

**Toxicidade de *Buchenavia tomentosa* – Revisão de literatura**

**Toxicity of *Buchenavia tomentosa* – Review**

Daiene Isabel da Silva LOPES

Doutora em Ciência Animal Tropical, Universidade Federal do Tocantins – UFT,  
Araguaína, Tocantins, Brasil

Viviane Mayumi MARUO

Prof. Assistente, Departamento de Patologia e Toxicologia, Universidade  
Federal do Tocantins – UFT, Araguaína, Tocantins, Brasil



## RESUMO

Produtores de bovinos criados em sistema extensivo afirmam que o consumo de frutos da mirindiba, *Buchenavia tomentosa*, causa abortos em vacas. A *B. tomentosa* é uma planta arbórea comumente encontrada na caatinga e cerrado brasileiro. Experimentalmente a inclusão de 10% do fruto de mirindiba na ração de ratas no período gestacional induziu diminuição do peso materno e retardo no desenvolvimento físico dos filhotes machos. Na avaliação da fertilidade a ingestão dos frutos da planta causou efeito deletério nas ratas e toxicidade moderada em ratos. A identificação de *B. tomentosa* demonstrou a presença de compostos fenólicos como flavonoides, lignanas e taninos. Os flavonoides são substâncias que estão inclusas dentro do grupo de fitoestrógenos que são compostos capazes de desempenhar atividades semelhantes a dos hormônios naturais, alterando o funcionamento do sistema endócrino. Assim, considerando que a *B. tomentosa* pode ser ingerida por animais de produção em idade fértil e em condições naturais torna-se importante avaliar seus efeitos sobre a reprodução.

Palavras-chave: *Buchenavia tomentosa*, ratos, toxicologia, fitoestrógenos, reprodução.

## ABSTRACT

Producers of cattle raised on system extensive say the consumption of fruits of mirindiba, *Buchenavia tomentosa*, cause abortions in cows. *B. tomentosa* is an arboreal plant commonly found in the Brazilian cerrado and caatinga. Experimentally the inclusion of 10% of the fruit of mirindiba the ration of rats during pregnancy induced decreases in maternal weight and delayed physical development of the male offspring. To evaluate fertility ingestion of fruit of the plant caused deleterious effects in rats female and moderate toxicity in rats male. The identification of *B. tomentosa* demonstrated the presence of phenolic compounds such as flavonoids, lignans and tannins. Flavonoids are substances that are included within the group of phytoestrogens which are compounds capable of performing activities similar to natural hormones, altering the functioning of the endocrine system. Thus, considering that *B. tomentosa* may be ingested by animals of production of childbearing age and in under normal conditions it is important to evaluate its effects on reproduction.

Keywords: *Buchenavia tomentosa*, rats, toxicology, phytoestrogens, reproduction.



## INTRODUÇÃO

A utilização indiscriminada de plantas pela população pode ser considerada como um risco, uma vez que estas não são inócuas e podem apresentar efeitos adversos à saúde. A utilização de doses extremamente altas ou por períodos prolongados, ou ainda por via de administração incorreta, aumenta a probabilidade de causar efeitos tóxicos nos seres humanos e nos animais (GÓRNIAK, 2008).

O uso de vegetais cujos estudos toxicológicos não tenham sido completamente concluídos é contra-indicado, em especial, durante a gestação, uma vez que sua utilização pode causar abortamentos e alterações do desenvolvimento embrionário, fetal e neonatal, quanto administradas durante a gestação e lactação (RODRIGUES et al., 2011).

Assim, esta revisão tem como objetivo aprofundar o conhecimento sobre a *B. tomentosa*, visando estabelecer uma possível hipótese para as alterações reprodutivas que são relatadas por pecuaristas.

## REVISÃO DE LITERATURA

O gênero *Buchenavia* com cerca de 25 espécies, está distribuído na América Tropical, desde a América Central, em Cuba,Trinidad, Panamá, Índias Ocidentais, até Venezuela, Colômbia, Guianas, Brasil, Peru e Bolívia. Na região amazônica, há a maior concentração de espécies, vinte ao todo, no sudeste do Brasil ocorrem seis e uma atinge a região sul. O gênero é caracterizado por porte arbustivo, de folhas alternas, as flores não possuem pétalas, os frutos são drupoides, arredondados e sementes apresentam cotilédones convolutos (MARQUETE; VALENTE, 2005).

Pouco se conhece sobre as propriedades químicas e farmacológicas das espécies do gênero *Buchenavia*, contudo, gêneros da mesma família taxonômica já foram estudados. Sob o aspecto químico sabe-se que espécies do mesmo gênero possuem compostos como taninos, saponinas, triterpenos,



flavonas, isoflavonas, biflavonoides e alcaloides os quais são substâncias sabidamente tóxicas (HERNES; HEDGES, 2004; LI et al., 2002).

O uso medicinal de plantas desse gênero ainda não está completamente estabelecido. Todavia, foram relatados na literatura alguns trabalhos que tentaram isolar moléculas bioativas de plantas desse gênero para fins terapêuticos. Beutler et al. (1992) verificaram que alguns alcaloides flavonoides isolados das folhas de *Buchenavia capitata* apresentaram moderada atividade anti-HIV, entretanto, também apresentaram alta citotoxicidade. Li et al. (2002) verificaram que componentes isolados de extrato etanólico da raiz de *Buchenavia parviflora* apresentaram atividade contra a enzima ácido graxo sintase, uma importante enzima na biossíntese de lipídeos de células eucarióticas.

A *Buchenavia tomentosa*, (Figura 1) conhecida vulgarmente com o nome de mirindiba, embridiba, tarumarana ou tanimbuca, nativa dos cerradões e de mata semidecíduas, também encontrada em florestas neotropicais, florestas atlânticas, caatinga e cerrado brasileiro constitui-se numa espécie vegetal com altura média de 26 metros, 21-35 cm de diâmetro com tronco cilíndrico com sapopemas e ramos superiores acinzentados. No ápice da árvore se inserem as folhas que são do tipo ferrugíneas ou rubiginosas pubescentes, elípticas ou obovadas, tomentosas com as nervuras primária e secundária vilosas na face abaxial, com nervação do tipo broquidódromo, nervuras secundárias proeminentes, formando um ângulo obtuso com a nervura primária e também pecíolo de 0,4 a 0,6 cm de comprimento. Os ápices dessas folhas são arredondados a levemente emarginado (LORENZI, 2009; MARQUETE; VALENTE, 2005). Produz fruto nos meses de junho, julho agosto e setembro, seu fruto é comestível e ácido, suas folhas são utilizadas para preparo de chá e sua casca é popularmente utilizada no tratamento de tosse, como anti-hiperlipidêmicas e anorexígenas (LORENZI, 2009; POTT; POTT; SOBRINHO, 2004; SILVA et al.; 2010).





Figura 1 - *Buchenavia tomentosa*, à esquerda a folha, no centro uma visão geral de um exemplar da espécie no município de Araguaína-TO, à direita frutos frescos.

Produtores de bovinos criados em sistema extensivo no Tocantins afirmam que o consumo de frutos da *Buchenavia tomentosa* Eichler, causa abortos em vacas gestantes, alegando-se a perda da cria em qualquer fase da gestação e podendo levar a morte dos animais que a ingerem (COSTA et al., 2011). A planta foi citada como tóxica para caprinos, ovinos e bovinos em entrevistas no estado do Piauí, sendo a responsável pelo maior número de abortamentos mencionado no estudo. De acordo com os entrevistados os animais se alimentam avidamente dos frutos que caem de agosto a outubro. Os sinais clínicos relatados foram diarreia, focinho seco, fraqueza, perda de peso, nascimento de animais fracos e abortamento e óbitos (MELLO et al., 2010).

Experimentalmente foi demonstrado que a inclusão de 10% dos frutos de *B. tomentosa* na ração de ratas fêmeas durante toda a prenhez produziu diminuição do peso materno e retardo no desenvolvimento físico de filhotes machos, a toxicidade apresentada está possivelmente relacionada à presença de compostos químicos de ação estrogênica presentes na planta (NUNES et al., 2010). Na avaliação da fertilidade a ingestão dos frutos da planta causou efeito deletério nas ratas fêmeas como reduções significativas no número de implantação, número total de fetos vivos, peso do útero gravídico, peso dos



fetos e peso das placentas e toxicidade moderada em ratos machos, traduzida por diminuição progressiva de peso e menor ganho de peso quando comparados ao grupo controle (MAZZINGHY; ADAMS; MARUO, 2009).

A análise fitoquímica de *B. tomentosa* apresentou nos frutos compostos fenólicos como galato de etila, galato de metila e ácido gálico; taninos hidrolisáveis como corilagina e buchenavina; lignanas em mistura de pinoresinol com epipinoresinol (BATISTA, 2011). Em folhas foi encontrado, compostos fenólicos como ácido gálico; flavonoides como kaempferol e vitexina, taninos hidrolisáveis como corilagina e terpenos como combregenina e eschweilenol B (TEODORO, 2011).

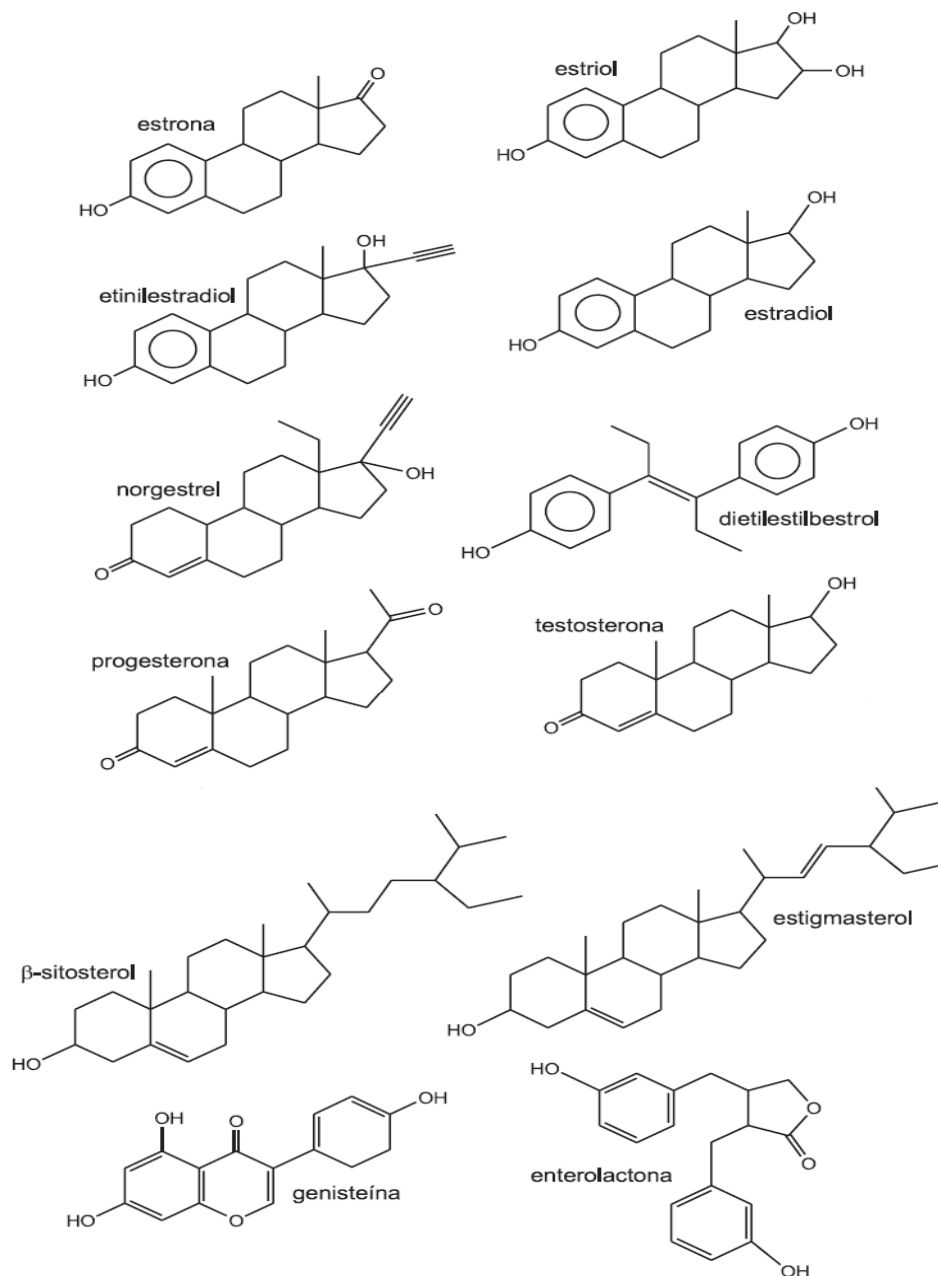
Dentro os compostos encontrados na planta que possuem atividade biológica e que pode ser responsável pelo efeito tóxico e abortivo relatado destaca-se o flavonoide.

Os flavonoides compõem uma ampla classe de substâncias de origem natural, cuja síntese não ocorre na espécie humana. Entretanto, tais compostos possuem uma série de propriedades farmacológicas que os fazem atuarem sobre sistemas biológicos, segundo pesquisadores, os flavonoides podem apresentar atividade antioxidante, antiinflamatória e anticancerígena entre outras (ERLUND, 2004; JIN; YIN, 2012; LIU; KANJAS; MIZUTANI, 2010; TAPAS; SAKARKAR; KAKDE, 2008). Atualmente, já foram identificadas mais de quatro mil substâncias pertencentes ao grupo dos flavonoides sendo suas maiores classes os flavonois, flavonas, flavanonas, catequinas, antocianinas, isoflavonas, diidroflavonois e chalconas (MACHADO, 1998; PETERSON; DWYER, 1998).

Flavonoides como a isoflavona estão inclusos dentro do grupo de fitoestrógenos que são substâncias químicas contidas nas plantas capazes de desempenhar atividades semelhantes a dos hormônios naturais quando ingeridos por um determinado organismo, os fitoestrógenos podem alterar o funcionamento do sistema endócrino no corpo humano e nos animais. Quimicamente as estruturas dos flavonoides são bastante semelhantes aos



dos hormônios, conforme pode ser observado na figura 2 (GHISELLI; JARDIM, 2007).



Fonte: Ghiselli; Jardim, 2007

Figura 2 - Estruturas químicas dos principais esteroides sexuais e fitoesteroides.



Durante a última década têm sido levantadas questões relacionadas com certas substâncias químicas naturais ou sintéticas, que são capazes de modular ou desregular o sistema endócrino por mimetizar ou inibir as ações dos hormônios endógenos (WITORSCH, 2002).

A alteração no sistema endócrino ocorre quando o interferente endócrino interage com os receptores hormonais, modificando a sua resposta natural. Dois processos distintos podem ser desencadeados, a substância química pode se ligar ao receptor hormonal e produzir uma resposta, atuando então como um mimetizador, ou seja, imitando a ação de um determinado hormônio. Este processo é denominado de efeito agonista. Se a substância química se ligar ao receptor, mas nenhuma resposta for produzida, ela estará agindo como um bloqueador, ou seja, estará impedindo a interação entre um hormônio natural e seu respectivo receptor, este processo é denominado de efeito antagonista (GHISELLI; JARDIM, 2007).

Muitos interferentes endócrinos competem com o estradiol (hormônio sexual feminino produzido naturalmente pelo organismo) pelos receptores de estrogênio. Outros competem com a diidrotestosterona (hormônio sexual masculino produzido naturalmente pelo organismo) pelos receptores de androgênio (GHISELLI; JARDIM, 2007). A propriedade agonista e antagonista dos fitoestrógenos dependem da concentração dos mesmos, da concentração dos esteroides sexuais endógenos e do órgão alvo específico envolvido na interação com os receptores de estrogênios (RE). Esse efeito pode ser explicado pela existência de dois tipos de RE:  $\alpha$  e  $\beta$  (CLAPAUCH, 2002).

A primeira etapa na ação de um hormônio é sua ligação a receptores específicos na célula- alvo, as células que não tem receptores para esses hormônios não respondem. Os receptores de alguns hormônios localizam-se na membrana da célula- alvo, enquanto outros receptores são encontrados no citoplasma, ou no núcleo. A combinação do hormônio com seus receptores desencadeia habitualmente, cascata de reações na célula, em que cada etapa





torna-se ativada mais poderosamente de modo que até mesmo pequenas concentrações do hormônio podem exercer grande efeito (CLAPAUCH, 2002).

Receptor de estrogênio (RE) refere-se a um grupo de receptores que são ativados pelo hormônio  $17\beta$ -estradiol (estrogênio). Os dois subtipos de RE mais conhecidos são o receptor de estrogênio  $\alpha$  (RE $\alpha$ ) e o receptor de estrogênio  $\beta$  (RE $\beta$ ). Os  $\alpha$ -receptores são os principais receptores encontrados na mama e no útero, e os  $\beta$ -receptores no osso e no sistema cardiovascular. Esses dois subtipos variam quanto a estrutura e seus genes codificantes se encontram em diferentes cromossomos. O gene do RE $\alpha$  foi mapeado a partir do braço longo do cromossomo 6, enquanto o RE $\beta$  está localizado na banda q22-24 do cromossomo 14. Além disso, ambos subtipos apresentam diferenças de expressão nos vários tecidos e também diferentes afinidades por ligantes (GRUBER et al., 2002)

Os flavonoides agem sobre a enzima estrogênio sintetase do citocromo P-450, que catalisa a conversão de androgênios para estrogênios (formados a partir do colesterol). O flavonoide quercetina tem ação inibidora sobre a transformação da androstenodiona para estrona e de testosterona para estradiol. Assim, os flavonoides podem competir com os esteroides, e a interação dos flavonoides com certas monoxigenases alteram a sua atividade e conseqüentemente o metabolismo dos hormônios esteroidais (LIMA et al., 2001).

Estudos *in vivo* da estrogenicidade de flavonoides mostraram a capacidade destes produtos químicos em aumentar o número de receptores de estrogênio alfa (ER $\alpha$ ) no útero de ratos, sendo que este aumento pode potencializar o efeito estrogênico sobre o organismo, assim fêmeas prenhes poderão sofrer disfunções endócrinas no período gestacional (BREINHOLT et al., 2000). Sabe-se que os flavonoides demonstraram ter afinidade por receptores estrogênicos  $\alpha$  (HAVSTEEN, 2002) que estão presentes em todas as células do endométrio e também nas células envolvidas no processo de decidualização e conseqüentemente no desenvolvimento embrionário, além



disso, a variação no equilíbrio hormonal que pode ocorrer devido a sua propriedade estrogênica, pode interferir com o zigoto/embrião no trânsito do corno uterino podendo prejudicar seu desenvolvimento, aumentando a reabsorção e reduzindo o número de fetos (CROXATTO et al., 1991 LI; DAVIS, 2007).

Portanto, presença de flavanoides nos frutos de *B. tomentosa* atuando sozinhos ou em combinação podem ser em parte responsáveis pelas alterações reprodutivas relatadas pelos produtores.

## CONCLUSÃO

Os casos de abortamento relacionados ao consumo da planta relatado por produtores podem, de fato, ocorrer pela ação de princípios ativos, principalmente os flavonoides.

Assim, considerando que a *B. tomentosa* pode ser ingerida por animais de produção em idade fértil e em condições naturais torna-se importante avaliar seus efeitos sobre a reprodução bem como isolar e identificar seus princípios tóxicos por meio de estudos fitoquímicos para direcionar ações preventivas e evitar novos casos de intoxicação.

## AGRADECIMENTO

À capes pelo suporte financeiro e financiamento via PNPd, processo 23038007219/2011-9 e pelo apoio financeiro concedido ao primeiro autor.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BATISTA, A. L. **Avaliação da atividade antimicrobiana e antiradicalar dos extratos e substâncias dos frutos de *Buchenavia Tomentosa* – Eichler (Combretaceae) e *Ourateaspectabilis* Aubl. (Ochnaceae)**. 2011. 176p. Tese de Doutorado em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste - Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2011.



BEUTLER, J. A.; CARDELLINA, I. I. J. H.; MCMAHON, J. B.; BOYD, M. R.; CRAGG, G. M. Anti-HIV and Cytotoxic Alkaloids from *Buchenavia capitata*. **Journal of Natural Product**, v.55, n.2, p.207-213, 1992.

BREINHOLT, V.; HOSSAINI, A.; SVENDSEN, G. W.; BROUWER, C.; NIELSEN, S. E. Estrogenic Activity of Flavonoids in Mice. The Importance of Estrogen Receptor Distribution, Metabolism and Bioavailability. **Food and Chemical Toxicology**. v.38, n.7, p. 555-564, 2000.

COSTA, A. M. D.; MARIANO DE SOUZA, D. P.; CAVALCANTE, T. V.; ARAÚJO, V. L.; RAMOS, A. T.; MARUO, V. M. Plantas tóxicas de interesse pecuário em região de ecótono amazônia e cerrado. Parte II. Araguaína, Tocantins. **Acta Veterinária Brasileira**, v.5, n.3, p.317-324, 2011.

CLAPAUCH, R.; MEIRELLES, R. M. R.; JULIÃO, M. A. S. G.; LOUREIRO, C. K. C.; GIARODOLI, P. B.; PINHEIRO, S. A.; HARRIGAN, A. R.; SPRITZER, P. M.; PARDINI, D. P.; WEISS, R. V.; ATHAYDE, A.; RUSSO, L. A.; PÓVOA, L. C. Fitoestrogênios: posicionamento do Departamento de Endocrinologia Feminina da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v.46, n.6, p.679-695, 2002.

CROXATTO, H. B.; ORTIZ, M. E.; FORCELLEDO, M. L.; FUENTEALBA, B.; NOÉ, G.; MOORE, G.; MORAN, F.; CARDENAS, H. Hormonal control of ovum transport through the rat oviduct. **Archivos de biología y medicina experimentales**, v.24, p. 403–410. 1991.

ERLUND, I.; Review of the flavonoids quercetin, hesperetin, and naringenin. Dietary sources, bioactivities, bioavailability, and epidemiology. **Nutrition Research**, v.24, n.9, p.851-874, 2004.

GHISELLI, G.; JARDIM, W. F. J. Interferentes Endócrinos no Ambiente. **Química Nova**, São Paulo, v.30, n.3, 695-706, 2007.

GÓRNIAC, S. L. Plantas de interesse agropecuário. In: SPINOSA, H. S.; GORNIAC, S. L.; PATERNO-NETO. **Toxicologia aplicada à medicina veterinária**. Barueri, SP: Manole, p.415-458, 2008.

GRUBER, C. J.; TSCHUGGUEL, W.; SCHENEEBERGER, C.; HUBER, J. C. Production and actions of estrogens. **The New England Journal of Medicine** v. 346 n.5, p. 340-352, 2002.



HAVSTEEN, B.H. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 96, n.2-3, p.67–202, 2002.

HERNES, P. J.; HEDEGES, J. I. Tannin signatures of barks, needles, leaves, cones, and wood at the molecular level. **Geochimica et Cosmochimica Acta**, v. 68, n. 6, p. 1293-1307, 2004.

JIN, S.; YIN, Y. In vivo antioxidant activity of total flavonoids from indocalamus leaves in aging mice caused by D-galactose. **Food and Chemical Toxicology**, v.50, n.10, p.3814-3818, 2012.

LI, S.; DAVIS, B. Evaluating rodent vaginal and uterine histology in toxicity studies. **Birth Defects Research (Part B)**, v.80, n. 3 p.246–252, 2007.

LI, X. C.; JOSHI, A. S.; ELSOLHLY, H. N.; KHAN, S. I.; JACOB, M. R.; JHANG, Z.; KHAN, I. A.; FERREIRA, D; WALKER. L. A.; BROEDEL, S. E. JR.; RAULLI, R. E. CIHLAR, R. L. Fatty Acid Synthesis Inhibitors from Plants: Isolation, Structure Elucidation, and Sar Studies. **Journal of Natural Products**, v.65, n.12, p.1909-1914, 2002.

LIU, Z.; KANJO, Y.; MIZUTANI, S. A review of phytoestrogens: Their occurrence and fate in the environment. **Water research**, v.44, n.2, p.567-577, 2010.

LIMA, L. R. P.; OLIVEIRA, M T. T.; NAGEM, T. J.; PINTO, A. S.; STRINGHETA, P. C.; TINOCO, A. L A.; SILVA, J. F. Bixina, Norbixina e Quercetina e seus efeitos no metabolismo lipídico de coelhos. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v.38, n.4, p. 196-200, 2001.

LORENZI, H. **Árvores brasileiras: Manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas do Brasil**. 3º ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2009. v.2, 384p.

MAZZINGHY, C. L.; ADAMS, F. K.; MARUO, V. M. **Toxicidade de *Buchenavia tomentosa* Eichler sobre a fertilidade e parâmetros reprodutivos em ratos**. In: V Seminário de iniciação Científica da UFT, 2009. CD-ROM.



MACHADO, H.; NAGEM, T. J.; PETERS, V. M.; FONSECA, C. S.; OLIVEIRA, T. T. Flavonóides e seu potencial terapêutico. **Boletim do Centro de Biologia da Reprodução**, v. 27, n. 1-2, p. 33-39, 2008.

MARQUETE, W.T; VALENTE, M. C. Flora da Reserva Ducke, Amazonas, Brasil: Combretaceae. **Rodriguésia**, v. 56, n. 8, p. 1319-1332, 2005.

MELLO, G. W.S., OLIVEIRA D.M., CARVALHO, C. J. S., PIRES, L.V., COSTAS, F.A.L, RIET-CORREA, F., SILVA, S. M.M. Plantas tóxicas para ruminantes e equídeos no Norte Piauiense, **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.30, n.1, p.1-09, 2010.

NUNES, H. M. M.; PAIVA, J. A.; RAMOS, A. T.; MAIORKA, P. C.; MARUO, M. V. Effects of *Buchenavia tomentosa* consumption on female rats and their offspring. **Acta Scientiarum, Biological Sciences**, v.32, n.4, p. 423-429, 2010.

POTT, A.; POTT, V. J.; SOBRINHO, A. A. B. Plantas úteis à sobrevivência no Pantanal. In: IV Simpósio sobre recursos naturais e sócio-econômicos do pantanal, 2004, Corumbá. **Anais...** Corumbá: 2004. p.1-18. Disponível em;  
<http://www.cpap.embrapa.br/agencia/simpan/sumario/palestras/ArnildoPott.PDF>> Acesso em:03 abril 2013.

PETERSON, J.; DWYER, J. Flavonoids: dietary occurrence and biochemical activity. **Nutrition Research**, v. 18, n. 12, p. 1995-2018, 1998.

RODRIGUES, H. G.; MEIRELES, C. G.; LIMA, J. T. S.; TOLEDO, G. P.; CARDOSO, J. L.; GOMES, S. L. Efeito embriotóxico, teratogênico e abortivo de plantas medicinais. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, Botucatu, v. 13, n. 3, p.359-366, 2011.

SILVA, M. A. B.; MELO, L. V. L.; RIBEIRO, R. V.; SOUZA, J. P. M.; LIMA, J. C. S.; MARTINS, D. T. O.; SILVA, R. M. Levantamento etnobotânico de plantas utilizadas como anti-hiperlipidêmicas e anorexígenas pela população de Nova Xavantina-MT, Brasil, **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.20, n.4, p.549-562, 2010.

TAPAS, A. R.; SAKARKAR, D.M.; KAKDE, R.B. Flavonoids as Nutraceuticals: A Review. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v.7, n.3, p.1089-1099, 2008.



TEODORO, G. R. **Avaliação da atividade antifúngica dos extratos de *Buchenavia tomentosa* sobre *Candida spp.*** 2011. 90p. Dissertação de Mestrado em Biopatologia bucal, Área Microbiologia /Imunologia - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, São José dos Campos, 2011.

WITORSCH, R. J. Endocrine disruptors: can biological effects and environmental risks be predicted? **Regulatory toxicology and pharmacology**, v.36, n.1, p.118 –130, 2002.

