

Efeito da fração não-oleosa do *Ricinus communis* na biodistribuição com Tecnécio-99m em camundongos

MOUSINHO, K.C.¹; MATOS-ROCHA, T.J.²; PEREIRA, E.A.C.³; CORREIA, M.B.L.³; SIMEY, S.L.P.³; SOUZA, I. A.⁴; CARVALHO, A. A.⁵; CATANHO, M.T.J. A.³

¹ Centro Universitário CESMAC, Rua Cônego Machado, 918, Farol, Maceió, AL. CEP: 57051-160; ² Programa de Pós-graduação em Inovação Terapêutica da Universidade Federal de Pernambuco/ UFPE; ³ Departamento de Biofísica e Radiobiologia, Universidade Federal de Pernambuco/ UFPE; ⁴ Departamento de Antibióticos, Universidade Federal de Pernambuco/ UFPE; ⁵ Departamento de Farmácia, Universidade Federal de Sergipe/ UFS. *Autor para correspondência: kristianamousinho@gmail.com

RESUMO: *Ricinus communis* é uma planta pertence à família Euforbiaceae. A partir de seus frutos é extraído o óleo de rícino e outra fração altamente tóxica (fração não-oleosa). Neste estudo, foi avaliado o efeito da fração não oleosa de *R. communis* (FNORC) na biodistribuição do Tc-99m em camundongos saudáveis e em animais transplantados com Sarcoma-180 (S180). Para avaliação da biodistribuição do Tc-99m, o percentual de atividade radioativa total injetada (ATI%) foi mensurada utilizando um contador gama. Os resultados mostraram que, em animais saudáveis, houve aumento da captação do Tc-99m após o tratamento com FNORC pelos rins, cérebro e estômago. Apenas houve diminuição da absorção deste radioisótopo nos músculos. Em animais com tumor, houve redução significativa da captação do Tc-99m no coração, pulmões e tumor, e foi observado o aumento da captação apenas nos rins. Foi observada também a diminuição da concentração das proteínas plasmáticas totais em animais com tumor após tratamento com FNORC e atividade antitumoral significativa. Diante desses dados, conclui-se que fração não oleosa de *R. communis* possui atividade antitumoral significativa, porém altera a biodistribuição do Tc-99m, fato este que pode resultar em falhas nos processos de diagnóstico por imagem que utilizem este radioisótopo como marcador.

Palavras-chave: *Ricinus communis*, Tecnécio-99m, Biodistribuição, Proteínas totais, Atividade antitumoral.

ABSTRACT: **Effect of non-oily fraction of *Ricinus communis* on the bio distribution with Technetium-99m in mice.** *Ricinus communis* is a plant belonging to the Euforbiaceae family. From its fruits, it is extracted the castor oil and another highly toxic fraction (non-oily fraction). In this study, we evaluated the effect of the non-oily fraction of *R. communis* (NOFRC) on the bio distribution of Tc-99m in healthy mice and in animals transplanted with Sarcoma-180 (S180). To evaluate the bio distribution of the Tc-99m, the percentage of the total injected radioactivity (% TIR) was measured through a gamma counter. There was an increase in the capitation of Tc-99m after the treatment with NOFRC in the kidneys, brain, and stomach of healthy animals. A decrease in the reception of this radionuclide was only found in the muscles. In animals with tumour, there was a significant reduction in the uptake of Tc-99m in the heart, lungs and tumour. An increase in the capitation was only observed in the kidneys. It was also observed a reduction in the total plasma protein concentration in animals with tumours after the treatment with NOFRC, besides significant antitumor activity. We concluded that there is antitumor activity in the NOFRC, but that it alters the biodistribution of Tc-99m, a fact which may result in failures in the diagnostic imaging process using this radioisotope as a marker.

Keywords: *Ricinus communis*, Technetium-99m, Biodistribution, Total Protein, antitumor activity.

INTRODUÇÃO

Os radiofármacos são compostos sem ação farmacológica, que têm na sua composição um radionuclídeo e são utilizados na Medicina Nuclear para diagnóstico e terapia de várias doenças (Oliveira et al., 2000). Estes são utilizados em quantidades traços (traçadores radioativos) com a finalidade de diagnosticar patologias e disfunções do organismo. Em menor extensão, são aplicados na terapia de doenças, particularmente no tratamento de tumores radiosensíveis (Murphy, 2003). Cerca de 95% dos procedimentos realizados na rotina clínica de um serviço de medicina nuclear faz o uso de radiofármacos com finalidade diagnóstica, sendo 80% dos radiofármacos marcados com Tecnécio meta estável (Murphy, 2003; Oliveira et al., 2000).

O Tecnécio-99m (Tc-99m) é utilizado na medicina nuclear para procedimentos de diagnóstico com imagem funcional de diferentes órgãos e estudos experimentais na dependência de sua biodistribuição (Hwang et al., 2002; Holanda, 2005; Pujatti et al., 2005). O Tc-99m possui características físicas aceitáveis, como meia-vida de 6 horas, emissão de fóton gama de 140 keV, impacto ambiental desprezível e baixa exposição da radiação para o paciente (Govindan et al., 1996; Dantas et al., 2005; Oliveira et al., 2000; Souza et al., 2005; Valença et al., 2005). Entretanto, vários fatores podem interferir na marcação e biodistribuição dos radionuclídeo, e dentre eles estão os produtos naturais (Braga et al., 2000; Bernardo-Filho et al., 2005; Dantas et al., 2005).

Ricinus communis L. (Euphorbiaceae) é uma planta tropical, conhecida popularmente como mamona, distribuída amplamente em todo o mundo (Wafa et al., 2014; Assis Junior et al., 2011). É originária da antiga Abissínia, hoje Etiópia, com hábito arbustivo, contendo diversas colorações de caule e folhas e frutos tipo racemos (cachos) (Taur et al., 2011). *R. Communis* é largamente cultivada na região semiárida do nordeste do Brasil principalmente para a produção de óleo não-comestível usado na fabricação de biodiesel (Pandey, 2013; Assis Junior et al., 2011; Taur et al., 2011; César & Batalha 2010). Porém, essa espécie também é utilizada largamente na medicina tradicional, principalmente na Índia, para o tratamento de inflamação, doenças hepáticas (Taur, et al., 2011), como contraceptivo (Nath et al., 2013) e como laxante (Feijão, 1963; Corrêa, 1984; Souza et al., 1994; Olsnes & Kozlov 2001; Olsnes, 2004). Estudos realizados em diversos laboratórios demonstram a atividade hepatoprotetora (Yanfg et al., 1987; Visen et al., 1992), anti-inflamatória (Ilavarasan et al., 2005), antidiabética (Poonam et al., 2008; Shokeen, 2008), laxante (Capasso et al., 1994), antifertilidade e contraceptiva (Nath

et al., 2013; Sandhyakumary et al., 2003); larvicida (Wafa et al., 2014), diurética (Nath et al., 2011), antitumoral (Souza et al., 1994), anti-bacteriana (Khan et al., 1978), inseticida (Sharma et al., 1990), e antioxidante (Wafa et al., 2014; Ilavarasan et al., 2005) desta espécie.

Em experimentos realizados por Mousinho et al. (2008) foi encontrado que o extrato bruto da *R. communis* é capaz de alterar a captação *in vitro* do Tc-99m por hemácias, o que gera a proposição de que esta espécie pode interferir na biodistribuição e marcação do Tc-99m no organismo. Porém, apesar deste achado, não existem relatos na literatura de possível interação entre esta espécie e a biodistribuição do Tc-99m. Diante disto, foi avaliado o efeito da fração não oleosa do *R. communis* L. (FNORC) na biodistribuição do Tc-99m em camundongos normais e em animais com tumor, bem como seu possível efeito antitumoral.

MATERIAL E MÉTODO

Animais: Foi utilizado um total de 40 camundongos *Swiss (mus musculus)* (machos, 25-30 g), provenientes do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães (Fiocruz/PE), Brasil. Os animais foram alojados em gaiolas com livre acesso a água e comida. Todos os animais foram mantidos sob um ciclo claro-escuro 12 h: 12h (luzes acesas às 06:00). Os animais foram tratados de acordo com os princípios éticos da experimentação animal de SBCAL (Sociedade Brasileira de Ciências de Animais de Laboratório), Brasil. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Uso de Animais da Universidade Federal de Pernambuco (n° 011553/2005).

Material vegetal: *R. communis* L. foi coletada em uma plantação localizada em Paulista, Pernambuco, Brasil, em 2005 e identificado pela Dra. Marlene Barbosa. Um espécime (No. 52116) foi depositado no Herbário Geraldo Mariz do Departamento de Biologia da Universidade Federal de Pernambuco.

Preparação da fração não oleosa: As sementes da *R. communis* L. (500g) foram trituradas e extraídas com solução hidroalcoólica 8:2 (v/v) por 2 dias. O extrato foi parcialmente evaporado utilizando um evaporador rotativo, até à formação de um material sólido. Posteriormente o material foi filtrado sob vácuo e nele foi adicionado acetona (300 mL), para retirada do óleo de ricino. O extrato foi evaporado utilizando um evaporador rotativo, até à formação da fração não oleosa da *R. communis* (200 mg).

Obtenção do tecnécio-99m (TC-99M): O Tc-99m foi obtido, no momento de sua utilização na forma de pertecnetato de sódio pelo gerador de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco.

Ensaio de biodistribuição

Camundongos normais: Neste estudo foram utilizados 20 camundongos divididos em quatro grupos: grupo controle (solução salina 0,9% i.p., diariamente) e três grupos tratados com a fração não oleosa de *R. communis* L. (FNORC) (0,1, 0,3 e 1,0 mg/kg, i.p., diariamente). Os animais foram tratados durante 7 dias consecutivos. No 8º dia foi administrado em todos os animais o pertecnetato de sódio e cloreto estano (Tc-99m -0,1 mL, i.p.) com atividade radioativa inicial de 100 μCi (37×10^5 Bq). Após 20 minutos da administração do Tc-99m, os animais foram sacrificados e retirados os seguintes órgãos: coração, pulmão, pâncreas, estômago, fígado, intestino grosso e delgado, rins, músculo, osso e cérebro. Uma amostra de sangue foi retirada dos animais por punção cardíaca sem o uso de anticoagulante. O percentual de atividade radioativa total injetada (%ATI) foi mensurada utilizando contador gama (modelo DPC - Gamby CR. Série: 95-3/1122). O experimento foi realizado em triplicata.

Camundongos portadores de tumor: Os ensaios de atividade antitumoral foram realizados de acordo com a metodologia descrita por Stock (1965); Funayama & Kumaiyama (1993). Camundongos com tumor do tipo Sarcoma180 (S180) foram sacrificados, os tumores foram removidos e fragmentados em solução de Ringer-Lactato contendo antibiótico (80 mg/mL de Gentamicina). Fragmento tumoral com cerca de 3 mm de diâmetro foi transplantado em quinze camundongos machos *Swiss (mus musculus)* via subcutânea, na região axilar, segundo a técnica descrita por Stock (1965); Funayama & Kumaiyama (1993).

Estudo da atividade antitumoral da FNORC e biodistribuição do tecnécio-99m em camundongos portadores de tumor: Após 48 horas do implante tumoral os camundongos foram divididos em três grupos de cinco animais: grupo controle (solução salina 0,9%, i.p.) e dois grupos tratados com FNORC (1,0 e 3,0 mg/kg, i.p., diariamente). Os animais foram tratados durante 7 dias consecutivos. No 8º dia foi administrado em todos os animais o Tc-99m (0,1 mL, i.p.) com atividade radioativa inicial de 100 μCi (37×10^5 Bq). Após 20 minutos da administração do tecnécio-99m, os animais foram sacrificados e deles foram retirados os seguintes órgãos: coração, pulmões, rins,

músculo e tumor. Amostras de sangue foram obtidas por punção cardíaca para análise de proteínas totais. Foi realizada a contagem do percentual de atividade radioativa total injetada (%ATI) utilizando o contador gama (modelo DPC-Gamby CR. Série: 95-3/1122). O experimento foi realizado em triplicata. O índice de inibição tumoral foi calculado através da fórmula de Machon et al. (1981):

$$\text{TWI}\% = \frac{\text{C}-\text{T} \times 100}{\text{C}}$$

Considerando-se:

TWI%= % de inibição tumoral

C= Média dos pesos dos tumores dos animais do grupo controle

T= Média dos pesos dos tumores dos animais do grupo teste.

Análise das proteínas totais: Após a formação completa do coágulo dos sangues coletados dos animais com tumor, o soro foi retirado para quantificação das proteínas totais. A quantidade de proteínas totais foi mensurada utilizando a técnica do biureto, utilizando o kit da Katal® seguindo as instruções do fornecedor. A absorbância foi lida em 545 nm utilizando espectrofotômetro digital (*Instrutherm*®) da Universidade Federal Rural de Pernambuco.

Análise estatística: Os dados foram apresentados como média \pm SEM. As diferenças entre os grupos experimentais foram comparadas pelo teste T-Student ($P \leq 0,05$), utilizando Microsoft Excel®.

RESULTADOS

Como pode ser observado na Tabela 1, houve um aumento significativo ($p \leq 0,05$) da captação (%ATI) do Tc-99m nos animais normais que foram tratados com FNORC nos seguintes órgãos: rins (0,1 e 1,0 mg/kg, i.p.), estômago (0,3 mg/kg, i.p.) e cérebro (1,0 mg/kg) ($p \leq 0,05$). Contudo, foi observado uma diminuição da %ATI no músculo dos animais tratados com FNORC (0,3 mg/kg, i.p.) ($p \leq 0,05$). Nos demais órgãos, não foram observadas alterações significativas ($p > 0,05$).

Quando analisado os efeitos da FNORC nos camundongos transplantados com o tumor Sarcoma-180 (Tabela 2), pode-se observar uma redução significativa ($p \leq 0,05$) do %ATI no coração, pulmão, tumor (1,0 mg/kg e 3,0 mg/kg, i.p.). Porém, foi observado aumento da captação do Tc-99m nos rins desses animais (1,0 mg/kg, i.p.). Também foi observado diminuição na concentração de proteínas totais destes animais em 34 % nos animais tratados com FNORC (1,0 e 3,0 mg/kg, i.p.), quando

TABELA 1. Efeito da Fração Não-Oleosa da *R. Communis* (FNORC) na biodistribuição do Tc-99m em camundongos *swiss* sadios. Os animais foram tratados durante 7 dias consecutivos com FNORC (0,1, 0,3 e 1,0 mg/kg, i.p., diariamente). No 8º dia foi administrado em todos os animais o pertecnetato de sódio e cloreto estano (Tc-99m - 0,1 mL, i.p.) com atividade radioativa inicial de 100 µCi (37×10^5 Bq). Após 20 minutos da administração do tecnécio-99m, os animais foram sacrificados e deles foram retirados os órgãos. Uma amostra de sangue foi retirada dos animais por punção cardíaca sem o uso de anticoagulante. O percentual de atividade radioativa total injetada (%ATI) foi mensurada utilizando contador gama (modelo DPC - Gambyt CR. Série: 95-3/1122). * = $p \leq 0,05$. n = 10.

Órgãos	Controle (salina 0,9%)	FNORC (0,1 mg/kg)	FNORC (0,3 mg/kg)	FNORC (1,0 mg/kg)
Coração	0,162 ± 0,048	0,186 ± 0,069	0,166 ± 0,015	0,160 ± 0,048
Pulmão	0,111 ± 0,072	0,072 ± 0,03	0,077 ± 0,065	0,150 ± 0,072
Pâncreas	0,727 ± 0,285	0,739 ± 0,366	0,896 ± 0,349	0,628 ± 0,285
Estômago	0,21 ± 0,268	0,344 ± 0,228	0,488 ± 0,204*	0,408 ± 0,268
Fígado	2,058 ± 1,183	1,631 ± 0,501	1,483 ± 1,077	2,138 ± 1,183
I. Grosso	0,215 ± 0,157	0,093 ± 0,095	0,196 ± 0,113	0,312 ± 0,157
I. Delgado	0,318 ± 0,209	0,183 ± 0,086	0,195 ± 0,057	0,316 ± 0,209
Rins	1,925 ± 0,964	1,301 ± 0,524*	1,604 ± 1,148	2,98 ± 0,964*
Músculo	0,465 ± 0,167	0,396 ± 0,05	0,263 ± 0,053*	0,621 ± 0,167
Ossos	0,025 ± 0,011	0,031 ± 0,018	0,028 ± 0,027	0,021 ± 0,011
Cérebro	0,014 ± 0,011	0,019 ± 0,009	0,018 ± 0,008	0,03 ± 0,011*

Valores em: %ATI (média ± DP)

TABELA 2. Efeito da Fração Não-Oleosa da *R. Communis* (FNORC) na biodistribuição do Tc-99m em camundongos transplantados com tumor Sarcoma - 180. Fragmentos de 3 mm de tumor foram inoculados na região axilar dos animais e após 7 dias de tratamento com FNORC (0,3 e 1,0 mg/kg, i.p., diariamente) foi administrado, em todos os animais, o pertecnetato de sódio e cloreto estano (Tc-99m - 0,1 mL, i.p.) com atividade radioativa inicial de 100 µCi (37×10^5 Bq). Após 20 minutos da administração do tecnécio-99m, os animais foram sacrificados e tiveram seus órgãos retirados. Uma amostra de sangue foi retirada dos animais por punção cardíaca sem o uso de anticoagulante. O percentual de atividade radioativa total injetada (%ATI) foi mensurada utilizando contador gama (modelo DPC - Gambyt CR. Série: 95-3/1122). * = $p \leq 0,05$. n=10.

Órgãos	Controle (salina 0,9%)	FNORC (0,3 mg/kg)	FNORC (1,0 mg/kg)
Coração	0,677 ± 0,161	0,045 ± 0,012	0,08 ± 0, 1*
Pulmão	0,59 ± 0,162	0,175 ± 0,037*	0,084 ± 0,011*
Rins	0,703 ± 0,097	1,086 ± 0,224*	0,167 ± 0,026*
Músculo	0,304 ± 0,16	0,198 ± 0,066	0,417 ± 0,167
Tumor	6,019 ± 0,924	1,147 ± 0,267*	1,191 ± 0,327*

Valores em: %ATI (média ± DP)

comparado ao controle (Figura 1).

Quando avaliado o índice de inibição tumoral, a FNORC foi capaz de reduzir em 29,59 e 74,55% (1,0 e 3,0 mg/kg, i.p., respectivamente) o tamanho do tumor, demonstrando um potencial antitumoral.

DISCUSSÃO

Há evidências que muitas drogas podem alterar a biodistribuição ou a farmacocinética

dos radiofármacos (Hesslewood & Leung, 1994; Murugesan, 2001; Gomes et al., 2002; Bernardo-Filho et al., 2005), podendo alterar a qualidade dos diagnósticos por imagem que utilizam os radiofármacos como marcadores. Um exemplo é o antineoplásico vincristina, alcaloide utilizado para o tratamento de diversos cânceres, como leucemia, câncer de pulmão e mama. Este alcaloide possui forte interação medicamentosa entre radiobiocomplexo, promovendo aumento da captação do radiobiocomplexo $^{99m}\text{Tc-DTPA}$

(ácido dietileno) pelo timo, ovário, útero, baço, rins, coração, estômago, pulmão, fígado e ossos (Brito et al., 1998). A vincristina também é capaz de alterar a biodisponibilidade do ^{99m}Tc -fitato em camundongos Balb/c (Mattos et al., 1999a); diminuir a absorção de ^{99m}Tc -MDP (ácido metilenodifosfônico) pelo útero, ovário, baço, timo, nódulos linfáticos (inguinal e mesenteric), rim, fígado, pâncreas, estômago, coração, cérebro e osso *in vivo* (Mattos et al., 1999b); reduzir a absorção de ^{99m}Tc -PYP (pirofosfato de sódio) pelo baço, timo, nódulos linfáticos (inguinal e mesentérico), rim, pulmão, fígado, pâncreas, estômago, coração e cérebro, porém aumentando a absorção do tecido ósseo e da tireóide em animais (Mattos et al., 1999b) e, por fim, diminuir a absorção do ^{99m}Tc -GHA (ácido glucoheptônico) pelo útero, ovário, baço, timo, nódulos linfáticos (inguinal e mesentérico), do rim e do coração (Mattos et al., 2001).

De forma semelhante a vincristina, neste estudo foi possível observar que a fração não-oleosa da *Ricinus communis* (FNORC) altera a biodistribuição do Tc-99m no estômago, rim e cérebro de animais saudáveis, aumentando a sua captação nestes órgãos e diminuindo nos músculos. Possivelmente, essa alteração na captação pode ser explicada por uma possível interação entre a FNORC e o sítio de ligação do pertecnetato de sódio no tecido, facilitando sua ligação ou até mesmo deixando-a mais estável. Em estudos realizados anteriormente por Mousinho et al. (2009), foi encontrado que o extrato bruto da *R. communis* compete com o Tc-99m na ligação com as hemácias, deixando um percentual maior livre. Uma fração maior de Tc-99m na forma livre na corrente sanguínea pode resultar num aumento da

força molar entre o compartimento intravascular e tecidual, com conseqüente aumento da passagem do radioisótopo para dentro dos tecidos, mecanismo o qual pode explicar o aumento da captação do Tc-99m nos tecidos dos animais tratados com FNORC.

Porém, a diminuição observada na absorção do Tc-99m pelos músculos dos animais pode ser explicada por uma possível competição entre a FNORC e o Tc-99m no transporte do isótopo para o interior de tecido. Além disso, Mousinho et al. (2008) demonstrou que o extrato de *R. communis* promove alterações inespecíficas na membrana celular, apesar de não provocar danos morfológicos graves na célula. Esta ação sobre a membrana celular também pode estar relacionada com a dificuldade de absorção do Tc-99m pelas células musculares.

Entretanto, quando avaliado alterações na biodistribuição do Tc-99m em animais transplantados com tumor Sarcoma – 180 foi encontrado um perfil diferente. Quando os animais foram tratados com FNORC foi observada uma redução da captação do Tc-99m no coração, pulmão e inclusive no próprio tumor. Possivelmente essa diferença pode ser explicada por possíveis alterações metabólicas ocorridas pela FNORC em animais transplantados com tumor. Este pensamento é embasado quando se observam alterações na concentração proteica sérica, nas quais ocorrem uma diminuição destas após o tratamento com a FNORC nos animais com tumor. Essas alterações podem repercutir tanto no transporte de drogas, ao longo da corrente sanguínea, como na própria eficácia da marcação do Tc-99m. Em contrapartida, quando avaliado o efeito da FNORC no crescimento tumoral destes animais, pode ser observado que houve uma diminuição do tamanho do tumor em 29,59 e 74,55% para as

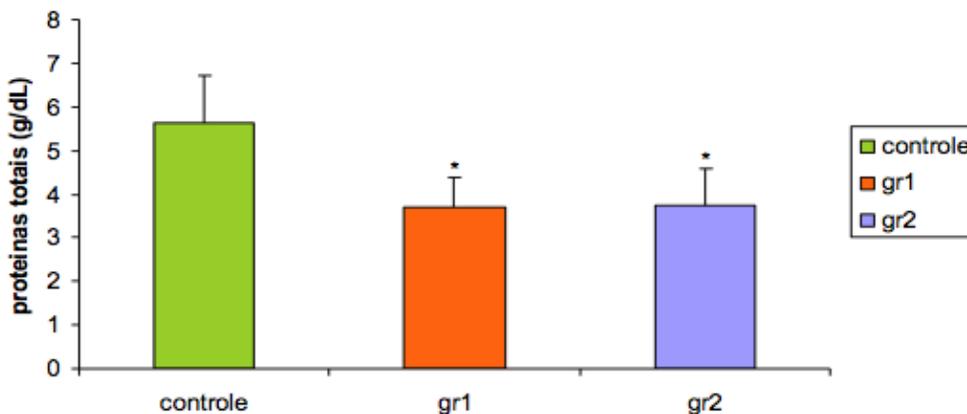


FIGURA 1. Determinação de proteínas totais de camundongos transplantados com tumor tratados com a fração não-oleosa da *R. communis* nas doses de 1,0 mg/kg (gr1) e 3,0 mg/kg (gr2). Fragmentos de 3 mm de tumor foram inoculados na região axilar dos animais e após 7 dias de tratamento com FNORC (0,3 e 1,0 mg/kg, i.p., diariamente) o sangue foi retirado. Após a formação completa do coágulo o soro foi retirado para quantificação das proteínas totais. A quantidade de proteínas totais foi mensurada utilizando a técnica do biureto. Os resultados são expressos em média \pm desvio padrão com Teste-T-Student, * $p \leq 0,05$.

concentrações de 1,0 e 3,0 mg/kg, respectivamente, o qual corrobora com estudos que comprovam o potencial antitumoral desta espécie (Souza et al., 1994; Dethiollaz, 2003), tornando esta espécie como um grande potencial para o desenvolvimento de novos protótipos antitumorais.

Diante de todos esses achados, a evidência de que a FNORC pode alterar a biodistribuição do Tc-99m pode ser de grande relevância no que concerne à interpretação de imagens cintilográficas. Por outro lado, deve-se considerar que os achados experimentais obtidos nesse trabalho foram em condições experimentais controladas e realizadas em camundongos.

CONCLUSÃO

De acordo com os resultados obtidos nesse estudo pode-se especular que a fração não-oleosa da *R. Communis* (FNORC) é capaz de alterar a biodistribuição do Tc-99m, além de possuir um potencial antitumoral significante. Embora os resultados tenham sido obtidos em animais, sugere-se precaução com os exames em medicina nuclear em pacientes que utilizem desta espécie como medicamento.

AGRADECIMENTOS

À Vitor Ferreira pela imensa colaboração na formatação deste artigo e ao Victor Araújo pela correção gramatical.

REFERÊNCIAS

- ASSIS JÚNIOR, E.M.; FERNANDES, I.M.S.; SANTOS, C.S.; MESQUITA, L.X.; PEREIRA, R.A.; MARACAJÁ, P.B.; SOTO-BLANCO, B. Toxicity of castor bean (*Ricinus communis*) pollen to honey bees. **Agriculture, Ecosystems & Environment**, v.141, n.1-2, p.221-223, 2011.
- BERNARDO-FILHO, M. et al. Drug Interaction with Radiopharmaceuticals: a Review. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v.48, n.2, p.13-27, 2005.
- BRAGA, A.C.S. et al. The effect of Drugs on the Labeling of Blood Elements with Technetium-99m. **Current Pharmaceutical Design**, v.6, n.11, p.1179-1191, 2000.
- BRITTO, D.M.M. et al. Effect of the chemotherapeutic drugs on the biodistribution of ^{99m}Tc-DTPA in Balb/c mice. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v.17, n.3, p.313-316, 1998.
- CAPASSO F. et al. Dissociation of castor oil induced diarrhoea and intestinal mucosal injury in rat: effect of NG-nitro-l-arginine methyl ester. **British Journal of Pharmacology**, v.113, p.1127-1130, 1994.
- CÉSAR, A.D.; BATALHA, M.O. Biodiesel production from castor oil in Brazil: a difficult reality. **Energy Policy**, v.38, n.8, p.4031-4039, 2010.
- CORRÊA, M.P. **Dicionário das Plantas Úteis do Brasil e das Exóticas Cultivadas**. Vols. I-VI, IBDF, Ministério da Agricultura, Rio de Janeiro. 1984.
- DANTAS, A.L.A. et al. *In Vitro* Study of *Vellozia pusilla* Pohl (Velloziaceae), a Brazilian Plant Species: Antitumoral Activity and Labeling of Blood Elements. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v.48, n.2, p.57-61, 2005.
- DETHIOLLAZ, S. La ricine, une arme biologique. Protéines à la une. **Prolune**, n.8, p.1-4, 2003. Disponível em: <http://web.expasy.org/prolune/dossiers/008/>. Accessed: 11.07.2014.
- FEIJÃO, R. D'O. Rícino. **Elucidário Fitológico**. Lisboa: Instituto Botânico de Lisboa, 1963. 384p.
- FUNAYAMA, S.; KUMAIYAMA, F. Antitumor Agents, in: Search of Bioactive Compounds from Microorganisms. Satoshi Omura (edt.), Springer-Verlag, New York, v.5, p.79-97, 1993.
- GOMES, M.L. et al. Effect of Mitomycin-C on the Bioavailability of the Radiopharmaceutical ^{99m}Tc-Technetium-Phytic Acid in Mice: a Model to evaluate the Toxicological Effect of a Chemical Drug. **Journal of Applied Toxicology**, v.22, n.1, p.85-87, 2002.
- GOVINDAN, S. V. et al. Thiolations, ^{99m}Tc Labelings, and Animal *In Vivo* Biodistributions of Divalent Monoclonal Antibody Fragments. **Bionconjugate Chemistry**, v.7, n.3, p.290-297, 1996.
- HESSLEWOOD, S.; LEUNG, E. Drug Interactions with radiopharmaceuticals. **European Journal of Nuclear Medicine**, v.21, n.4, p.348-356, 1994.
- HOLANDA, C.M.C.X. et al. The effect of glucantime™ on the labeling of blood constituents with technetium-99m. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.20, n.1, p.81-85, 2005.
- HWANG, J.J. et al. Biodistribution study of [^{99m}Tc] TRODAT-1 alone or combined with other dopaminergic drugs in mice with macro autoradiography. **Applied Radiation and Isotopes**, v.57, p.35-42, 2002.
- KHAN, M.R. et al. Studies on the rationale of African traditional medicine. Part II. Preliminary screening of medicinal plants for anti-gonococci activity. **Pakistan Journal of Scientific and Industrial Research**, v.47, p.9-16, 1978.
- LLAVARASAN, R. et al. Anti-inflammatory and free radical scavenging activity of *Ricinus communis* L. root extract. **Journal of Ethnopharmacology**, v.103, p.478-480, 2005.
- MACHON, S. et al. Chemical and Biological properties of 2 pyridielbenzil- carbinol. **Archivum Immunologiae et Therapia Experimentalis**, v.29, n.2, p.217-233, 1981.
- MATTOS, D.M.M. et al. **Drug interaction with radiopharmaceuticals and the importance for the radiation dose to the patient**. In: IAEA (Eds.). Vienna, Austria, 2001.
- MATTOS, D.M.M. et al. Effect of the chemotherapeutic drugs on the biodistribution of the radiopharmaceutical ^{99m}Tc-phytate in Balb/c mice. In: Nicolini, M. and Mazzi, U. (Eds.). Technetium, Rhenium and Other Metals in Chemistry and Nuclear Medicine. **Podova: Servizi Grafici Editoriali**. p.465-472, 1999a.
- MATTOS, D. M. M. A model to evaluate the biological effect of natural products: vincristine action on the biodistribution of radiopharmaceuticals in Balb/c female mice. **Journal of Applied Toxicology**, v.19, p.251-254, 1999b.
- MOUSINHO, K.C. et al. Effect of the extract of *Ricinus*

- communis L. on the osmotic fragility, labeling of red blood cells with Technetium-99m and morphology of the cells. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v.51, n.6, p.1139-1146, 2008.
- MOUSINHO, K. C. et al. Avaliação do controle radioquímico do *Ricinus communis* L. e Tc-99m na marcação de hemácias. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. v.19, n.2, p.449-451, 2009.
- MURPHY, C.A. & FERRO-FLORES, G. **Compuestos de tecnecio**. 1a ed. México: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, 2003, 140p.
- MURUGESAN, S. et al. Technetium-99m-cyclam AK 2123: a novel marker for tumor hypoxia. **Applied Radiation and Isotopes**, v.54, p.81-88, 2001.
- NATH, S. et al. Male contraceptive efficacy of *Ricinus communis* L. **Journal of Ethnopharmacology**, v.149, n.1, p.328-334, 2013.
- NATH, S. et al. Restorative aspect of castor plant on mammalian physiology. **Journal of Microbiology and Biotechnology and Food Sciences**. v.1, n.2, p.236-246, 2011.
- OLIVEIRA, J.F. et al. Assessment of the Effect of *Maytenus ilicifolia* (Espinheira Santa) extract on the Labeling of Red Blood Cells and Plasma proteins with Technetium-99m. **Journal of Ethnopharmacology**, v.72, n.1-2, p.179-184, 2000.
- OLSNES, S.; KOZLOV, J.V. Ricin. **Toxicon**, v. 39, n.11, p.1723-1728, 2001.
- OLSNES, S. The History of Ricin, Abrin and Related Toxins. **Toxicon**, v.44, n.4, p.361-370, 2004.
- PANDEY, V.C. Suitability of *Ricinus communis* L. cultivation for phytoremediation of fly ash disposal sites. **Ecological Engineering** v. 57, p.336-341, 2013.
- POONAM, S. et. al. Antidiabetic activity of 50% ethanolic extract of *Ricinus communis* L. and purified fractions. **Food Chemical Toxicology**, v.46, p.3458-3466, 2008.
- PUJATTI, P.B. et al. Preparation of *Crotalus* Venom Radiolabeled with Technetium^{99m} as a Tool for Biodistribution Study. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v.48, p.9-12, 2005.
- SOUZA, I.A. et al. Novas observações sobre Propriedades Antineoplásicas da Fração não-Oleosa da semente do *Ricinus communis*, cultivado no Estado de Pernambuco e sua Associação com a Radiação Ionizante do Co⁶⁰. **Revista Portuguesa de Farmácia**, XLIV, p.139-143, 1994.
- SOUZA, G.M.L. et al. Interaction of the Product Mulher Ativa® on the Labeling of Red Blood Cells and Plasma Proteins with Technetium-99m. **Journal of Food Technology**, v.3, p.417-422, 2005.
- SANDHYAKUMARY, K. et al. Antifertility effects of *Ricinus communis* (Linn) on rats. **Phytotherapy Research**, v.17, n.5, p.508-511, 2003.
- SHARMA, S. et. al. Insecticidal Value of Castor (*Ricinus communis* L.) against Termites. **International Biodeterioration**, v.27, n.3, p.249-254, 1990.
- SHOKEEN, P. Antidiabetic activity of 50% ethanolic extract of *Ricinus communis* and its purified fractions. **Food and Chemical Toxicology**, v.46, n.11, p.3458-3466, 2008.
- STOCK, K. Tumor Transplantation. In: Gay, W.I. **Methods of animal Experimentation**. New York and London: Academic Press, 1965. p.171-22.
- TAUR, D.J. et al. Antinociceptive activity of *Ricinus communis* L. leaves. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v.1, n.2, p.139-141, 2011.
- VALENCA, S.S. et al. Sodium pertechnetate (Na^{99m}TcO₄) biodistribution in mice cigarette smoke. **Biomed Central**, v.5, n.1, p.1-8, 2005.
- VISEN P. et al. Hepatoprotective activity of *Ricinus communis* leaves. **Pharmaceutical Biology**, v.30, n.4, p.241-250, 1992.
- WAFAA, G. et al. Larvicidal activity, phytochemical composition, and antioxidant properties of different parts of five populations of *Ricinus communis* L. **Industrial Crops and Products**, v.56, p.43-51, 2014.
- YANFG, L. L. et al. Antihepatotoxic actions of formosan plant drugs. **Journal of Ethnopharmacology**, v.19, n.1, p.103-110, 1987.