classificação semiológica e fisiopatológica homeopáticas. Em nível complementar, no mínimo, a dosagem sérica de Proteína C Reativa (marcador de inflamação endotelial) e dos marcadores tumorais específicos de neoplasias, que servem tanto para acompanhamento da evolução e prognóstico da doença, como para mitigação do Estado Cancerínico (denominado “drenagem”), com vistas à complementaridade do tratamento oncológico específico, com o objetivo de que o endotélio esteja menos inflamado e reativo, buscando-se reduzir o risco de novas sinalizações ou reativação daquelas que desencadeiam proliferação celular propiciando recorrência da doença de base (Varricchio, 2008).

Assim, estendeu-se o raciocínio do nível clínico-fisiopatológico para o nível celular, com o acompanhamento da esperada redução do estresse oxidativo endotelial existente na Síndrome Clínica do Estado Cancerínico (Varricchio, 2010), em nível ambulatorial verificado pela dosagem regular da Proteína C Reativa sérica. O gráfico gerado pelo acompanhamento deve ser correlacionado à constituição de cada paciente ao longo de um ano, como tempo mínimo, caso seja possível. Também relacionado ao miasma (padrão reacional de adoecimento de cada paciente), temperamento hipocrático, aos achados clínicos e laboratoriais pertinentes a cada caso e aos domínios de protocolo de qualidade de vida validado, configurando estudo de série de casos autorizado por Comitê de Ética Médica (Andrade et al., 2002 *In* Andrade et al., 2022).

Existem relatos empíricos de redução de marcadores de atividade tumoral como PSA, além de CEA e CA 125 (Varricchio, 2008). Porém a ênfase dos relatos dos que o utilizam é quanto à melhora da qualidade de vida, com o retorno da fome e do apetite, da sede, melhora do sono, incremento do tônus e da força muscular, estabilização do humor, do interesse pela vida, como se agisse qual um tônico remineralizante de ação sistêmica psiconeuroimunoendócrina (ou em outras palavras, um “fito-adaptógeno símile” - Wagner *et al.*, 1994 *In* Varricchio, 2008), em semelhança ao que foi preliminarmente verificado nestes ensaios, aqui revisitados.

Em pacientes vulneráveis, a aterosclerose se desenvolve por meio da influência de condições que traumatizam o endotélio, como envelhecimento, hipertensão arterial sistêmica, hipercolesterolemia, diabetes, tabagismo e a própria obesidade. Esses fatores danificam o endotélio e estimulam uma reação inflamatória/proliferativa na parede vascular. Tal reação aumenta a secreção de citocinas pró-inflamatórias primárias, como a interleucina (IL)-1 e o fator de necrose tumoral – alfa (TNF- $\alpha$  - Reilly *et al.*, 2007 *In* Gomes *et al.*, 2024).

No processo de diferenciação dos pré-adipócitos em adipócitos maduros, estes adquirem a capacidade de produção de centenas de proteínas: enzimas, citocinas, fatores de crescimento e hormônios envolvidos em diversos eventos metabólicos. Componentes envolvidos na adipogênese incluem a lipase lipoproteica, angiotensinogênio, adipina, adiponectina, IL-6, prostaglandinas, TNF-alfa e óxido nítrico. Essas moléculas possuem ação moduladora dos depósitos lipídicos e distribuição corporal de gordura (Reilly *et al.*, 2007 *In* Gomes *et al.*, 2024).

As adipocinas incluem: TNF-alfa, IL-6, leptina, inibidor do ativador de plasminogênio (PAI)-1, angiotensinogênio, resistina e proteína C-reativa (PCR). Algumas possuem ação protetora contra inflamação vascular e resistência insulínica, dentre as quais figuram a adiponectina e o óxido nítrico (Gomes *et al.*, 2010 *In* Gomes *et al.*, 2024).

A Proteína C-reativa (PCR) é uma proteína de fase aguda sintetizada pelo fígado e regulada pelos níveis circulantes de IL-6. Também a IL-1 e TNF-alfa podem induzir expressão de RNA mensageiro para produção da própria PCR. Recentemente, níveis elevados de PCR no plasma foram considerados como preditores independentes de doença arterial coronária. Enquanto níveis baixos de PCR foram correlacionados a melhores desfechos em Depressão Major. Níveis plasmáticos circulantes de PCR são elevados em obesos e relacionam-se diretamente à quantidade de gordura corpórea, resistência insulínica, síndrome metabólica e diabetes melito (Reilly *et al.*, 2007 *In* Gomes *et al.*, 2024).

A PCR não é um mero marcador de atividade inflamatória: participa diretamente no processo de aterogênese e modula a função endotelial. Também induz a expressão de várias moléculas (ICAM-

1, VCAM-1, MCP-1 e selectinas). Atua como regulador da produção de óxido nítrico no endotélio e coordena a produção e secreção de várias citocinas, aumentando a atividade próinflamatória de diversas adipocinas que têm importante papel nesse processo, principalmente na disfunção endotelial. Portanto, diversas são as possíveis implicações terapêuticas de se combater a resistência à leptina, uma vez que esta condição parece estar associada a vários fatores de risco para doença vascular. A modulação de citocinas ocorre perante o uso de extratos fito-adaptógenos-símiles (Serrano Jr. et al., 2010 *In* Gomes et al., 2024).

A quantidade de sintomas em sistemas distintos e em ordem temporal distinta, devido ao progressivo acometimento das respostas de defesa, sugere a participação de mecanismo inflamatório crônico com participação endotelial, via mecanismos locais e sinalizações de membrana celular para a progressão de doenças, como por exemplo, o câncer e doenças psíquicas (Koivunen, 2005). A partir da anamnese e exame clínico, foi verificado que 36% dos pacientes haviam desenvolvido a Síndrome do Estado Cancerínico (Quadro 1) em média três anos antes da eclosão da neoplasia maligna. E em três anos muita coisa poderá ser feita para mitigar esta progressão da doença (Varricchio, 2008).

Quanto à Hipertensão Arterial Sistêmica e Câncer, a literatura mostra mais os efeitos dos quimioterápicos e da radioterapia sobre o paciente com Câncer (Souza et al., 2014). Neste sentido, os prováveis mecanismos da HAS instalada e de difícil controle no Estado Cancerínico, a partir destes ensaios preliminares aqui descritos puderam ser hipotetizados perante a Lei da Semelhança e explicados perante os conceitos de bioquímica metabólica. Torna-se, assim, possível investigar-se tais mecanismos da Hipertensão Arterial Sistêmica recorrente e de difícil controle clínico nestes pacientes.

A redução ou má qualidade da fase 3 do sono cursa com o incremento do cortisol. O hipercortisolismo está associado à inflamação sistêmica e às doenças associadas à neuroinflamação pelo acúmulo de substâncias tóxicas que não são retiradas pelo sistema glinfático durante o sono, podendo cursar com enxaqueca, diminuição do limiar da dor, déficit cognitivo e até mesmo desencadear doenças neuro-degenerativas, com predição de instalação de dor crônica em média em 7 anos e de fibromialgia em 11 anos (Irwin, 2019; Yi et al., 2022; Antonio Fagnani Filho, 2024 *In* II Encontro Alpha de Homeopatia).

No Tratado de Doenças Crônicas, há cerca de duzentos anos, já foram citadas formas reacionais relacionadas às condições ambientais: sociais, familiares, afetivas, climáticas, higiênicas, alimentares, mantendo a recorrência dos adoecimentos. Neste sentido, com um olhar para além da visão prescritiva e medicalizante, foi desenvolvido amplo trabalho em atenção primária à saúde (Varricchio, 2023; Malfacini et al., 2024).

Recentemente, o próprio quadro clínico revelado durante o período pandêmico por Covid19 foi metodologicamente investigado por pesquisador da Universidade de São Paulo, através do método da similitude homeopática, sendo identificadas várias medicações em acordo com a gravidade dos sintomas, e então elegido medicamento que cobriu a síndrome clínica do gênio epidêmico, focando-se em prevenção (Teixeira, 2024).

## 6 CONCLUSÃO

Os resultados observados indicaram um mecanismo diferente de ação para SUD 30CH de TM de *E. tirucalli* de Seropédica, cujas evidências sugerem que ela se mostrou capaz de evitar estresse oxidativo intenso no grupo de camundongos desafiados em relação aos grupos-controle.

O processo de ultradiluição e sucussão através do método clássico hahnemanniano dos múltiplos frascos foi capaz de evocar respostas secundárias diferentes das respostas primárias descritas em literatura para o extrato etanólico total. Obteve ainda resultados diferentes de atividades biológicas *in vitro* e *in vivo* na potência 30CH quando comparado à literatura de SUD 30CH obtida a partir da trituração do látex.

Esta poderá ser uma análise promissora para a investigações de novos efeitos biológicos, como o regulador de sono e da HAS. Muito importante em um mundo com um bilhão de pessoas com transtorno crônico de sono e suas repercussões orgânicas além da prevalência de cerca de 75% de HAS essencial, cuja etiologia é indefinida, ambos compatíveis com as descrições fisiopatológicas que instalam a Síndrome do Estado Cancerínico.

## LIMITAÇÕES

Análise laboratorial preliminar (ainda sem repetição), cuja avaliação levou à opção de se investigar diferentes potências deste preparo farmacotécnico visando unicamente ao aprofundamento do estudo do mecanismo de ação na HAS do Estado Cancerínico.

## CONTRIBUIÇÕES

Preparos a partir da trituração do látex foram ativos *in vitro* na potência SUD 30CH, sendo capazes de modular respostas enzimáticas pela via glicolítica. Preliminarmente, a SUD 30CH da TM não foi citotóxica para linhagem de câncer, não induziu hiperproliferação celular e nem reduziu o TNF $\alpha$  em linhagem celulares e em soro de camundongos suíços fêmeas saudáveis desafiadas em ensaio de toxicologia crônica, sugerindo um potencial efeito redutor do processo inflamatório e de lesão endotelial.



Portanto, para a mitigação/drenagem do Estado Cancerínico em pacientes sob uso de outros medicamentos homeopáticos oficiais da Farmacopéia Homeopática Brasileira e autorizados pela ANVISA, enquanto medicação complementar ética, sugere-se que TNF $\alpha$  e PCR séricos como biomarcadores para o acompanhamento desta ação biológica e farmacológica.

Quanto ao desenvolvimento de camundongos saudáveis que utilizaram *ad libitum* SUD 30CH do extrato etanólico total ao longo de dezoito semanas, evidenciou-se preliminarmente parâmetros de toxicidade aos lipídeos, com possível instalação de síndrome metabólica e Diabetes Mellitus.

O aspecto comportamental foi avaliado qualitativamente quanto ao humor – fácil manejo com ausência de medo associados ao aumento da atividade exploratória sugerindo estímulo do córtex cerebral. Digno de nota, observou-se sono profundo no grupo-teste, adotando a posição de enfileirados, o que nos leva a questionar a possibilidade de um efeito inserível na classificação de efeito patogenético desta SUD. As dosagens dos fatores de necrose tumoral alfa, hormônios tireoidianos, serotonina, hemoglobina glicosilada, cortisol, perfil lipídico e proteína C reativa deverão serem realizadas em pesquisa básica e toxicológica.

Para melhor compreensão do mecanismo de ação desta SUD, indicativa de ser “adaptogênica-símile” sugere-se investigar SUD 30CH obtida a partir de extrato aquoso total de *E. tirucalli* de Seropedica e controles, de *Euphorbium officinarum* e *Euphorbia resinifera*, conforme uso em Medicina dos Povos Tradicionais e Originários que os diluem em água, investigando-se em modelos específicos para avaliação de potencial redox e lesão endotelial para verificação e acompanhamento caso haja instalação de HAS.

## REFERÊNCIAS

ACADEMIA BRASILEIRA DE HOMEOPATIA CONTEMPORÂNEA/ABRAHCON. Disponível em: <https://www.abrahcon.com>

ANDRADE, E. M. de; VIEIRA I. F.; RAMOS DA SILVA, I. S.; BELLIZI, G. M.; WENDLING DA SILVA, A.V. & VARRICCHIO, M.C.B.N. *Revisitando o Potencial Terapêutico Complementar de Solução Diluída e Dinamizada em Pacientes com SIDA grau IV com Para-efeitos no SAE do Hospital São Francisco – Município do RJ (HESFA/UFRJ)*. INFO-SAPB – Revista de apoio ao Projeto SAPB-LIPAT. Volume 6 - n1 - Mai 2022. [https://sites.google.com/view/lipat/sapb-revista\\_info-sapb#h.w82a8ch0732f](https://sites.google.com/view/lipat/sapb-revista_info-sapb#h.w82a8ch0732f)

APOLINÁRIO, J.C.G., VARRICCHIO, M.C.B.N., CARILLO, R.JR. & PINTO, L.F. Abordagem fisiopatológica da constituição homeopática sulfúrica equilibrada no adulto. *Homeopatia Brasileira*, Rio de Janeiro, v.6, n.2, p. 93 - 97. 2000.

ASSOCIAÇÃO HOMEOPÁTICA BRASILEIRA. Manual de normas técnicas para farmácia homeopática: ampliação dos aspectos técnicos e práticos das preparações homeopáticas. 3.ed. Curitiba, 2003. 190p.

AQUINO, C. L., VARRICCHIO, M. C. B. N., MORENO, G., VEIGA, V. F., ZANCAN, P., SOLA-PENNA, M., KUSTER, R., HOLANDINO, C. Cytotoxicity And Biochemical Alterations Induced By *Euphorbia tirucalli* Lineu In Tumoral And Non-Tumoral Cell Lines. RESUMO IN: 6th International Congress of Pharmaceutical Sciences (CIFARP): Innovatives strategies for the development of drugs, medicines, diagnostics and therapeutics. SP: setembro 2007.

BARBOSA, K. B. F.; COSTA, N. M. B.; ALFENAS, R. DE C. G.; PAULA, S. O. DE; MINIM, V. P. R.; BRESSAN, J. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *Rev. Nutr.* v.23 n.4. Campinas July/Aug. 2010. <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-52732010000400013>

BELLAVITE, P. & SIGNORINI, R. The similia principle: from cellular models to regulation of homeostasis. *British Homoeopathic Journal*, v.86, p. 73-85, abril, 1997.

BETANCUR-GALVIS, L.A.; MORALES, G. E; FORERO, J. E; ROLDAN, J. Cytotoxic and antiviral activities of Colombian medicinal plant extracts of the *Euphorbia* genus. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*; RJ, 97(4): 541 – 6, jun, 2002.

BETANCUR-GALVIS, L.; PALOMARES, E.; MARCO, J.A.; ESTORNELL, E. Tigliane diterpenes from the latex of *Euphorbia obtusifolia* with inhibitory activity on the mammalian mitochondrial respiratory chain. *Journal of Ethnopharmacology*, USA, 85 (2-3): 279 – 282, Apr. 2003.

BOSCH, C. A. van den. 2004. Is endemic Burkitt's lymphoma an alliance between three infections and a tumor promoter? *The Lancet Oncology* 5: 738 – 746.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. RES – RDC nº 48, de 16 de março de 2004. Arquivo disponível em: [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. FARMACOPÉIA HOMEOPÁTICA BRASILEIRA. 2011, 3ª Edição, 364f., p. 28. Disponível em: [anvisa.gov.br](https://bibliotecadigital.anvisa.gov.br/handle/anvisa) Link at: <https://bibliotecadigital.anvisa.gov.br/handle/anvisa>

CRUZ FILHO, F.C.; FREIRE SOUZA SILVA, F.; BELLIZZI, G. M.; RAMOS DA SILVA, I. DE S.; GASPAR, S.A.; GORINI, C.G.; PYRRHO, A. DOS S. & VARRICCHIO, M.C.B.N. Bioproduto com Potencial Digestor Plástico. O Ensino de Ética Ambiental pelo PROJETO SAPB-LIPAT/UFRJ & UNIFASE-FMP. *E-book Interdisciplinarity and Innovation in Scientific Research*. ISBN nº 978-65-84976-74-0. São José dos Pinhais: PR. Seven Publicações Ltda. Novembro 2023.

DATTA, R.; YOSHINAGA, K.; KANEKI, M.; PANDEY, P.; KUFE, D. Phorbol Ester- induced Generation of Reactive Oxygen Species Is Protein Kinase C- dependent and Required for SAPK Activation. *The Journal of Biological Chemistry, USA*, 275: 41000-41003, 1999.

DRÖGE, W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiology Review of American Physiological Society, Germany*, 82: 47 – 96, 2002.

EVANS, F.J. SOPER, C. J. The tiglane, daphnane and ingenane diterpenes, their chemistry, distribution and biological activities. A review. *The Journal of Natural Products*, 41: 1- 6. 1978.

FARMACOPÉIA HOMEOPÁTICA BRASILEIRA. Segunda Edição, Parte I, Métodos Gerais, Atheneu Editora São Paulo LTDA, 1997.

FREIRE, M.; TEODORO, R.B.; OLIVEIRA, L.B.; CUNHA, S.F.C.; FERREIRA, B.P.; BORGES, M. DE F. Concomitância de fibromialgia em pacientes portadores de hipotireoidismo e de alterações tireoideanas em pacientes com fibromialgia. *Rev. Bras. Reumatol.* 46 (1) • Fev 2006 • <https://doi.org/10.1590/S0482-50042006000100004>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/XKkF7hxSRhrSYQ5ZN6qLXXv/>

FURSTENBERGER, G.; HECKER, E. 1986. On the active principles of the Euphorbiaceae, XII. Highly unsaturated irritant diterpene esters from *Euphorbia tirucalli* originating from Madagascar. *Journal of Natural Products*, 49 (3): 386 – 397.

GOMES, N. B. N. de. O uso do Avelós (*Euphorbia tirucalli*) dinamizado e outros medicamentos homeopáticos na terapêutica de neoplasias em medicina veterinária. 2002. 30f. Trabalho de conclusão de curso (Especialização) - Homeopatia Veterinária, Instituto Hahnemanniano do Brasil, UNI - RIO, Rio de Janeiro.

GOMES, F., TELO, D.F., SOUZA, H.P., NICOLAU, J.C., HALPERN, A., SERRANO JR., C.V. Obesidade e Doença Arterial Coronariana: Papel da Inflamação Vascular. *Arq Bras Cardiol* 2010; 94(2) : 273-279.

GOMES et al. Análise Toxicológica e Fisiopatologia do Estado Cancerínico Atenção à Promoção da Saúde. INFO\_SAPB - Support Magazine of SAPB-LIPAT Project. V.8 - n1 - Mai 2024. Link at: [https://sites.google.com/view/lipat/sapb-revista\\_info-sapb?authuser=0#h.u7zg2olemi1f](https://sites.google.com/view/lipat/sapb-revista_info-sapb?authuser=0#h.u7zg2olemi1f)

GREIF, S. & TRÉZ, T. Experimentação Animal. Sociedade Educacional Fala Bicho. RJ, 2000. 200 p.

GRELLE, L.C.E.; CAMACHO, L.A.B. Homeopathic Treatment of Subclinical Hypothyroidism—A Series of 19 Cases. Homeopathy © 2021. The Faculty of Homeopathy. Supplementary material. Supplementary file 1. HOM-CASE (adapted). ISSN 1475-4916. DOI <https://doi.org/10.1055/s-0041-1734028>. Available at: <https://www.thieme-connect.de/preview/10.1055-s-00034926/EFfirst/supmat/10-1055-s-0041-1734028-s2100011.pdf>

HAHNEMANN S. Organon da arte de curar. 6ª ed. Tradução de Edméa Marturano Villela e Izaio Carneiro Soares. Ribeirão Preto: Museu de Homeopatia Abrahão Brickmann; 1995.

HASLAM, D.W.; JAMES, W.P. Obesity. Lancet. 2005; 366: 1197-209.

HENGARTNER, M.O. The biochemistry of apoptosis. Nature, 407: 770 – 776, 2000.

IRWIN, Michael R. Sleep and inflammation: partners in sickness and in health. Nature Reviews Immunology. V. 2, N. 1, p. 17 – 29. 2019.

II ENCONTRO ALPHA DE HOMEOPATIA. Recursos Multimídia. BVS. <https://homeopatia.bvs.br/2024/08/01/ii-encontro-alpha-de-homeopatia-homeopatia-para-o-que-der-e-vier-27-de-julho-de-2024/>

KHUDA-BUKHSH, A. R. Towards understanding molecular mechanisms of action of homeopathic drugs: An Overview. Molecular and Cellular Biochemistry, 253(1-2): 339-345. Department of Zoology, University of Kalyani, Kalyani-741235, W.B., India, 2003.

KIERSZENBAUM, A. Histologia e Biologia Celular. Guanabara Koogan, RJ, 2004.

KOIVUNEN, J.; AALTONEN, V. & PELTONEN, J. Protein kinase C family in cancer progression. Cancer Letters, xx: 1 – 10, 2005.

KUMAR, A.; PALFREY, H.A.; PATHAK, R.; KADOWITZ, P.J.; GETTYS, T.W.; MURTHY, S.N..The metabolism and significance of homocysteine in nutrition and health. Nutrition & Metabolism, 2017. Pg 1 – 12. (PDF) *The metabolism and significance of homocysteine in nutrition and health*. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/322016584The\\_metabolism\\_and\\_significance\\_of\\_homocysteine\\_in\\_nutrition\\_and\\_health](https://www.researchgate.net/publication/322016584The_metabolism_and_significance_of_homocysteine_in_nutrition_and_health).

KUSTER, R.M.; VARRICCHIO, M.C.B.N.; VARRICCHIO, M.T. & AMARAL, A C.C.. Efeito de SUD 30CH de *Euphorbia tirucalli* sobre o estresse oxidativo vegetal de *Phyllanthus amarus*. VIII Apresentação oral, SINAPIH, RJ: 2002.

LEMASTERS, J.J. NIEMINEN, A-L.; QIAN, T.; TROST, L.C.; ELMORE, S.P.; NISHIMURA, Y.; CROWE, R.A.; CASCIO, W.E.; BRADHAM, C.A.; BRENNER, D.A.; HERMAN, B. The mitochondrial permeability transition in cell death: a common mechanism in necrosis, apoptosis and autophagy. Biochimica et Biophysica Acta. USA, 1366: 177 – 196, 1998.

LIN, C. C.; CHENG, H.Y.; YANG, C.M.; LIN, T.C. Antioxidant and Antiviral activities of *Euphorbia thymifolia*. Journal of Biomedicine Science, USA, 9 (6): 656 – 64, Nov-Dec, 2002.

LIN, S.; YEH, C.H.; YANG, L.M.; LIU, P.C. & HSU, F.L. Phenolic compounds from Formosan

*Euphorbia tirucalli*. Journal of the Chinese Chemical Society. China, 48: 105 – 108, 2006.

MALFACINI, SOLANGE DA S.; MACHADO, C.A.F./DOETHYRÓ-TUKANO; DE ALMEIDA, D. DA S./YEPARIÓ-TUKANO; DE SOUZA, J.M./OTOMORINHORI'Õ – XAVANTE; CAVALCANTI, L.C.; MADEIRA, V.; TAVARES DA SILVA, F.; XIMENES LINS, R.; BENTES LOPES, J.; VARRICCHIO, M.C.B.N.; PYRRHO, A. DOS S.; DA SILVA, J.; DE FREITAS, F. J.; BOLOGNANI, F. DE A.  
Atenção Primária à Saúde voltada à mitigação do Estado Cancerínico em serviço de saúde: Serviço de Homeopatia do Hospital Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro/Brasil. SEIVA. Revista de Apoio ao Projeto SAPB-LIPAT/FF/UFRJ. Volume 8-1 - Mai-2024. Disponível em: [https://sites.google.com/view/lipat/sapb-revista\\_seiva#h.w1thl6hmxrfk](https://sites.google.com/view/lipat/sapb-revista_seiva#h.w1thl6hmxrfk)

MARKHAM, K. R., TERNAL, B. & MABRY, T. J. Carbon- 13 NMR studies of flavonoids naturally occurring flavonoid glycosides and their acetylated derivatives. Tetrahedron, 34: 1389-1397, 1978.

MWINE, J. T. & VAN DAMME, P. Why do Euphorbiaceae tick as medicinal plants? A review of Euphorbiaceae family and its medicinal features. Journal of Medicinal Plants Research. Vol. 5(5), pp. 652-662, 4 March, 2011. Available online at <http://www.academicjournals.org/JMPR>. ISSN 1996-0875 ©2011 Academic Journals.

NAGAMATSU et al. 2024 Etnomedicina, Medicina Tradicional, Homeopatia e Saúde Mental: Potencial Adaptogênico-Símile e Drenador de diluições de *Euphorbia tirucalli*? INFO SAPB - Support Magazine of SAPB-LIPAT Project. V.8 - n1 - Mai 2024. Link at: [https://sites.google.com/view/lipat/sapb-revista\\_info-sapb?authuser=0#h.u7zg2olemi1f](https://sites.google.com/view/lipat/sapb-revista_info-sapb?authuser=0#h.u7zg2olemi1f)

NEIVA, L. 1968. A cura do Câncer pelo Aveloz. Arte Nova S.A, 54p.

NELSON, D.L. & COX, M.M. Lehninger – Princípios de Bioquímica. Trad: Arnaldo Simões & Wilson Lodi. Sarvier Editora de Livros Médicos Ltda. SP, 2002. 1237 p.

PANOSSIAN, A.; WIKMAN, G. ; WAGNER, 1999. H. Plant adaptogens III. \*Earlier and more recent aspects and concepts on their mode of action. Phytomedicine, 6 (4), 287 – 300.

PUSTIGLIONE, M. & CARILLO, R. Jr. *Organon da Arte de Curar de Samuel Hahnemann – versão sistematizada e comentada*. São Paulo: Homeopatia Hoje. 1994.

REILLY MP, ROHATGI A, MCMAHON K, WOLFE ML, PINTO SC, RHODES T, et al. Plasma cytokines, metabolic syndrome, and atherosclerosis in humans. J Invest Med. 2007; 55: 26-35.

SALAH-ZAYED, S. M. A. D., FARGHALY, M., TAHA, H., GOTTA, H., HECKER, E. Dietary cancer risk conditional cancerogens in produce of livestock fed on species of spurge (*Euphorbiaceae*). I. Skin irritant and tumour-promoting ingenane-type diterpene esters in *E. peplus*, one of several herbaceous *Euphorbia* species contaminating fodder of livestock. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, USA, v. 124, p.131 – 140, 1998.

SANTA CLARA JUNIOR, PAULO A. Efeitos imunomoduladores do extrato de *Euphorbia tirucalli*./ Paulo Antônio Santa Clara Junior. Rio de Janeiro, UNIRIO, Instituto Biomédico, 2007. IX, 38p. Monografia. Orientação da Drª Morgana Teixeira Lima Castelo Branco e co-orientação da Drª Rosa Maria Tavares Haido. - Bacharel em Ciências Biológicas - Modalidade Médica – UNIRIO.



SANTOS, V.R. Custos de doenças crônicas não transmissíveis para o sistema único de saúde: revisão narrativa da literatura. Repositorio.ufpb.br. 2022. ufpb.br

SERRANO CV JR, SOUZA JA, HEINISCH RH. A agressão vascular no desencadeamento das síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis. In: Nicolau JC, Marin JA. (eds.). Síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis. São Paulo: Atheneu; 2001. p. 25-36.

SOUZA *et al.* Hipertensão Arterial no Paciente com Câncer. Arq Bras Cardiol. Pg 1 a 7. 2014.

TEIXEIRA, M.Z. Estudo das Rubricas Repertoriais em Homeopatia. SP: Robe Editorial. 1995. 323p.

TEIXEIRA, M.Z. Tratamiento Homeopático y Prevención de la Covid-19: Protocolo de Investigación Clínica para Evaluar la Eficacia y la Seguridad de la Medicina del Genio Epidémico. LA HOMEOPATÍA DE MÉXICO. Volumen 93, número 737, abril - junio 2024, p. 20-52.

TRINDADE, M. J. DE S. & LAMEIRA, O. A. Espécies úteis da família Euphorbiaceae no Brasil. Artigo de Revisão Revista da EMBRAPA. 2014. <https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/130967/1/LameiraArtigo2014.pdf>

TUFIK, Sergio et al. Obstructive sleep apnea syndrome in the São Paulo epidemiologic sleep study. Sleep medicine. V.11, n.5. p. 441-446. 2010.

VANNIER, L. *La Doctrine De L'Homeopathie Française*. PARIS: G.DOIN & CIA. EDITEURS, 1931. 104 p.

VARRICCHIO, M.C.B.N. “*Euphorbia tirucalli* L.: Metabólitos Especiais, Biotecnologia, Toxicologia, Atividades Antitumoral e Adaptógena.” Tese de Doutorado sob a orientação de Ricardo Machado Kuster, Morgana Teixeira Lima Castelo Branco, Carla Holandino Quaresma, 2005/2008. Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia Vegetal da Universidade Federal do Rio de Janeiro, outubro de 2008.

VARRICCHIO, M.C.B.N.; SILVA, S. DA; GOMES, N.B.N.; KUSTER, R.M.; LAGE, C.L.S. O uso de *Euphorbia tirucalli* (Aveloz) em Medicina Tradicional e as evidências científicas. BIOFAR – Revista de Biologia e Farmácia da UEPB. ISSN 1983-4209 - Volume 03 – Numero 01 – 2008a. Disponível em Sítio do Projeto Saúde Ambiental, Parasitologia, Bioética do Laboratório de Imunoparasitologia e Análises Toxicológicas, DAC, Faculdade de Farmácia. UFRJ. Link: <https://drive.google.com/file/d/1AUldB4UEcovSxwvcUg4NlKi4E3DkoNA5/view>

VARRICCHIO, M.C.B.N . et al. Chronic toxicological effects of high diluted solutions of Aveloz (*Euphorbia tirucalli* L.) on healthy mice: a preliminary study. *International Journal of High Dilution Research*, v.7, issue 25, p.174-178, December 2008 ©2008 GIRI.

VARRICCHIO, M.C.B.N. I HOMEOPATIA: Potencial Biotecnológico do Efeito Adaptógeno-símile à Prevenção Secundária e à Pesquisa em Desordens Metabólicas e em Mecanismos de Defesa do Hospedeiro. *eBook*. 2010. 59f. RJ: Edição do Autor. ISSN: 978-85-910453-0-3. Disponível em: <https://sites.google.com/view/lipat/sapb-livros?authuser=0#h.ls3474liobf4>

VARRICCHIO, Marcia Cristina Braga Nunes. Indigenous and gypsy leaders in urban territories, demands for care and psychosocial attention in times of pandemic: challenges, possibilities and



expectations. 2023. Dissertation (Master's in Psychosocial Care) - Institute of Psychiatry, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

VENTURA, M.M. O Estudo de Caso como Modalidade de Pesquisa. Rev SOCERJ. 2007; 20(5):383-386. Disponível em: [http://sociedades.cardiol.br/socerj/revista/2007\\_05/a2007\\_v20\\_n05\\_art10.pdf](http://sociedades.cardiol.br/socerj/revista/2007_05/a2007_v20_n05_art10.pdf). Acesso em 12/03/2020.

WADA, R.; SUTO, Y.; KANAI, M; SHIBASAKI, M. Dramatic Switching of Protein Kinase C Agonist/Antagonist Activity by Modifying the 12-ester side chain of Phorbol Esters. Journal of American Chemical Society, USA, 124: 10658–10659, 2002.

WHELAN, L. C. & RYAN, M. F. Ethanolic extracts of *Euphorbia* and other ethnobotanical species as inhibitors of human tumour cell growth. Phytomedicine, USA, 10 (1):53 –8, Jan, 2003.

WOLFENSOHN, S. & LLOYD, M. Handbook of Laboratory Animal Management and Welfare. Oxford University Press, 1994.

YI, TING; GAO, PING; ZHU, TIANMIN; YIN, HALYAN; JIN, SHUOGUO. Glymphatic System Dysfunction: A Novel Mediator of Sleep Disorders and Headaches. Frontiers in Neurology. May 2022. V. 13. Article 885020.