



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS**

TICIANA PARENTE ARAGÃO

**CASSIA VIRGÍNICA[®] (*Cassia occidentalis* L.):
ABORDAGEM FARMACOLÓGICA E TOXICOLÓGICA**

RECIFE - PE

2008

TICIANA PARENTE ARAGÃO

**CASSIA VIRGÍNICA[®] (*Cassia occidentalis* L.):
ABORDAGEM FARMACOLÓGICA E TOXICOLÓGICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Simone Sette Lopes Lafayette

Co-orientador: Prof. Dr. Almir Gonçalves Wanderley

RECIFE - PE

2008

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

REITOR:

Prof. Amaro Henrique Pessoa Lins

VICE-REITOR:

Prof. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE:

Prof. José Thadeu Pinheiro

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO:

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE:

Prof. Márcio Antônio de Andrade Coelho Gueiros

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS:

Prof^a. Jane Sheila Higino

COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS:

Prof. Pedro José Rolim Neto

Dedico este trabalho aos meus pais, irmãos, esposo e amigos pelo incentivo, confiança, apoio e presença constante em minhas decisões.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Carlos Augusto Pessoa Aragão e Francisca Tercila Parente Pessoa Aragão, meus irmãos Carlo Alessandro Parente Aragão e Iury Parente Aragão, meu esposo, Alan Parente de Carvalho, pelo amor, apoio, confiança e por terem me ensinado o valor da educação.

À Diva da Silva por ter me ensinado a importância do uso das plantas como fonte de medicamento e por seu amor e dedicação.

A todos meus amigos e familiares pelo incentivo.

Aos amigos e companheiros, Juciene Bezerra, Pablo Ferreira, Larissa Fajardo, Bruno Andrade, Mariani Oliveira, Iggor Amaral, Júlia Celeste, Suziany Dantas, Mário Lima, Mirtes Gonçalves, Liliane Lima, Osman Jucá, Rejane de Sousa, Zenira Xavier, Nielson Mello, Mariana Lyra, João Costa Silva, Cristiano Lima, Renata Patrícia Soares, Cynthia Lima, Ana Ruth Grangeiro, Romildo Barreto, Seu Fredisson e a todos do Departamento de Fisiologia e Farmacologia, pelo apoio incondicional na realização deste trabalho.

Aos professores, Simone Sette Lopes Lafayette, Almir Gonçalves Wanderley e Maria do Carmo Corrêa de Araújo Fraga, pelo exemplo profissional, orientação e amizade.

Aos professores do Departamento de Fisiologia e Farmacologia, pela disponibilidade de seus laboratórios que contribuíram significativamente para o andamento deste trabalho.

Ao Laboratório Pernambucano Ltda (LAPERLI), pelo apoio a pesquisa.

Aos colegas de mestrado e a todas as pessoas que contribuíram para a conclusão deste trabalho.

“O que for a profundidade do seu ser, assim será o seu desejo. O que for o seu desejo, assim será sua vontade. O que for sua vontade, assim serão os seus atos. O que forem os seus atos, assim será o seu destino.”

(Khalil Gibran)

RESUMO

Cassia occidentalis L., conhecida popularmente como Fedegoso, é amplamente utilizada como medicamento natural em regiões de florestas e outras áreas tropicais ao redor do mundo, para o tratamento de cólicas intestinais e uterinas, estados febris, processos inflamatórios e como diurético, laxante, expectorante e abortivo. O fitoterápico CASSIA VIRGÍNICA[®], comercializado pelo Laboratório Pernambucano (LAPERLI), preparado a partir de caules e folhas de *Cassia occidentalis*, tem sido indicado para o tratamento de gripes, febres, úlceras varicosas e erisipelas. O presente trabalho teve como objetivo avaliar a presença de efeitos antiinflamatório, analgésico, antipirético e antiulcerogênico, bem como o potencial toxicológico reprodutivo do fitoterápico CASSIA VIRGÍNICA[®]. Foram usados ratos Wistar e camundongos, de ambos os sexos, adultos, tratados oralmente com o extrato seco de CASSIA VIRGÍNICA[®] em diferentes doses, 50, 100, 200, 250, 400 e 500mg/kg, na dependência do ensaio realizado. O estudo farmacológico foi realizado utilizando o modelo de edema de pata induzido por injeção subplantar de carragenina, dextrana e histamina, para avaliar a atividade antiinflamatória aguda; o modelo de analgesia utilizando o ácido acético para indução de contorções abdominais; o modelo de febre induzida por levedura de cerveja e o modelo de úlcera induzida pela administração de etanol. Para avaliar a toxicidade reprodutiva, ratas Wistar prenhes foram tratadas oralmente, durante os períodos de pré-implantação (1º ao 6º dia de gestação) e organogênese (7º ao 14º dia de gestação), nas doses de 250mg/kg e 500mg/kg. No 20º dia de gestação, as ratas foram sacrificadas, laparotomizadas e avaliadas quanto a parâmetros reprodutivos (número de fetos vivos e mortos, relação feto/mãe, massa dos fetos, das placentas e dos ovários, número de corpos lúteos, relação corpo lúteo/mãe, número de sítios de implantação, índice de implantação, número de sítios de reabsorção, perda pré e pós-implantação). Os resultados obtidos mostraram que o extrato seco de CASSIA VIRGÍNICA[®] produziu uma redução máxima aproximada de 55% e 41% no edema de pata induzido pela carragenina e dextrana, respectivamente, porém não, no edema induzido pela histamina. Houve diminuição significativa das contorções abdominais nos animais tratados com o fitoterápico de 71, 60 e 62%, respectivamente nas doses de 100, 200 e 400mg/kg. Com relação à atividade antipirética, o fitoterápico na dose de 400mg/kg produziu redução significativa da temperatura, maior do que 1°C (36,58±0,19

para $35,32\pm 0,48$), a partir da primeira hora de administração, de maneira semelhante à produzida pela dipirona ($35,23\pm 0,23$). O extrato protegeu a mucosa gástrica contra lesões induzidas por etanol nas doses de 100 e 200mg/kg com percentual de área ulcerada igual a $8,52\pm 1,34\%$ e $11,62\pm 1,24\%$ correspondendo a uma redução em relação ao controle ($19,73\pm 2,41$), de 56 e 41% da área ulcerada. Os resultados mostraram que não ocorreram diferenças estatisticamente significantes quanto aos parâmetros reprodutivos avaliados. Porém, foi constatada a presença de feto morto, tanto na dose de 250 quanto de 500mg/kg do extrato seco de CASSIA VIRGÍNICA[®]. Os resultados indicam que o fitoterápico possui atividades antiedematogênica, analgésica e antipirética, porém, mais estudos são necessários para esclarecer os mecanismos envolvidos nestas atividades. A vantagem do fitoterápico em relação aos antiinflamatórios atuais é que esta não apresenta propriedade irritante de mucosa gástrica, pelo contrário, possui um efeito gastroprotetor. A constatação de feto morto sugere que os estudos devem ser ampliados para melhor caracterizar os efeitos tóxicos do fitoterápico e seu uso não deve ser recomendado durante o período de gestação.

Palavras-Chave: CASSIA VIRGÍNICA[®], *Cassia occidentalis* L., Leguminosae, antiedematogênica, analgésica, antipirética, toxicidade reprodutiva.

ABSTRACT

Cassia occidentalis L., popularly known as Fedegoso, is widely used as a folk medicine in areas of natural forests and other tropical areas around the world, for the treatment of intestinal and uterine cramps, fever, inflammatory processes and as diuretic, laxative and an potent abortive. In Brazil, the Laboratório Pernambucano Ltda. (LAPERLI) sells the extract of stems and leaves of *Cassia occidentalis* (CASSIA VIRGÍNICA[®]) indicated for the treatment of flu, fever, erysipelas and as diuretic. The aim of this work was evaluate the presence of antiinflammatory, analgesic, antipyretic and antiulcerogenic effects, as well as the potential reproductive toxicity of the phytotherapeutic CASSIA VIRGÍNICA[®]. We used rats and mice, male and female, adults, orally treated with the dried extract of CASSIA VIRGÍNICA[®] in different doses, 50, 100, 200, 250, 400 and 500 mg / kg, depending on the test. To assess the reproductive toxicity, pregnant Wistar rats were treated orally during periods of pre-implantation (1st to 6th day of pregnancy) and organogenesis (7th to the 14th day of pregnancy), with the phytotherapeutic at doses of 250 mg / kg and 500 mg / kg. In the 20th day of pregnancy, the rats were sacrificed, laparotomized and evaluated on reproductive parameters. The results showed that the phytotherapeutic produced a maximum reduction of approximately 55% and 41% in edema induced by carrageenan and dextrana respectively, but not in edema induced by histamine. There was significant reduction of abdominal writhing in animals treated with the dried extract of CASSIA VIRGÍNICA[®], 71, 60 and 62% respectively at doses of 100, 200 and 400 mg / kg. In relation to the activity antipyretic, the phytotherapeutic produced a significant reduction in temperature, more than 1° C (36.58 ± 0.19 to 35.32 ± 0.48), from the first hour of administration, so similar to produced by dipyrone (35.23 ± 0.23). The phytotherapeutic protected the gastric mucosa against damage induced by ethanol at doses of 100 and 200 mg / kg with percentage of ulceration equal to $8.52 \pm 1.34\%$ and $11.62\% \pm 1.24$ corresponding to a reduction in relation to control (19.73 ± 2.41), 56 and 41% of the ulcerated area. The results showed that there were no statistically significant differences on the reproductive parameters evaluated. However, it was noted the presence of dead fetus, both in the dose of 250 as of 500 mg / kg of the phytotherapeutic. The results indicate that the dry extract of CASSIA VIRGÍNICA[®] has antiedematogenic, analgesic and antipyretic activities, but more studies are needed to clarify the mechanisms involved in these activities. In relation to

the current antiinflammatory drugs, the phytotherapeutic has the advantage of not producing gastric injury, and, in contrast, have a gastroprotective effect. The finding of dead fetus suggests that studies should be expanded to better characterize the toxic effects of the phytotherapeutic and its use should not be recommended during the pregnancy.

Keywords: CASSIA VIRGÍNICA[®], *Cassia occidentalis*, Leguminosae, antiinflammatory, analgesic, antipyretic, reproductive toxicity.

Aragão, Tician Parente
CASSIA VIRGÍNICA® (*Cassia occidentalis* L.):
abordagem farmacológica e toxicológica / Tician Parente Aragão. – Recife: O Autor, 2008.
90 folhas: il., fig., tab; graf.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal
de Pernambuco. CCS. Ciências Farmacêuticas. 2008.

Inclui bibliografia.

1. CASSIA VIRGÍNICA®. 2. *Cassia occidentalis* L.
3. Farmacologia 4. Toxicologia. 5. Toxicidade
reprodutiva. I. Título.

615
615.321

CDU (2.ed.)
CDD (22.ed.)

UFPE
CCS-20/2008



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS**

Recife, 30 de maio de 2008.

Dissertação de Mestrado defendida e **APROVADA**, por decisão unânime, em 30 de maio de 2008 e cuja Banca Examinadora foi constituída pelos seguintes professores:

PRESIDENTE E EXAMINADOR INTERNO: Profa. Dra. Simone Sette Lopes Lafayette (Deptº de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal de Pernambuco).

Assinatura:

EXAMINADOR INTERNO: Prof. Dr. Pedro José Rolim Neto (Deptº de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco)

Assinatura:

EXAMINADOR EXTERNO: Profa. Dra. Maria Bernadete de Sousa Maia (Deptº de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal de Pernambuco).

Assinatura:

SUMÁRIO

	Página
RESUMO	7
ABSTRACT	9
1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1. <i>Cassia occidentalis</i> L.	17
2.1.1. ASPECTOS BOTÂNICOS	17
2.1.2. ASPECTOS FITOQUÍMICOS	19
2.2. ESTUDOS FARMACOLÓGICOS	20
2.2.1. TESTES DA ATIVIDADE ANTIINFLAMATÓRIA	22
2.2.2. TESTES DA ATIVIDADE ANALGÉSICA	23
2.2.3. TESTES DA ATIVIDADE ANTIPIRÉTICA	24
2.2.4. TESTES DA ATIVIDADE ANTIULCEROGÊNICA	24
2.2.5. FARMACOLOGIA DA ESPÉCIE <i>Cassia occidentalis</i>	25
2.3. ESTUDOS TOXICOLÓGICOS	26
2.3.1. ESTUDOS TOXICOLÓGICOS PRÉ-CLÍNICOS	27
2.3.2. TERATOGENESE E TOXICOLOGIA DA REPRODUÇÃO	28
2.3.3. TOXICOLOGIA DA ESPÉCIE <i>Cassia occidentalis</i>	29
3. OBJETIVOS	31
3.1. GERAL	32
3.2. ESPECÍFICO	32
4. ARTIGO I: Estudo Farmacológico e Toxicológico do fitoterápico CASSIA VIRGÍNICA[®] (<i>Cassia occidentalis</i> L.).	33
RESUMO	35
INTRODUÇÃO	37
MATERIAL E MÉTODOS	39
RESULTADOS	44

DISCUSSÃO	46
AGRADECIMENTOS	50
REFERÊNCIAS	50
5. ARTIGO II: Toxicological Reproductive Study of <i>Cassia occidentalis</i> L. in Female Wistar Rats.	65
ABSTRACT	67
INTRODUCTION	68
MATERIALS AND METHODS	69
RESULTS	71
DISCUSSION	72
ACKNOWLEDGEMENTS	73
REFERENCES	74
6. CONCLUSÃO	79
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	81

1. Introdução

1. INTRODUÇÃO

Na história da humanidade, as plantas sempre foram utilizadas como instrumentos de cura para o tratamento de diversas enfermidades, representando muitas vezes o único recurso terapêutico de muitas comunidades e grupos étnicos. No início dos tempos, o homem lançava-se de forma empírica às fontes vegetais em busca de soluções para seus males, com o passar dos anos e com o avanço da ciência, muitos destes usos empíricos foram se confirmando. O resgate da sabedoria popular do uso terapêutico de plantas passou a oferecer assim, um suporte científico para o desenvolvimento de novos medicamentos (GOMES e GOMES, 2000).

A natureza, tem produzido a maioria das substâncias orgânicas conhecidas. Entretanto, é o reino vegetal que tem contribuído de forma mais significativa para o fornecimento de substâncias úteis ao tratamento de doenças que acometem os seres humanos (MONTANARI e BOLZANI, 2001). As plantas medicinais representam uma reserva praticamente inexplorada de substâncias úteis à humanidade. Das mais de 420 mil espécies vegetais conhecidas (BRAMWELL, 2000), menos do que 5% já foram avaliadas quanto às atividades biológicas (VERPOORTE; VAN DER HEIJDEN; MEMELINK, 2000), significando que, as plantas medicinais ainda são consumidas com pouca ou nenhuma comprovação de suas propriedades farmacológicas (VEIGA-JÚNIOR et al., 2005).

Nos últimos tempos, a fitoterapia tem ressurgido como uma opção medicamentosa bem aceita e acessível aos povos do mundo e, no caso do Brasil, mostra-se adequada às necessidades locais de centenas de municípios brasileiros no atendimento primário à saúde. A expansão da fitoterapia pode ser atribuída a diversos fatores, tais como: aos efeitos adversos serem mais frequentes nos fármacos sintéticos, à preferência dos consumidores por tratamentos "naturais", à validação científica das propriedades farmacológicas de várias espécies vegetais, ao desenvolvimento de novos métodos analíticos colocados à disposição do controle de qualidade, ao desenvolvimento de novas formas de preparação e administração de produtos fitoterápicos, a um melhor conhecimento químico, farmacológico e clínico das drogas vegetais e seus derivados, além do menor custo desses produtos quando comparados com os fármacos sintéticos (CAÑIGUERAL et al. 2003 e VIEIRA, 2001).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) tem recomendado constantemente, em suas reuniões, a adoção de plantas medicinais nos programas de atenção primária a saúde, como forma de diminuir os custos dos programas de saúde pública e ampliar o número de

beneficiados, principalmente nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, onde persistem os grandes bolsões de pobreza (BIESKI, 2004).

Apesar da flora exuberante e da enorme variedade de espécies nativas, o mercado brasileiro de medicamentos fitoterápicos caracteriza-se, predominante, pela utilização de plantas européias e asiáticas. Isso se deve principalmente ao incipiente desenvolvimento do seguimento Farmacêutico no país, com poucos investimentos em pesquisas na área de fitoterapia. Um problema grave na comercialização de fitoterápicos no Brasil ou na possibilidade de exportação dos mesmos é a falta de estudos que garantam eficácia, segurança e qualidade, padrões estes mensurados em bases científicas, a fim de garantir a segurança do usuário (PINTO et al., 2002).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é responsável pela regulamentação do registro e da comercialização dos fitoterápicos, através da resolução RDC nº 48/2004. Esta resolução determina que todos os testes referentes ao controle de qualidade de fitoterápicos devem ser realizados em rede credenciada no sistema REBLAS (Rede Brasileira de Laboratórios de Saúde) ou por empresas que possuam certificado de BPL (Boas Práticas de Laboratório). Também é exigido o controle de qualidade do produto acabado, com métodos analíticos que incluam os perfis cromatográficos e prospecção fitoquímica, além da comprovação de segurança de uso, incluindo estudos com toxicidade pré-clínica (ANVISA, 2004). Para que os fitomedicamentos possam ser prescritos pela classe médica, são necessários estudos farmacológicos pré-clínicos, estudos toxicológicos em animais e estudos clínicos (YUNES e CALIXTO, 2001). Neste contexto, a caracterização botânica, fitoquímica, farmacológica e toxicológica é de fundamental importância para garantir à população um uso seguro e eficaz das plantas medicinais.

2. Revisão da Literatura

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. *Cassia occidentalis* L.

2.1.1. Aspectos Botânicos

Segundo Joly (2002) a família Leguminosae é constituída por mais de 600 gêneros que reúnem mais de 13.000 espécies espalhadas por todo o mundo, especialmente nas regiões tropicais e subtropicais, divididas em pelo menos 3 subfamílias (*Mimosoideae*, *Caesalpinioideae* e *Faboideae* (*Papilionoideae*)). A subfamília *Caesalpinioideae* compreende cerca de 150 gêneros, muito bem representados no Brasil, dos quais, o que apresenta maior número de espécies, é o gênero *Cassia*, conhecido também como *Senna*.

De acordo com descrição de Pio Corrêa (1984), *Cassia occidentalis* é um arbusto glabro, de caule herbáceo ou apenas lenhoso na base, que atinge pouco mais de 1 metro de altura; os ramos são cilíndricos ou ligeiramente angulosos; as folhas são alternadas com raquis comprida e estipulada com uma glândula na base, composta de 4 a 6 pares de folíolos curto-peciolados, de até 4 cm de comprimento e 25 mm de largura, com coloração verde-escura nas duas páginas; as flores são grandes, amarelas, com nervuras cor de laranja, dispostas em pequenos racimos axilares, solitários nas flores superiores ou aglomerados formando panículas terminais; os frutos são do tipo vagem glabra, de até 12 cm de comprimento e 9 mm de largura, reta ou arqueada, contendo cerca de 20 a 40 sementes ovóides, castanho-escuro, duras, lisas, agudas numa extremidade e arredondadas na outra (Figura 1).

Espontânea em todo o Brasil, sobretudo nos terrenos abertos, taperas, subúrbios de povoações e margens de estradas (CORRÊA, 1984), é conhecida popularmente como fedegoso, manjerioba, folha-de-pajé, maioba, fedegoso-verdadeiro, fedegosa, mamangá,

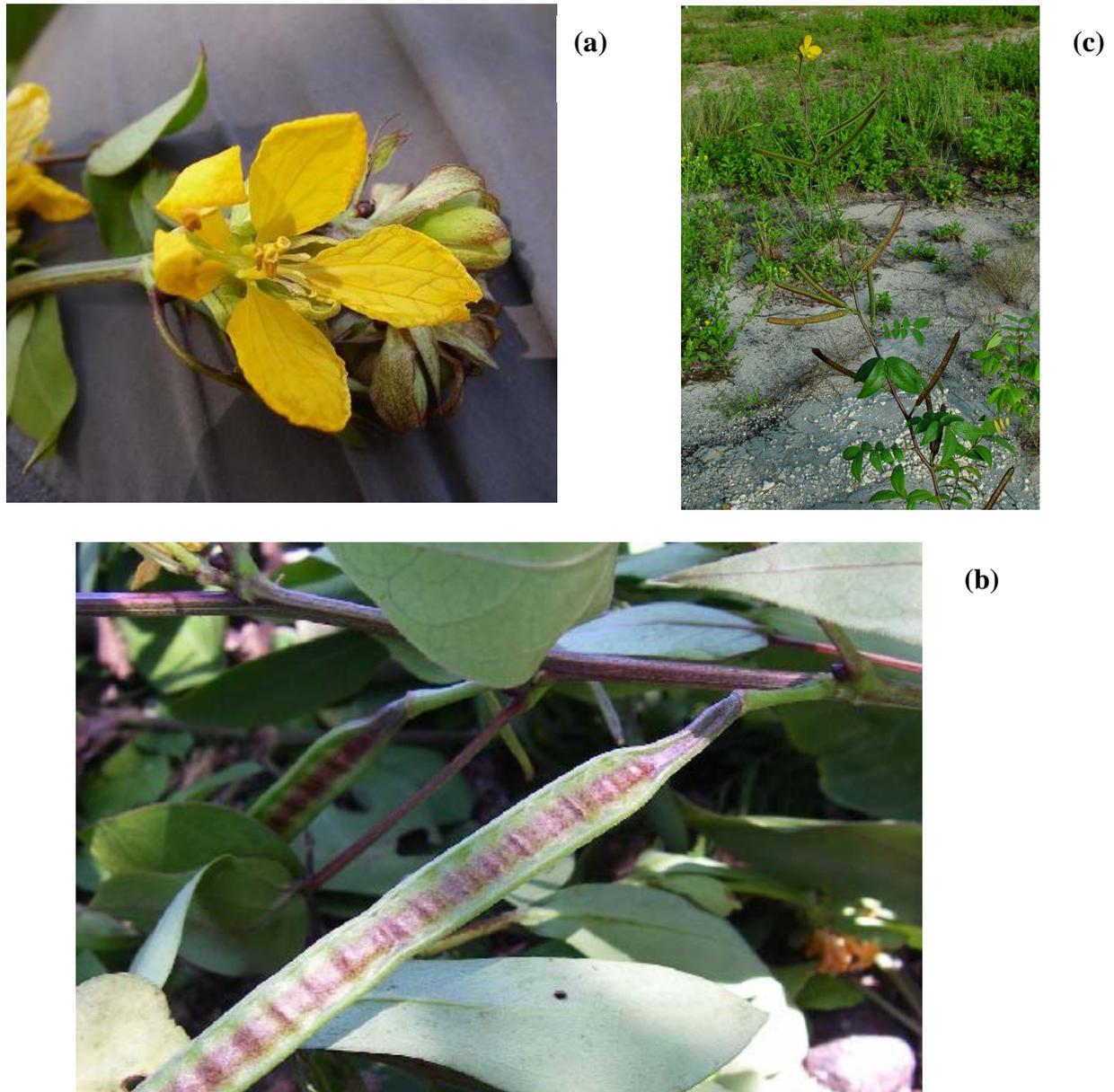


Figura 1 – Fotografia de *Cassia occidentalis*, mostrando detalhes da flor (a), vagem (b) e aspectos gerais (c). Fonte: Missouri Botanical Garden (online), 2008.

tararucu, mata-pasto, rioba, majerioba, lava-pratos, lava-prados e ibixuma (DI STASI e HIRUMA-LIMA, 2002).

2.1.2.Aspectos Fitoquímicos

Espécies do gênero *Cassia* revelaram uma grande diversidade de substâncias inéditas e bioativas, com padrões moleculares variados. A literatura relata o isolamento de mais de 350 metabólitos secundários em espécies deste gênero distribuídas em regiões tropicais e subtropicais de várias partes do mundo. Estes estudos evidenciaram a ocorrência de substâncias de várias classes, sendo as antraquinonas, flavonóides e outros compostos fenólicos os constituintes mais freqüentes na maioria das espécies (VIEGAS et al, 2006).

Vários constituintes de *Cassia occidentalis* já foram identificados em diversas partes da planta. Foram isolados das sementes de *Cassia occidentalis* ácidos cáprico, mirístico, palmítico, esteárico e oléico (TEWARI e GUPTA, 1953; DI STASI e HIRUMA-LIMA, 2002; MIRALLES e GAYDOU, 1986), triglicerídeos, ácidos monoenoico, dienóico e trienóico (DI STASI e HIRUMA-LIMA, 2002), além do ácido graxo cet(Z)-7-oxo-11-octadecenóico (DAULATABAD et al., 1996). Também foram detectados derivados antraquinônicos (RAI e SHOK, 1983; LAL, 1973; 1974) e o conteúdo de óleo, carotenóides e tocoferóis foi avaliado durante o desenvolvimento das sementes (DI STASI e HIRUMA-LIMA, 2002). Da raiz de *Cassia occidentalis* foram isolados pinselina, 1,7-dihidroxi-3-metilxantona, 1,8-dihidroxiantraquinona (WADER e KUDAV, 1987), bis (tetrahydro) antraceno, occidentalol-1, occidentalol-2, crisofanol, emodina, pinselina, questina, germicrisona, metilgermitorsona e singueanol-1 (KITANAKA e TAKIDO, 1989). Das folhas de *Cassia occidentalis* foram isolados hidrocarbonetos (MAJUMDAR et al, 1987) e vários derivados antraquinônicos (TIWARI e SINGH, 1977; COSTA, 1986; CHAUHAN et al., 2001). A concentração de compostos fenólicos totais foi estimada em folhas e caules de *Cassia occidentalis* em diferentes estágios de desenvolvimento (AMBASTA et al., 1990). Em estudos realizados no Departamento de Farmácia da UFPE, sob a supervisão do Prof. Haroudo Xavier, utilizando técnica de cromatografia em camada delgada, foi verificada a presença de flavonóide, triterpeno e antraquinona em extrato metanólico de *Cassia occidentalis* (raiz, caule e folha). Os testes foram negativos para a presença de alcalóides e identificaram apenas uma pequena quantidade de saponina.

A contínua identificação de novos metabólitos de *Cassia occidentalis*, aliada a novos

métodos de avaliação farmacológica e biológica está sendo determinante na descoberta de compostos ativos e que apresentem seletividade por determinados alvos biológicos (VIEGAS et al, 2006).

2.2. Estudos Farmacológicos

A procura de novos agentes farmacologicamente ativos, obtidos de plantas tem levado à descoberta de muitas drogas clinicamente ativas. Diversas plantas da flora brasileira são utilizadas na medicina popular, mas muitas delas ainda necessitam de estudos que dêem suporte científico ao seu uso na terapêutica (SOUZA BRITO e SOUZA BRITO, 1993).

É inegável a fundamental participação dos medicamentos de origem natural no desenvolvimento da farmacologia e da terapêutica, ainda que, paulatinamente, os fitoterápicos venham sendo substituídos por análogos ou derivados sintéticos. O ácido acetilsalicílico (aspirina) é exemplo clássico: em 1763, Edward Stone introduziu o extrato da casca do salgueiro (*Salix alba*) para o tratamento da malária, possibilitando que, na primeira metade do século XIX, fosse isolado o ácido salicílico, inicialmente do salgueiro e depois de outras plantas (FERREIRA, 1985). O ácido acetilsalicílico, análogo sintético que substituiu o ácido salicílico, representa em nossos dias o protótipo de um grupo amplo de drogas anti-inflamatórias, os anti-inflamatórios não-esteróides (FERREIRA, 1985).

Produtos naturais são amplamente utilizados, desde a antiguidade, por diversas comunidades, devido a suas propriedades anti-inflamatórias. A inflamação (do latim *inflamare* e do grego *phlogos*, que significam pegar fogo), representa um processo fisiopatológico fundamental para eliminar estímulos lesivos ao organismo vivo. Esta é uma resposta padrão, que ocorre de maneira independente da natureza do estímulo causador da lesão (físico, químico ou biológico) e se caracteriza pela presença de rubor (eritema), calor (aumento da temperatura local), tumor (edema) e dor, levando, muitas vezes, à perda da função do órgão ou tecido inflamado.

Após a agressão tecidual se seguem imediatamente fenômenos vasculares necessários a circunscrever, limitar e remover o estímulo lesivo. Inicialmente, ocorre dilatação e engurgitamento dos vasos da área afetada, principalmente capilares e arteríolas, com aumento do fluxo sanguíneo. Esses fenômenos determinam o aparecimento de um eritema localizado e aumento da temperatura na área. Numa etapa seguinte, ocorre extravasamento de plasma e proteínas plasmáticas para o tecido intersticial, com desenvolvimento de edema. Fenômenos

subsequentes constituem migração leucocitária e atividade fagocitária por células competentes. Todas essas alterações descritas anteriormente são acompanhadas de dor na área afetada, causada primariamente pela estimulação das terminações nervosas por algumas destas substâncias liberadas durante o processo inflamatório, por hiperalgesia (aumento da sensibilidade dolorosa) promovida pelas prostaglandinas, mas também em parte por compressão relacionada ao edema (LAPA et al., 2003).

Devido ao seu papel de destruir os agentes agressores e de remover os detritos celulares, o processo inflamatório possui um caráter potencialmente lesivo dos tecidos adjacentes. Para que isto não aconteça, o organismo deve controlar muito bem todos os mecanismos que devem ser ativados após a lesão e, imediatamente inativados, quando o agente lesivo for eliminado, caso contrário a reação inflamatória perde seu caráter protetor e transforma-se numa entidade nosológica (LAPA et al., 2003).

Os mecanismos fisiopatológicos desencadeados pelo estímulo lesivo representam ações farmacológicas de substâncias endógenas que são liberadas, ou ativadas, no decorrer do processo. Dentre os mediadores do processo inflamatório identificados, encontram-se: aminas vasoativas (histamina), eicosanóides (metabólitos do ácido araquidônico-prostaglandinas e leucotrienos), fator ativador de plaquetas (PAF), citocinas (interleucinas), cininas plasmáticas (bradicinina), sistema do complemento, radicais livres, entre outros. Um único sinal inflamatório pode ser produzido por um conjunto de mediadores agindo independente e sinergicamente, e um mesmo mediador pode ser ativo em diferentes etapas da resposta inflamatória. O tipo e a quantidade de cada mediador pode variar conforme o desenvolvimento do processo e conforme o tipo de estímulo lesivo. Mediadores de ação rápida (aminas vasoativas, eicosanóides e produtos do sistema cininérgico) modulam a resposta imediata, enquanto que mediadores neo-sintetizados como leucotrienos e interleucinas, controlam o acúmulo e ativação de células no local inflamado (LAPA et al., 2003).

Atualmente existem vários produtos, naturais e sintéticos, que são utilizados para o tratamento dos mais diversos processos inflamatórios. Entretanto, até o momento, não foi identificado o antiinflamatório ideal, quer seja pela limitação de sua eficácia, quer seja pela amplitude dos seus efeitos colaterais. Neste aspecto, é importante salientar que, muitos dos antiinflamatórios disponíveis atualmente são capazes de induzir lesão gástrica por inibirem a síntese de prostaglandinas, o que representa uma importante limitação ao uso do produto. Assim, a procura por substâncias que apresentem potente atividade antiinflamatória e efeitos colaterais limitados, continua sendo bastante estimulada na comunidade científica.

Vários modelos “in vivo” são utilizados na pesquisa de compostos com atividade

anagésica/antiinflamatória (WALKER; FOX; URBAN, 1999). Dentre os parâmetros normalmente avaliados estão edema, alteração da permeabilidade vascular, migração leucocitária, febre e dor. Apesar de, na maioria das vezes, não se chegar a um mecanismo de ação definitivo da substância ou extrato da planta testado, esses modelos experimentais são de grande importância e representam o ponto de partida para a caracterização farmacológica de novos compostos capazes de interferir com o curso da inflamação (LAPA et al., 2003).

2.2.1. Testes da atividade antiinflamatória

Existem atualmente vários modelos experimentais usados para testar a atividade antiinflamatória de uma substância, como por exemplo, o modelo de edema de pata induzido no animal por um agente flogístico (carragenina, dextrana, histamina, serotonina), o granuloma induzido por pelota de algodão, o aumento de permeabilidade capilar induzido por agentes inflamatórios e a pleurizia induzida por carragenina entre outros.

O modelo do edema de pata avalia o aumento do volume da pata do animal após a injeção subplantar do agente flogístico. Este edema é agudo e progressivo, proporcional à intensidade da resposta inflamatória e seu desenvolvimento depende do agente flogístico utilizado. O edema produzido pela carragenina é bifásico, relacionado nos primeiros 60 a 90 minutos à liberação de mediadores da inflamação como histamina e serotonina e, posteriormente, após as 3 horas, mantido principalmente por prostaglandinas (VINEGAR; TRUAX; SELPH, 1973; DI ROSA; GIROUD; WILLOUGHBY, 1971). Já o edema induzido por dextrana (polímero formado por resíduos de alfa-D-glicopiranosil) é decorrente da liberação de histamina e serotonina pelos mastócitos (DI ROSA; GIROUD; WILLOUGHBY, 1971). O edema também pode ser induzido pela injeção de um mediador inflamatório o que permite avaliar mais diretamente o efeito da droga.

O modelo de permeabilidade capilar avalia a quantidade de proteína extravasada por entre as células endoteliais que se retraem em decorrência da ação dos mediadores da inflamação e o modelo de pleurizia mede o número de leucócitos no exudato pleural. O modelo do granuloma é usado para avaliar o processo de inflamação subcrônica e mede a formação do tecido granulomatoso no decorrer de cerca de 7 dias (LAPA et al., 2003).

2.2.2. Testes da atividade analgésica

A resposta nociceptiva é decorrente da ação de numerosos mediadores químicos que atuam em sítios periféricos, medulares ou centrais e modulam esta resposta.

O teste das contorções abdominais avalia a resposta motora decorrente de um estímulo nociceptivo aplicado por via intraperitoneal. Em camundongos, esta resposta caracteriza-se por contorções do abdome seguida de extensão de uma ou ambas as patas (KOSTER; ANDERSON; DE BEER, 1959) Este modelo geralmente utiliza o ácido acético e é usado para testes de triagem pois a nocicepção é produzida por um conjunto de eventos, neurotransmissores e neuromoduladores, sendo sensível a analgésicos centrais e/ou periféricos. Para se obter um teste mais específico, pode-se substituir o ácido acético por Kaolin (bradicinina) ou acetilcolina, por exemplo (LAPA et al., 2003).

Um outro modelo bastante utilizado é o teste da placa quente que avalia o tempo de latência que um animal apresenta quando colocado sobre uma superfície aquecida à mais de 50° C, para trocar rapidamente a pata de apoio (sapatear), levantar ou lambear uma das patas (WOOLFE e MACDONALD, 1944). Já o teste do “tail-flick” avalia o tempo de latência que o animal apresenta em retirar a cauda submetida a um estímulo térmico de intensidade superior à 40°C. No caso da placa quente a resposta é de integração central enquanto no modelo do “tail-flick”, o reflexo de retirada da cauda é de integração medular (LAPA et al., 2003).

Um outro teste, também bastante utilizado para analisar a atividade analgésica de substâncias, é o teste da formalina. Este teste caracteriza-se pela injeção de formalina na pata traseira de camundongos (HUNSKAAR e HOLE, 1987). É um modelo bifásico, sendo que a primeira fase, que se desenvolve até 5 minutos após a injeção da formalina, tem um caráter neurogênico e é sensível a analgésicos opióides. A segunda fase, inicia-se 15 a 20 minutos após a injeção de formalina e atinge valores máximos, 30 a 45 minutos após, é de origem inflamatória e sensível a analgésico não-esteroidais (TJOLSEN et al.,1992). O índice de nocicepção é avaliado pelo tempo que o animal permanece lambendo ou mordendo a pata injetada.

2.2.3. Testes da atividade antipirética

A febre é uma resposta imunológica desenvolvida pelo hospedeiro em contato com pirógenos exógenos, como os polissacarídeos presentes em fungos e bactérias, o que resulta em um aumento temporário da temperatura corporal basal. A liberação endógena de citocinas (interleucina 1 e 6, TNF) de macrófagos e leucócitos e a conseqüente biossíntese hipotalâmica de prostaglandina E₂ (provável mediador final da febre) ocorre em resposta ao estímulo pirogênico e leva a um reajuste do centro termoregulatório e a instalação da febre. A atividade antipirética de substâncias pode ser estudada por meio de um teste onde a hipertemia é induzida pela administração de levedura de cerveja (*Saccharomyces cerevisiae*) aos animais e a temperatura avaliada a cada hora, durante um período de 4 horas após a administração do extrato (LAPA et al., 2003).

2.2.4. Testes da atividade antiulcerogênica

Os principais modelos para estudar a atividade antiulcerogênica de substância são os modelos de indução de lesões gástricas por medicamentos como o ácido acetil salicílico e a indometacina (DJAHANGUIRI, 1969), por estresse e por álcool (SENAY e LEVINE, 1967; ROBERT et al., 1979), que são modelos agudos, e o modelo de lesões gástricas induzidas por ácido acético (TAKAGI; OKABE; SAZIKI, 1970), que é um modelo de úlcera crônica.

Nestes modelos, conta-se o número de úlceras, mede-se o seu tamanho e avalia-se também de forma semi-quantitativa, as lesões da mucosa gástrica que precedem a ulceração, que por não permitirem mensuração direta e fácil, são avaliadas subjetivamente e pontuadas segundo o grau aparente de intensidade e comprometimento da mucosa (LAPA et al., 2003).

O álcool induz injúria da mucosa gástrica, independente da secreção ácida, caracterizada pela presença de edema da mucosa, focos hiperêmicos e hemorrágicos, esfoliação celular e infiltração de células inflamatórias. Vários fatores parecem estar implicados neste processo tais como, metabólitos do ácido araquidônico, produtos secretados por mastócitos e espécies reativas do oxigênio (HIRAISHI et al., 1999). A aspirina ou indometacina, antiinflamatórios não-esteroidais, induzem lesões gástricas por inibirem a biossíntese de prostaglandinas (PGE₂), responsáveis pela gastroproteção. As prostaglandinas estimulam a secreção de muco e inibem a secreção ácida. A lesão produzida pelo estresse envolve mecanismos nervosos centrais, principalmente hipotalâmicos; não muito bem

conhecidos, mas provavelmente relacionados à contratilidade muscular gástrica e à redução do fluxo sanguíneo da mucosa gástrica, com pouca participação da secreção ácida (GLAVIN e SZABO, 1992).

2.2.5. Farmacologia da Espécie *Cassia occidentalis*

As plantas do gênero *Cassia* são largamente utilizadas na medicina tradicional em todo o mundo para uma ampla variedade de propósitos, sendo algumas espécies usadas, desde a antigüidade, como potente purgativo e laxativo, devido à presença na sua composição química de glicosídeos antraquinônicos (ELUJOBA; ABERE; ADELUSI, 1999; AKOMOLAFE et al., 2003). No Peru, as raízes de *Cassia occidentalis* são empregadas como diurético e sua decocção é usada para tratar a febre (SOUKUR, 1970). As sementes são fermentadas em uma bebida e usadas no tratamento da asma enquanto uma infusão da flor é usada no tratamento da bronquite. Os índios da Nicarágua usam a decocção de folhas frescas para dor, dor uterina menstrual e constipação intestinal (GUPTA et al., 1979). No Panamá, um chá de folhas é usado para cólicas estomacais e as folhas esmagadas são usadas para preparação de um cataplasma empregado como antiinflamatório (NAGARAJU, 1990). Em vários países as folhas secas de fedegoso são esmagadas ou fermentadas em um chá e aplicadas externamente para o tratamento de doenças da pele, feridas, fungos, abscessos e como um analgésico e antiinflamatório (NAGARAJU e RAO, 1990; RAIN TREE NUTRITION, 2006). A raiz, fortemente amarga, é usada como antídoto de vários venenos e como abortivo (CORRÊA, 1984).

No Brasil, raízes, folhas e caule além de serem empregadas como antitérmico, laxante, diurético e colagogo, também são amplamente utilizadas para o tratamento da tuberculose, gonorréia, dismenorréia, anemia, gripes, dores de barriga e de cabeça, como também para o tratamento de doenças hepáticas e do trato urinário (COIMBRA, 1994; CRUZ, 1995; EMPERAIRE, 1982; GAVILLANES et al., 1982; GRANDI et al., 1982). Na região amazônica a infusão das folhas é usada no tratamento da malária.

Com base principalmente no amplo uso popular, *Cassia occidentalis* vem sendo comercializada por alguns laboratórios farmacêuticos (TROPILAB[®] INC, RAIN-TREE NUTRITION INC). Em Pernambuco, o Laboratório Pernambucano (LAPERLI) comercializa o extrato de *Cassia occidentalis*. há mais de 50 anos com o nome de CASSIA VIRGÍNICA[®], indicado para o tratamento de gripes, febres, úlceras varicosas e erisipelas.

Entretanto, apesar de ser amplamente utilizada na medicina popular, muitos dos efeitos de *Cassia occidentalis* ainda não estão amplamente comprovados. Desde a década de 70, vários grupos de pesquisa em todo o mundo têm se dedicado ao estudo desta espécie. Por meio de ensaios *in vitro* as propriedades antibacteriana, antiviral, antifúngica, antiparasitária, antimalária e inseticida do fedegoso foram pesquisadas (FENG et al., 1962; SAMA et al., 1976; CÁCERES et al., 1991; HUSSAIN, 1991; SCHMEDA-HIRSCHMANN e ARIAS, 1992; GASQUET et al., 1993). Em estudos com animais de laboratório, algumas propriedades farmacológicas vêm sendo estudadas como as atividades antiinflamatória, hepatoprotetora, antiulcerogênica, laxativa, relaxante muscular e hipotensiva (FENG et al., 1962; SADIQUE et al., 1987; ELUJOBA et al., 1989; SARAF et al., 1994; JAFRI et al., 1999; AJAGBONNA et al., 2001 e LIRA et al., 2005).

2.3. Estudos Toxicológicos

As plantas medicinais têm seu uso descrito por praticamente todos os povos desde os tempos mais remotos. Entretanto, apesar dos avanços científicos mais recentes, o uso de espécies vegetais como recurso terapêutico, ainda encontra-se fundamentado predominantemente na cultura popular, carecendo de informações quanto à eficácia e segurança.

Muitas plantas contêm substâncias capazes de exercer ação tóxica sobre organismos vivos. Segundo algumas teorias, essas substâncias seriam formadas com a função de defender a espécie de seus predadores. Por isso não é de surpreender que muitas delas acumulem substâncias de elevada toxicidade, como os glicosídeos cianogênicos, presentes na mandioca-brava; proteínas tóxicas como a ricina, presente na mamona; muitos alcalóides, como a coniina, presente na cicuta; e a estricnina, presente na noz-vômica. Cabe ressaltar que enquanto algumas plantas são completamente desconhecidas quanto ao potencial de causar intoxicações, outras, são reconhecidamente tóxicas, destacando-se em nosso meio, comigo-ninguém-pode (*Dieffenbachia picta* (L.) Schott), coroa-de-cristo, pinhão-de-purga ou pinhão-de-papagaio (*Jatropha curcas* L.), aroeira-brava e cartucheira (SCHENKEL et al., 2000).

Comparada com a dos medicamentos usados nos tratamentos convencionais, a toxicidade de plantas medicinais e fitoterápicos pode parecer trivial. Isto, entretanto, não é verdade. A toxicidade de plantas medicinais é um problema sério de saúde pública. Os efeitos adversos dos fitomedicamentos, possíveis adulterações e toxicidade, bem como as ações

sinérgicas, ocorrem comumente. As pesquisas realizadas para a avaliação do uso seguro de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil ainda são incipientes, assim como o controle da comercialização pelos órgãos oficiais em feiras livres, mercados públicos ou lojas de produtos naturais (VEIGA-JÚNIOR et al., 2005).

2.3.1. Estudos Toxicológicos Pré-clínicos

Segundo Draize e colaboradores (1944), a toxicidade de uma substância é definida como a capacidade de causar dano grave ou morte de um determinado organismo. Em potencial, toda substância é capaz de produzir efeitos tóxicos, dependendo apenas de fatores como dose, tempo, modo e frequência de administração (LOOMIS e HAYES, 1996). Testes toxicológicos são realizados com a finalidade de classificar toxicologicamente as substâncias e fornecer informações a respeito de seu uso (LARINI e OLIVEIRA, 1993).

Devido a questões éticas, morais e legais a obtenção de dados toxicológicos em humanos é bastante limitada, sendo a maioria dos dados obtida por meio de testes pré-clínicos que utilizam animais de laboratório em condições padronizadas (BOELSTERLI, 2003).

De acordo com a resolução-RE nº90 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de 16 de março de 2004, os testes que devem ser realizados para os estudos de toxicologia pré-clínica de fitoterápico são: toxicidade aguda, toxicidade de doses repetidas e longa duração (trinta dias a um ano, a depender da frequência de uso do produto) e estudo especial de genotoxicidade, quando houver indicação de uso contínuo em humanos.

A toxicidade aguda avalia os efeitos tóxicos decorrentes da administração da substância, em dose única ou doses múltiplas, por um período de 24 horas, e também seus efeitos durante 14 dias após a administração (LARINI e OLIVEIRA, 1993). No estudo de toxicidade aguda, as informações obtidas devem ser usadas em estudos subsequentes de toxicidade prolongada (LOOMIS e HAYES, 1996).

O teste de toxicidade prolongada analisa e caracteriza todos os efeitos provocados por uma determinada substância quando administrada diariamente a animais experimentais, em doses previamente estabelecidas e por períodos prolongados (LOOMIS e HAYES, 1996). Os principais parâmetros que devem ser observados durante o período de tratamento são modificações na atividade motora e no comportamento, no consumo de água e ração, no peso dos animais, na cor e textura dos pêlos e na frequência cardiorespiratória. Ao fim dos experimentos os animais devem ser sacrificados para coleta de sangue (estudo bioquímico e

hematológico) e remoção dos órgãos para análise macro e microscópica (BARNES e DOURSON, 1988).

2.3.2. Teratogênese e Toxicologia da Reprodução

A toxicologia do desenvolvimento engloba a teratologia e a toxicologia da reprodução. A teratologia estuda as alterações induzidas durante o desenvolvimento, entre a concepção e o nascimento, enquanto que a toxicologia da reprodução se encarrega do estudo dos efeitos adversos que ocorrem nos sistemas reprodutores, masculino e feminino, resultantes da exposição a agentes químicos (BARROS e DAVINO, 1996).

De acordo com Webster e Freeman (2001), os maiores e mais sérios riscos associados com a exposição a drogas durante a gestação são a possibilidade de malformações congênitas, retardo no desenvolvimento e embriofetotalidade. Os agentes capazes de induzir retardo no desenvolvimento, variações na ossificação ou morte do concepto, mas que não são capazes de promover anormalidades, são denominados de embriofetotóxicos, enquanto aqueles capazes de promover malformações congênitas são conhecidos como teratogênicos.

Antes da tragédia da talidomida, no início da década de 60, não havia por parte dos farmacologistas grande preocupação com possíveis efeitos teratogênicos, carcinogênicos ou mutagênicos (CLARK, 1993). Hoje se sabe que a maioria dos agentes químicos atravessa facilmente a placenta através de simples gradiente de concentração, desde que possuam as propriedades físico-químicas necessárias para transpor membranas. Além disso, pode-se dizer que existe, para cada agente químico, uma dose limite a partir da qual começam a ser observados os efeitos tóxicos sobre o desenvolvimento embriofetal (WILSON, 1973; NISHIMURA e TANIMURA, 1976).

A gestação pode ser dividida em 3 fases: pré-implantação, organogênese e fetal (FRITZ e GIESE, 1990). A fase de pré-implantação compreende o período que vai desde a fecundação até a implantação do blastocisto. Na espécie humana, esse período vai até o 17º dia de gestação, enquanto que em ratos e camundongos, até o 6º dia, aproximadamente (FRITZ e GIESE, 1990). No período de pré-implantação, o embrião é bastante resistente à teratogênese, e caracteriza-se pela presença de células totipotentes em divisão (FRITZ e GIESE, 1990; ALMEIDA; MELO; XAVIER, 2000). Após a implantação, o embrião inicia a fase de organogênese, que na espécie humana vai do 18º ao 40º dia de gestação, e no rato, do 7º ao 14º dia. Esse período é caracterizado por uma intensa proliferação e migração celular,

remodelamento tissular e formação rudimentar das estruturas do corpo. É o período de maior susceptibilidade à ação de agentes teratogênicos e embriofetotóxicos, no qual o maior número de malformações podem ser induzidas (BRENT et al., 1993). Com o fim da organogênese, tem início a terceira fase, chamada de fase fetal, caracterizada por diferenciação e crescimento tissular, maturação fisiológica dos diferentes sistemas e crescimento ponderal do feto (FRITZ e GIESE, 1990). Nesse período, a sensibilidade frente a malformações anatômicas é extremamente baixa, porém a exposição a agentes químicos pode produzir morte celular e inibição da diferenciação e divisão celular. Essas alterações podem interferir com a formação dos sistemas nervoso, endócrino e imunológico, promovendo desordens funcionais e de comportamento (AUROUX, 1997).

Estima-se que um ser humano possa estar exposto a aproximadamente cinco milhões de diferentes substâncias químicas, mas destas, apenas em torno de 1.500, foram testadas em animais e pouco mais de trinta são comprovadamente teratogênicas ao ser humano. Esse pequeno número se deve às dificuldades de investigação de teratogenicidade nos humanos. Normalmente, os roedores são utilizados nestes estudos, entretanto, devido às diferenças genéticas entre as espécies, alguns estudos não foram bem sucedidos na identificação de teratógenos humanos. Por exemplo, os corticóides, potentes teratógenos em roedores, são considerados seguros para o homem, por outro lado, a talidomida, um teratógeno potente para o homem, é seguro para a maioria dos animais. Desta forma, a evidência definitiva de uma droga ser ou não teratogênica para humanos só pode ser comprovada no próprio homem (SCHÜLER-FACCINI et al., 2001).

Na utilização de qualquer medicamento durante a gestação, deve sempre ser considerada a relação risco-benefício. Esse mesmo cuidado deve ser aplicado ao uso de plantas medicinais. Assim, para cada situação específica, deve ser estabelecida uma relação risco-benefício própria. Se para muitos medicamentos as informações disponíveis são escassas, para as plantas medicinais essa escassez de dados é ainda mais acentuada. Na presença de alguma informação que sugira risco na gestação, plantas medicinais devem ser evitadas, até que evidências garantam seu uso seguro (MENGUE et al., 2001).

2.3.3. Toxicologia da Espécie *Cassia occidentalis*

Cassia occidentalis é comumente encontrada em pastos e cultivada em campos juntamente com cereais de grãos de soja e milho; durante a colheita é quase impossível

impedir que esta planta se misture com os cereais (LAL e GUPTA, 1973). É freqüente a observação de morte de animais de pastagem como vacas, cavalos, porcos e cabras intoxicados pelo consumo de *Cassia occidentalis*. Vários estudos com diferentes animais tal como bois (DOLAHITE e HENSON, 1965), porcos (COLVIN et al., 1986), cavalos (IRIGOYEN; GRAÇA; BARROS, 1991), ovelhas, coelhos (DOLAHITE e HENSON, 1965; TASAKA et al., 2000), frangos (SIMPSON; DAMRON; HARMS, 1971; HARAGUCHI et al., 1998a,b), cabras (SULIMAN; WASFI; ADAM, 1982) e ratos (CALORE et al., 2000), têm demonstrado que a ingestão de grandes quantidades de sementes produz sintomas como ataxia, apatia, diarreia, dispnéia, anorexia e morte com degeneração dos músculos esqueléticos e cardíacos (BARBOSA-FERREIRA et al. 2005, RAIN TREE NUTRITION, 2006). Uma substância encontrada nas sementes de espécies do gênero *Cassia* e identificada como diantrona (derivada de glicosídeos antraquinônicos), tem sido relacionada aos efeitos tóxicos observados, característicos de miopatia mitocondrial (HARAGUCHI et al. 1996). Apesar de efeitos neurotóxicos não terem sido relatados em algumas espécies animais, o baixo peso molecular da diantrona possibilita que ela atravesse a barreira hemato-encefálica, e possa produzir injúria no sistema nervoso central (BARBOSA-FERREIRA et al., 2005).

Entretanto, estudos conduzidos por Medoua e Mbofung (2003 e 2007) mostraram que uma bebida preparada com as sementes de *Cassia occidentalis* não apresenta nenhum risco de toxicidade para o consumo devido ao processo tradicionalmente usado pela população de torrar as sementes, o qual elimina o fator tóxico presente nas sementes e além do que, a água usada como solvente não é suficiente para extrair a toxina na bebida.

As espécies do gênero *Cassia* em geral, devido à presença de glicosídeos antraquinônicos em sua composição, são amplamente utilizadas e comercializadas como laxativos. Entretanto, o uso indiscriminado da planta, pode produzir um quadro de sintomas tóxicos caracterizado por náuseas, vômitos, cólicas abdominais e acentuada diarreia, acompanhado de distúrbios hidroeletrolíticos em casos graves. As espécies usadas para essa finalidade devem ser consumidas com cuidado, especialmente por crianças (DI STASI e HIRUMA-LIMA, 2002).

Estudos realizados por Lira e colaboradores (2005) em camundongos, utilizando raízes de *Cassia occidentalis*, demonstraram ausência de efeitos tóxicos com doses de até 500 mg/kg por via intraperitoneal e 1.000 mg/kg por via oral. São necessários mais estudos para avaliar o potencial toxicológico das diferentes partes da planta.