



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE BIOCIÊNCIAS  
CURSO DE GRADUAÇÃO  
BACHARELADO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS COM ÊNFASE EM CIÊNCIAS  
AMBIENTAIS

CLÁUDIA BERNADETE DE SOUZA LIRA

**ANÁLISE TOXICOLÓGICA DE EXTRATO HIDROETANÓLICO DE CLADÓDIOS  
DE *Harrisia adscendens***

Recife

2023

CLÁUDIA BERNADETE DE SOUZA LIRA

**ANÁLISE TOXICOLÓGICA DE EXTRATO HIDROETANÓLICO DE CLADÓDIOS  
DE *HARRISIA ADSCENDENS***

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado ao Bacharelado em Ciências Biológicas com ênfase em Ciências Ambientais da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de bacharel.

Orientador (a): Prof. Dr. Thiago Henrique Napoleão

Coorientador (a): Anderson Felipe Soares de Freitas

Recife

2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Lira, Cláudia Bernadete de Souza .

ANÁLISE TOXICOLÓGICA DE EXTRATO HIDROETANÓLICO DE  
CLADÓDIOS DE HARRISIA ADSCENDENS / Cláudia Bernadete de Souza  
Lira. - Recife, 2023.

44 p. : il., tab.

Orientador(a): Thiago Henrique Napoleão

Cooorientador(a): Anderson Felipe Soares de Freitas

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de  
Pernambuco, Centro de Biociências, Ciências Biológicas /Ciências  
Ambientais - Bacharelado, 2023.

1. Bioquímica. I. Napoleão, Thiago Henrique . (Orientação). II. Freitas,  
Anderson Felipe Soares de. (Cooorientação). IV. Título.

570 CDD (22.ed.)

CLÁUDIA BERNADETE DE SOUZA LIRA

**ANÁLISE TOXICOLÓGICA DE EXTRATO HIDROETANÓLICO DE CLADÓDIOS  
DE *HARRISIA ADSCENDENS***

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado ao Bacharelado em Ciências Biológicas com ênfase em Ciências Ambientais da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de bacharel.

Aprovada em: 25/09/2023

**COMISSÃO EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Thiago Henrique Napoleão/ UFPE

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Patrícia Maria Guedes Paiva/ UFPE

---

Dra. Leydianne Leite de Siqueira Patriota/ UFPE

Recife  
2023

Trabalho inteiramente dedicado aos meus pais, Claudemira e Bernardino, que fizeram e fazem de tudo por mim, sem os quais eu não teria chegado até aqui. Vocês são meu maior exemplo de amor, carinho e dedicação. Nunca serei capaz de agradecer o bastante. Amo vocês.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus, pela força e coragem para seguir meus sonhos. Agradeço do fundo do meu coração aos meus pais por toda paciência, amparo, colo, orientação, torcida e amor. Bernardino e Claudemira, essa conquista é nossa. À minha família, em especial minha Tia Neide e Madrinha Zizi pela torcida e pela animação ao me ver conquistando sonhos.

Agradeço imensamente aos professores que acreditaram no meu potencial desde o começo e me deram a oportunidade de chegar até aqui. A todos os professores do BIOPROT, Patricia Paiva, Thâmarah Lima, Ana Patricia, Tereza Correia e em especial Thiago Napoleão, por toda paciência, apoio e pelas orientações passadas e futuras. Ao Prof. Marco Katzenberger pela oportunidade de monitoria, pelos conselhos e orientação. À Fernanda que me deu a primeira oportunidade de estágio e segurou a minha mão, pela orientação e amizade. A Anderson por toda paciência e tempo dedicado a me ensinar sobre experimentação animal.

À Nathália, Silvestre e Myllena, por todo suporte e carinho, além de terem aguentado meus surtos e reclamações e nunca deixaram de me encorajar. A Caio, Cauane, Carmen, Everton, Júlia, Nathália, Augusto, Thiago e todos os “Biologatos”, que tornaram a graduação mais leve e suportável. A todos os meus colegas e professores do BIOPROT, em especial Thiago Lucas, Luis, Kennya, Mateus, Amanda, Leyde, Nataly, Eduarda, Lucas, Bob, Alicia, Cleide, Ednaldo, Ju, Patrick, Angela, Wenio, Jinaldo, e todos os outros que compõem esse maravilhoso e enorme grupo. Aos meus amigos Davi, Sérgio, Ana, Giullia, Gabriel, Felipe e Marcus pelo encorajamento.

Às queridas do clube de leitura Amanda, Anna, Bebel, Duda, Lais, Lara, Luiza, Nara, Natália e Natalielly por todo o apoio e amizade. A toda equipe do Centro de Isoladas Menelau Júnior, que foi fundamental na minha educação e sucesso. E a todos os outros amigos não citados, mas que de alguma forma contribuíram em alguma etapa da minha vida pessoal e acadêmica, meu mais sincero muito obrigada. Agradeço finalmente à FACEPE e à CNPQ pelo financiamento e bolsas que me mantiveram na pesquisa.



“Existe um ritmo específico para se andar no mundo sozinha. Você descobre quais são as coisas sem as quais pode ou não pode viver, as necessidades mais básicas e as pequenas alegrias que definem a vida de uma pessoa. Não se trata da comida, do teto sobre a sua cabeça nem das coisas essenciais de que o corpo precisa para funcionar — o que, para ela, é apenas um luxo —, mas de tudo o que te mantém sã. Que te traz alegria. Que torna a vida suportável.”

A vida invisível de Addie LaRue.  
V.E. Schwab, 2021.

## RESUMO

Os medicamentos derivados de plantas têm sido amplamente utilizados ao longo da história para a prevenção e tratamento de doenças. No entanto, muitas vezes, essas plantas medicinais são empregadas sem validação científica de suas propriedades farmacológicas e segurança. No contexto brasileiro, onde a diversidade de plantas é vasta, é essencial avaliar a atividade terapêutica e toxicidade de plantas medicinais para embasar a sua utilização. Uma dessas plantas é a *Harrisia adscendens*, popularmente conhecida como "rabo de raposa", utilizada tradicionalmente para tratamento de diversas condições, como febre, dores renais e dentalgia. No entanto, poucas evidências científicas comprovam suas propriedades medicinais e avaliaram seu potencial toxicológico. Este estudo teve como objetivo avaliar a toxicidade oral aguda e subaguda do extrato hidroetanólico dos cladódios da *H. adscendens* em camundongos, por meio de análises comportamentais, parâmetros hematológicos e bioquímicos. A planta foi coletada na região da Caatinga e o extrato foi preparado através de extração por turbólise. Os animais utilizados foram camundongos albinos (*mus musculus*) Swiss, submetidos a ensaios de toxicidade de acordo com protocolos da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OECD). Na análise de perfil fitoquímico, feita por Cromatografia de Camada Delgada, foram identificados diversos metabólitos secundários no extrato (Flavonoides; Derivados antracênicos; Saponinas e Açúcares). No ensaio de dose única de 2000mg/kg, não foram observadas alterações comportamentais significativas. O grupo tratado diferiu do controle, com reduções quanto a variação de peso e quanto ao consumo de ração nos 2 primeiros dias. Quanto ao consumo de água, não houve alterações. No ensaio de doses diárias de 250, 500 e 1000mg/Kg durante 28 dias, também não foram observadas alterações comportamentais. Quanto à avaliação bioquímica, houveram alterações somente nos parâmetros de ALT (reduções nos níveis de Alanina Aminotransferase) para os machos de 500 e 1000mg/Kg e para as fêmeas de 250mg/Kg. Os demais parâmetros não apresentaram diferenças significativas do controle. Na análise hematológica, diferenças significativas foram encontradas somente no número total de leucócitos nas fêmeas de todos os grupos tratados, onde podemos observar diminuição neste parâmetro. Os resultados deste estudo indicam que o extrato dos cladódios de *H. adscendens*, majoritariamente, não apresenta toxicidade aguda e

subaguda em camundongos. Essas descobertas fornecem uma base sólida para investigações futuras explorando o potencial terapêutico seguro desta planta medicinal.

**Palavras-chave:** *Harrisia adscendens*. Planta medicinal. Toxicidade. Ensaio in vivo. Extrato hidroetanólico.

## ABSTRACT

Plant-derived medications have been widely used throughout history for disease prevention and treatment. However, often these medicinal plants are employed without scientific validation of their pharmacological properties and safety. In the Brazilian context, where plant diversity is vast, it is essential to assess the activity and toxicity of medicinal plants to support their use. One of example is *Harrisia adscendens*, commonly known as "rabo de raposa" (fox tail), traditionally used for treating various conditions. However, few scientific evidences confirm its medicinal properties and evaluated its toxic potential. This study aimed to evaluate the oral acute and subacute toxicity of the hydroethanolic extract from *H. adscendens* cladodes in mice, through behavioral analyses, hematological, and biochemical parameters. The plant was collected at the Caatinga region and the extract was prepared through turbolysis extraction. Albino Swiss mice (*mus musculus*) were used, subjected to acute and subacute toxicity assays according to The Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) protocols. Behavioral analyses, water and food consumption assessment, as well as hematological and biochemical analyses were performed. The phytochemical profile analysis, done through thin-layer chromatography, Several secondary metabolites were identified in the extract (Flavonoids, Anthraquinone derivatives, Saponins, and Sugars). In the single-dose assay of 2000mg/kg, no significant behavioral changes were observed. The treated group differed from the control in terms of weight variation and food consumption in the first 2 days. As for water consumption, there were no alterations. In the daily doses assay of 250, 500, and 1000mg/kg over 28 days, no behavioral changes were observed either. Regarding biochemical evaluation, changes were observed only in ALT parameters for males at 500 and 1000mg/kg and for females at 250mg/kg. The other parameters did not show significant differences from the control. In the hematological analysis, significant differences were found only in the total number of leukocytes in females from all treated groups. The results of this study indicate that the extract from *H. adscendens* cladodes mostly does not present acute or subacute toxicity in mice. These findings provide a solid foundation for future investigations exploring the safe therapeutic potential of this medicinal plant.

**Keywords:** *Harrisia adscendens*. Medicinal plant. Toxicity. In vivo assays. Hydroethanolic extract.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Análise da presença de metabólitos secundários no extrato de cladódios de <i>H. adscendens</i> por cromatografia em camada delgada	26
Figura 2 –	Consumo de água por grupo/dia na avaliação de toxicidade aguda.	27
Figura 3 –	Variação do peso em gramas por grupo/dia na avaliação de toxicidade aguda	27
Figura 4–	Consumo de comida por grupo/dia na avaliação de toxicidade aguda.	28
Figura 5 –	Consumo de comida por grupo/dia de animais machos e fêmeas na avaliação de toxicidade subaguda.	30
Figura 6 –	Consumo de água por grupo/dia de machos e fêmeas na avaliação de toxicidade sub-aguda.	31
Figura 7 –	Variação de peso por grupo/dia de machos e fêmeas na avaliação de toxicidade sub-aguda.	31

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Parâmetros hematológicos de camundongos fêmeas tratadas.	28
Tabela 2 –	Parâmetros Bioquímicos do sangue dos camundongos tratados.	29
Tabela 3 –	Parâmetros Bioquímicos do sangue dos camundongos tratados na avaliação da toxicidade subaguda.	32
Tabela 4 –	Parâmetros Hematológicos dos camundongos tratados na avaliação da toxicidade sub-aguda.	33

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>14</b>
<b>2</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>16</b>
2.1	FITOTERAPIA E MEDICINA POPULAR	17
2.2	REGULAMENTAÇÃO	18
2.3	AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE	19
2.4	CACTACEAE E <i>HARRISIA ADSCENDENS</i>	21
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b>	<b>23</b>
3.1	MATERIAL BOTÂNICO E PREPARAÇÃO VEGETAL	23
3.2	PERFIL FITOQUÍMICO	20
3.3	ANIMAIS E ASPECTOS ÉTICOS	23
3.3.1	Cromatografia de Camada Delgada (CCD)	23
3.4	ENSAIOS DE TOXICIDADE	23
3.4.1	Ensaio de Toxicidade Aguda in vivo	23
3.4.2	Ensaio de Toxicidade Sub-Aguda in vivo	24
3.5	ANÁLISE BIOQUÍMICA	24
3.6	ANÁLISE HEMATOLÓGICA	24
3.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA	25
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>26</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>34</b>
<b>6</b>	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>35</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Medicamentos derivados de plantas são amplamente empregados pela população global e possuem uma longa trajetória no uso para a prevenção e tratamento de doenças, remontando a períodos anteriores à era cristã (Ouedraogo et al., 2012). Além de desempenharem um papel fundamental na pesquisa e na geração de inovações para a fabricação de remédios, as plantas medicinais frequentemente representam os recursos mais acessíveis para a prestação de cuidados básicos de saúde a uma considerável parcela da população que vive em regiões em desenvolvimento (Veiga Jr; Pinto; Maciel, 2005).

A exploração dessas plantas, combinando conhecimentos tradicionais e tecnologia, tem o poder de impulsionar a criação de novos medicamentos. O Brasil possui um enorme potencial para avançar no desenvolvimento de fitoterápicos, devido à sua exuberante diversidade de plantas. Aproximadamente cerca de 70-95% da população brasileira recorre a produtos herbais como recurso terapêutico, abrangendo desde o consumo de partes frescas das plantas até a utilização de medicamentos fitoterápicos (Ministério da Saúde, 2015).

Porém, mesmo que esses recursos terapêuticos sejam amplamente adotados, é comum que as plantas medicinais sejam utilizadas sem validação científica de suas propriedades farmacológicas e determinação de perfil de segurança (Veiga Jr; Pinto; Maciel, 2005; Silveira; Bandeira; Arrais, 2008; França et al., 2008). Evidências provenientes da Toxicologia revelam que qualquer substância tem a potencialidade de se tornar tóxica, variando conforme as circunstâncias de exposição, incluindo dosagem, duração, frequência e forma de administração. Portanto, é fundamental submeter uma planta a uma avaliação prévia de seu nível de toxicidade, a fim de embasar cientificamente os parâmetros de segurança (Mello, 2006; Pires Jr., 2012).

Dentre as plantas medicinais utilizadas popularmente, encontramos a espécie *Harrisia adscendens* (Gürke) Britton & Rose originária da região da Caatinga, no semiárido nordestino. Fazendo parte da família Cactaceae, ela é popularmente reconhecida como "rabo de raposa" e é empregada tradicionalmente no tratamento de condições como febre, doença renal e dentalgia, conforme registrado por Albuquerque et al. (2007). Porém, apesar de ser empregada por várias comunidades, não há muitas evidências documentadas na literatura que confirmem

quais compostos específicos apresentam as atividades biológicas associadas às condições mencionadas. Os relatos disponíveis sobre as aplicações de *H. adscendens* focam, majoritariamente, na infusão de suas raízes, deixando de lado partes dessa planta, como os cladódios.-(Agra *et al.*, 2007; Andrade *et al.*, 2006).

Esse trabalho avaliou, portanto, o extrato hidroetanólico dos cladódios da *H. adscendens* quanto a toxicidade aguda e sub aguda em camundongos, verificando a taxa de sobrevivência, comportamento, parâmetros hematológicos e bioquímicos e alterações histológicas. A partir da avaliação toxicológica, pretende-se avaliar com segurança, suas possíveis propriedades medicinais.

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### Fitoterapia e medicina popular

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define como medicina tradicional, alternativa ou complementar a prática arraigada na crença e cultura popular de utilizar plantas de forma tradicional para preservar, prevenir, diagnosticar, melhorar ou tratar a saúde, tanto física quanto mental (WHO, 2014). Diante das dificuldades enfrentadas pela medicina tradicional, a procura por abordagens terapêuticas alternativas e complementares tem experimentado um notável aumento (Lima *et al.*, 2015). No contexto brasileiro, o uso de plantas medicinais encontra uma ampla disseminação, abrangendo desde a aplicação direta das próprias plantas até a preparação de fitoterápicos (Ministério da Saúde, 2015).

Diversos estudos têm ilustrado o potencial e a eficácia das plantas medicinais no enfrentamento de uma gama variada de enfermidades. Aproximadamente 75% das substâncias químicas extraídas de vegetais e destinadas a propósitos terapêuticos derivam de espécies de plantas empregadas na medicina tradicional. A conjugação desse saber com a utilização de aparelhagens modernas tem agilizado o processo de desenvolvimento de novos medicamentos derivados de plantas (Rodrigues, ~~N.~~ 2017).

Os produtos naturais podem ser designados por diferentes termos, os quais variam conforme o método farmacêutico empregado no processamento. Inicialmente, encontramos a designação de planta medicinal, que se refere a um vegetal utilizado para fins terapêuticos. Seu uso abarca tanto as formas frescas, frequentemente in natura, quanto as secas. Por outro lado, o fitoterápico é aquele que provém exclusivamente de matérias-primas ativas de origem vegetal, sendo obtidos desde técnicas simples à complexas. (BRASIL, 2010).

A imensa diversidade botânica encontrada no Brasil desempenha um papel fundamental nesse processo exploratório. A colaboração entre saberes tradicionais e científicos tem sido crucial para desvendar as propriedades curativas de espécies autóctones (nativas), culminando no desenvolvimento de terapias e medicamentos inovadores (Leitte e Cartaxo *et al.*, 2010). A riqueza ecológica de habitats como a Caatinga e o Cerrado constituem um terreno fértil para a identificação de compostos valiosos com potencial farmacêutico (Oliveira, A. 2019).

Diante das dificuldades enfrentadas pela medicina, como efeitos colaterais adversos, a procura por abordagens terapêuticas alternativas e complementares tem experimentado um notável aumento (Lima *et al.*, 2015;). Entretanto, é preciso ter cuidado diante da ideia de que terapias fundamentadas em vegetais são naturais e isentas de riscos. A utilização inadequada e a falha na correta identificação das plantas podem desencadear intoxicações e desdobramentos adversos (Tovar e Petzel, 2009; Colombo *et al.*, 2010).

Um desafio significativo relacionado aos medicamentos de origem natural reside no fato de que a população tende a subestimar a sua toxicidade, muitas vezes presumindo que essas substâncias sejam inofensivas ao organismo. Contudo, mesmo quando caracterizados por uma baixa toxicidade, tais compostos podem provocar sérios prejuízos à saúde, especialmente quando utilizados simultaneamente com outros medicamentos (sejam eles sintéticos ou naturais) ou quando empregados de maneira prolongada (Balbino; Dias, 2010; Dos Reis; De Souza, 2006; Macena, 2012). Respondendo a essa necessidade, a OMS desenvolveu um conjunto de diretrizes e protocolos visando estabelecer metodologias e critérios para avaliar a medicina tradicional (Santos, *et al.*, 2009; Santos *et al.*, 2011).

As plantas medicinais e os fitoterápicos emergem como uma opção terapêutica atrativa, visto que os medicamentos industrializados frequentemente desencadeiam diversas reações adversas, que podem ser inexistentes ou menos pronunciadas quando se recorre a plantas medicinais. Adicionalmente, os fitoterápicos podem se posicionar como uma alternativa aos fármacos sintéticos, os quais costumam ser mais dispendiosos e enfrentam relatos de resistência por parte dos pacientes (Oliveira, A. 2019).

A literatura tem apresentado uma abundância de pesquisas que investigam extratos vegetais com potencial terapêutico, intensificando a importância de estabelecer critérios de toxicidade (Shahjahan, 2004; Tchamadeu *et al.*, 2011). Para aprimorar a compreensão da utilização das plantas, é essencial realizar uma análise da relação entre riscos e benefícios associados ao seu uso, por meio da condução de estudos farmacodinâmicos e toxicológicos (Farias *et al.*, 2007; Lapa *et al.*, 2004).

## Regulamentação

Frente a esse cenário desafiador, diversos países têm adotado, por meio de suas entidades reguladoras, a promoção de estudos visando atestar e assegurar a segurança e eficácia das plantas medicinais com potencial para se tornarem fitoterápicos (Sahoo *et al.*, 2010).

No Brasil, um país que ostenta a maior parcela de biodiversidade global e abraça uma rica diversidade étnica e cultural relacionada ao emprego de plantas medicinais, a partir de 2006, foram formuladas políticas voltadas à elaboração de orientações para a atuação governamental no âmbito das plantas medicinais e dos fitoterápicos. Essas diretrizes são consolidadas na Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF), aprovada pelo Decreto Nº 5.813, datado de 22 de junho de 2006. O objetivo geral dessa política é estabelecer parâmetros para assegurar o acesso seguro e o uso criterioso de plantas medicinais e fitoterápicos (Brasil, 2006b).

No contexto brasileiro, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) exerce a função governamental de estabelecer padrões para a produção em escala industrial de fitoterápicos. No intuito de unificar as práticas de fabricação de medicamentos fitoterápicos nas indústrias, a ANVISA lançou um formulário nacional de fitoterápicos em 2011. Nesse documento, encontram-se diretrizes sobre os procedimentos adequados para a preparação, as indicações e restrições para cada espécie, bem como os critérios de qualidade que foram delimitados de maneira específica para farmácias de manipulação e plantas vivas (BRASIL, 2011).

Motivado pelo interesse tanto da população quanto da indústria farmacêutica, o Ministério da Saúde do Brasil instituiu, em 2008, o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, juntamente com a criação da Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse do SUS (RENISUS). O propósito desse movimento é ampliar a investigação relacionada aos fitoterápicos que exibem potencial farmacológico relevante (Marques *et al.*, 2012).

A inclusão de uma espécie na RENISUS demanda a realização de estudos científicos direcionados aos critérios de qualidade relacionados ao uso, com o objetivo de garantir tanto sua eficácia terapêutica quanto sua segurança como matéria-prima farmacêutica. Para assegurar a utilização em conformidade com padrões de qualidade, garantindo a consistência dos resultados, é imprescindível

que as diretrizes para o desenvolvimento do fitoterápico sigam as especificações das farmacopeias concernentes às substâncias vegetais (Santos, G. 2015). Essas iniciativas, políticas e regulamentações ressaltam a importância crescente das plantas medicinais e fitoterápicos no cenário de cuidados de saúde, promovendo a pesquisa, padronização e utilização segura desses recursos terapêuticos no Brasil e em todo o mundo.

### **Avaliação de Toxicidade**

Muitas vezes, estabelecer uma conexão entre o consumo de espécies vegetais e os efeitos tóxicos observados é uma tarefa desafiadora, como se evidencia no caso dos efeitos teratogênicos e abortivos (Silveira et al., 2008). Geralmente, tais efeitos se manifestam após um uso prolongado e de maneira assintomática, o que pode culminar em consequências clínicas graves e, ocasionalmente, fatais. A utilização crônica de plantas sem supervisão médica, como em situações de obesidade, constipação, hemorróidas e dores nas articulações, aumenta os riscos devido à extensão do tratamento (Silveira et al., 2008).

Na literatura é possível encontrar registros de medicamentos derivados de plantas que demonstraram ter efeitos tóxicos, como no caso da Kava-Kava (*Piper methysticum*), uma planta empregada na produção de um fitoterápico recomendado para o tratamento de angústia, insônia e ansiedade. A Kava-Kava é reconhecida como um ansiolítico natural, e suas propriedades incluem ação relaxante muscular em situações de tensão. No entanto, o uso prolongado e excessivo pode levar a casos graves de insuficiência hepática (Cordeiro et al., 2005).

Apesar da confiança na segurança associada ao uso de plantas medicinais, há uma série de efeitos adversos que podem surgir como resultado do consumo desses produtos (Rates, 2001; Silveira; Bandeira; Arrais, 2008). Nesse sentido, é essencial conduzir pesquisas e realizar estudos de segurança conforme delineado no "Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos", elaborado pela ANVISA em 2012, a fim de assegurar a qualidade dos medicamentos fitoterápicos (Brasil, 2012).

Evidências toxicológicas indicam que toda substância pode atuar como um agente potencialmente tóxico, variando de acordo com as condições de exposição, incluindo dose, duração, frequência e forma de administração. Portanto, é necessário avaliar previamente a ação terapêutica de uma planta, a fim de estabelecer cientificamente os parâmetros de segurança (Mello, 2006; Pires Jr., 2012).

Diante dessa questão, torna-se crucial buscar informações que fundamentam a utilização segura de espécies vegetais específicas e de fitoterápicos de relevância clínica. Isso ocorre porque, mesmo quando apresentam baixa toxicidade, o uso inadequado em conjunto com outros fatores de risco pode resultar em complicações graves que frequentemente não são devidamente reportadas (Assis, C. 2015). Sendo assim, testes toxicológicos são conduzidos com o objetivo de obter informações acerca das circunstâncias nas quais substâncias químicas provocam efeitos tóxicos, bem como compreender a natureza desses efeitos e determinar os níveis de exposição segura (Loomis & Hayes, 1996).

Dentre os diversos métodos e testes empregados para avaliar efeitos toxicológicos *in vivo*, o teste de toxicidade aguda desempenha um papel crucial ao determinar o grau intrínseco de toxicidade do composto, identificando órgãos suscetíveis a efeitos indesejados e fornecendo diretrizes para doses em estudos de longa duração (Almeida, 2011). Além da avaliação da mortalidade, a análise toxicológica pode ser complementada pela investigação de alterações em órgãos, bem como em parâmetros bioquímicos e hematológicos. A triagem comportamental adicionalmente possibilita a avaliação de modificações na atividade cerebral provocadas por uma determinada substância, sendo alcançada por meio do registro de sinais e alterações comportamentais apresentados pelos animais (Almeida, 2011). O estudo de toxicidade oral com exposição contínua às substâncias (doses repetidas), utilizado para replicar o cenário mais comum de exposição em seres humanos (Oliveira, A. 2019).

Porém, o efeito tóxico não anula o potencial terapêutico de um agente. A *Jatropha gossypifolia* L., por exemplo, exemplifica essa dualidade (terapêutica/tóxica): apresenta um alto teor de diterpeno (jatrona) com diversas propriedades terapêuticas e biológicas, mas análises toxicológicas revelaram efeitos purgativos e supressores nos sistemas respiratório e cardiovascular, além de uma

significativa toxicidade crônica (Mariz *et al.*, 2008; Mariz *et al.*, 2010). Portanto, é necessário avaliar antecipadamente a ação terapêutica e o potencial tóxico de uma planta, a fim de estabelecer parâmetros de segurança respaldados por evidências científicas (Simões *et al.*, 2004).

### **Cactaceae e *Harrisia adscendens***

No contexto das diversas espécies vegetais de interesse medicinal, que são encontradas no semiárido nordestino, destaca-se a família Cactaceae, que é principalmente encontrada na Caatinga da região nordeste do Brasil. Essas plantas têm relevância econômica, notadamente devido ao seu valor ornamental e forrageiro. No âmbito da agropecuária local, algumas espécies desempenham um papel fundamental na alimentação de bovinos, caprinos e ovinos, especialmente durante a época de estiagem (Rocha e Agra, 2002).

Dentre as diversas famílias de plantas presentes na flora brasileira, os cactos se destacam e capturam a atenção devido à sua resistência e beleza. Eles apresentam um potencial significativo como fonte de substâncias medicinais, cosméticas e alimentares (Mariath *et al.*, 2009). No entanto, a pesquisa fitoquímica e farmacológica com essas plantas é limitada, apesar do conhecimento de que muitas espécies da família Cactaceae possuem propriedades medicinais para tratar úlceras e bronquite (Davet *et al.*, 2009), além de exibirem atividades anti-inflamatórias, diurética e hipoglicêmica (Necchi *et al.*, 2012; Dias *et al.*, 2015).

Resultados de estudos etnobotânicos realizados no semiárido baiano revelaram que os chás preparados a partir das raízes de *Cereus jamacaru*, *Harrisia adscendens*, *Opuntia ficus-indica* e *Tacinga palmadora* possuem eficácia no tratamento de condições como infecções urinárias, dores renais, desconforto dentário, diarreias e hemorróidas (Andrade *et al.*, 2006; Andrade, 2008).

A *Harrisia adscendens* (Gürke) Britton & Rose representa uma espécie endêmica do Brasil e é nativa da Caatinga, no semiárido nordestino, popularmente conhecida como "rabo de raposa". Essa espécie é distribuída em todos os estados do nordeste brasileiro, com exceção de Maranhão e Rio Grande do Norte (Zappi *et al.*, 2015).

Na literatura, há uma carência de informações sobre o uso medicinal da *H. adscendens*. Agra *et al.* (2007) conduziram uma investigação das plantas e seus

usos medicinais na região Nordeste do Brasil, registrando a utilização da raiz da rabo-de-raposa (*H. adscendens*) sob a forma de infusão para tratar amenorreia e como diurético. No contexto do semiárido baiano, a raiz dessa planta é indicada para o alívio de dor de dente e inflamação na uretra (Andrade *et al.*, 2006).

### **3 MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **3.1 Material botânico e preparação vegetal**

A planta foi coletada no município de Santa Terezinha - Pernambuco (07°22'40" S e a 37° 28'48" O). Foi mantida por 48h em estufa, para ser realizada uma extração por turbólise do cladódio seco, utilizando etanol/água (1/1) como solvente extrator. A proporção foi de 10% (p/v).

#### **3.2 Perfil Fitoquímico**

##### **3.2.1 Cromatografia de Camada Delgada (CCD)**

A amostra de extrato e os padrões foram aplicados em placas cromatográficas de sílica gel 60 - F254 (Macherey-Nagel®, Germany). As placas foram eluídas e tratadas com reveladores específicos, secas em temperatura ambiente (25 °C) e observadas sob luz ultravioleta a 254 e 365 nm e luz visível para em seguida serem digitalizadas.

#### **3.3 Animais e aspectos éticos**

Este projeto de pesquisa foi desenvolvido em conformidade com as normas vigentes do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA). Todos os procedimentos foram realizados com aprovação do Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFPE (solicitação nº 0011/2022). Os animais foram fornecidos pelo biotério do Instituto Keizo Asami (LIKA – UFPE) e adaptados nas dependências do Departamento de Bioquímica da UFPE. Os animais utilizados foram camundongos albinos (*mus musculus*) Swiss, machos e fêmeas, pesando entre 28 e 35 g, com 50 dias de idade, mantidos sob condições controladas de temperatura (22 ± 2 °C), tendo livre acesso à comida e água potável em ciclo claro-escuro de 12 h.

#### **3.4 Ensaios de Toxicidade**

##### **3.4.1 Ensaio de toxicidade aguda in vivo**

O ensaio seguiu o protocolo da OECD 423 (2001), onde foram adotados como padrão a utilização de 3 camundongos fêmeas por grupo. Os grupos foram separados em controle e grupo com dose de 2000 mg/kg. O extrato foi diluído em

solução salina 0,9% para administração. A administração do extrato foi feita por via oral e em dose única. Os animais foram avaliados durante 14 dias quanto à sobrevivência e características comportamentais e fisiológicas. Auto-limpeza; fuga; prostração; ambulação; defecação; vômito e estresse foram as características avaliadas. No 15º dia os animais foram anestesiados com Cetamina 75mg/kg e Xilazina 10mg/kg e eutanasiados por deslocamento cervical. Após o final do experimento, foram realizadas análises bioquímicas e hematológicas do sangue de todos os animais coletados da veia cava inferior.

### **3.4.2 Ensaio de toxicidade subaguda in vivo**

O ensaio seguiu o protocolo da OECD 407 (2008), camundongos machos foram divididos em 1 grupo controle e 3 grupos experimentais (250, 500 e 1000 mg/kg) com 5 animais em cada grupo. O extrato foi diluído em solução salina 0,9% para administração. O extrato foi administrado por via oral diariamente até o final do experimento durante 28 dias. No 29º dia os animais foram anestesiados com Cetamina 75mg/kg e Xilazina 10mg/kg e eutanasiados por deslocamento cervical. Após o final do experimento, foram realizadas análises bioquímicas e hematológicas do sangue de todos os animais coletados da veia cava inferior. Além disso, análises comportamentais, peso, ingestão de água e alimento foram documentadas todos os dias. O mesmo ensaio foi realizado utilizando fêmeas para posterior comparação.

### **3.5 Análise Bioquímica**

Para a análise bioquímica das amostras de sangue foram observados seguintes parâmetros: albumina, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina, gama-glutamil transferase (GGT), colesterol total, triglicerídeos, ureia e creatinina usando kits específicos (Labtest Diagnostic, Lagoa Santa, Brasil) e um analisador COBAS Mira Plus (Roche Diagnostics Systems, Basel, Suíça).

### **3.6 Análise Hematológica**

A análise hematológica foi realizada a partir do sangue coletado dos animais no momento anterior a eutanasea pela via cava inferior após o momento de anestesia. Um analisador automatizado (Animal Blood Counter: ABC Vet, Montpellier, França) e microscopia de luz foram usados para avaliar os seguintes

parâmetros hematológicos: número de eritrócitos, hemoglobina, hematócrito, volume corpuscular médio (MCV), hemoglobina corpuscular média (HCM), concentração de hemoglobina, massa corpuscular (CHCM) e análise total e diferencial de leucócitos.

### **3.7 Análise estatística**

Foi realizada a análise de variância (ANOVA) seguida de pós-teste de Bonferroni para comparação múltipla das médias. Os resultados foram expressos como média  $\pm$  erro padrão da média. Foram considerados significantes os resultados que apresentarem um nível de significância menor que 0,05.

#### 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na análise por cromatografia em camada delgada, foram identificados flavonoides, compostos derivados cinâmicos, derivados antracênicos, saponinas e açúcares no extrato, conforme apresentado na Figura 1.

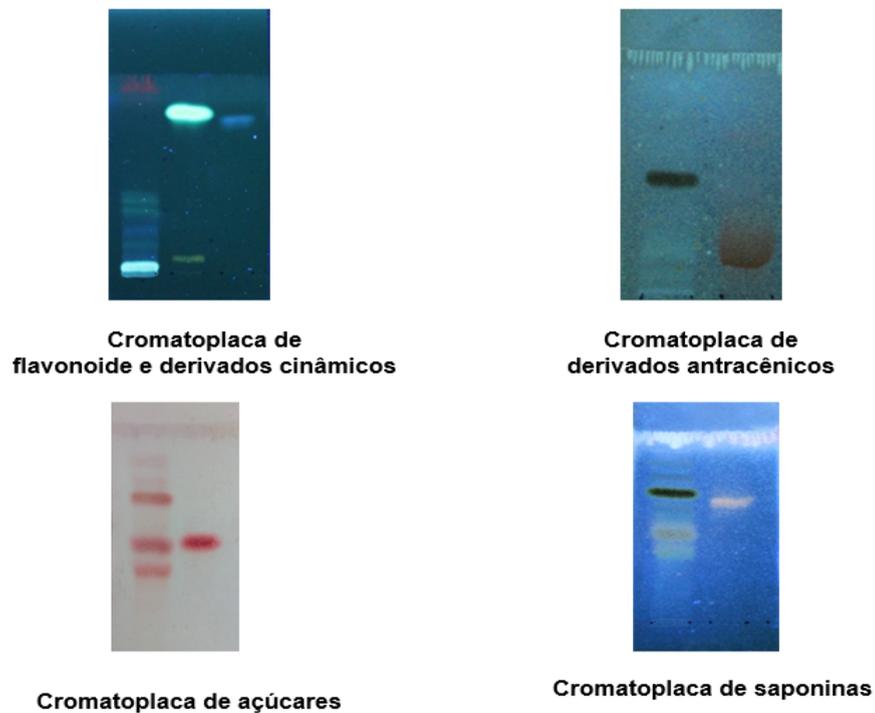


Figura 1. Análise da presença de metabólitos secundários no extrato de cladódios de *H. adscendens* por cromatografia em camada delgada

A toxicidade aguda foi avaliada a partir da observação dos animais a fim de observar sinais de toxicidade ou alterações no padrão comportamental. Durante os 14 dias de experimento, não foi observada alteração comportamental significativa. Também foram avaliados o consumo de água, comida e o peso dos animais que podem ser observados nas figuras 2, 3 e 4 abaixo.

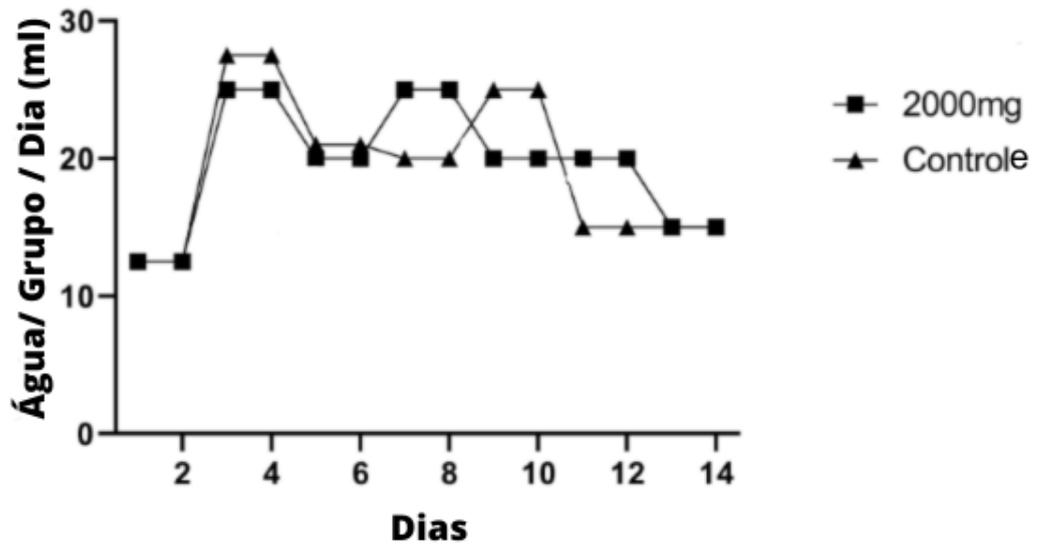


Figura 2. Consumo de água (mL) por grupo/dia na avaliação de toxicidade aguda.

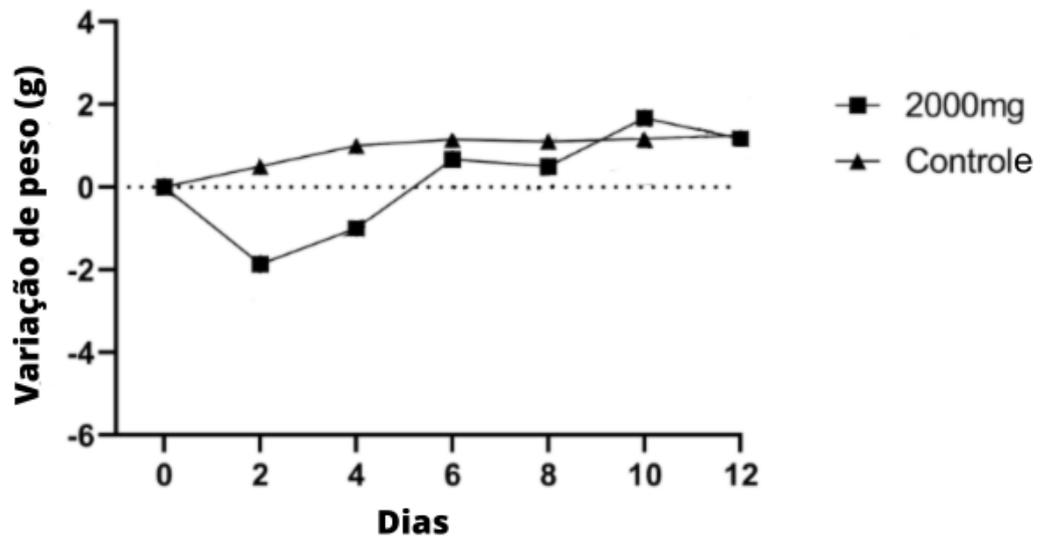


Figura 3. Variação do peso em gramas por grupo/dia na avaliação de toxicidade aguda.

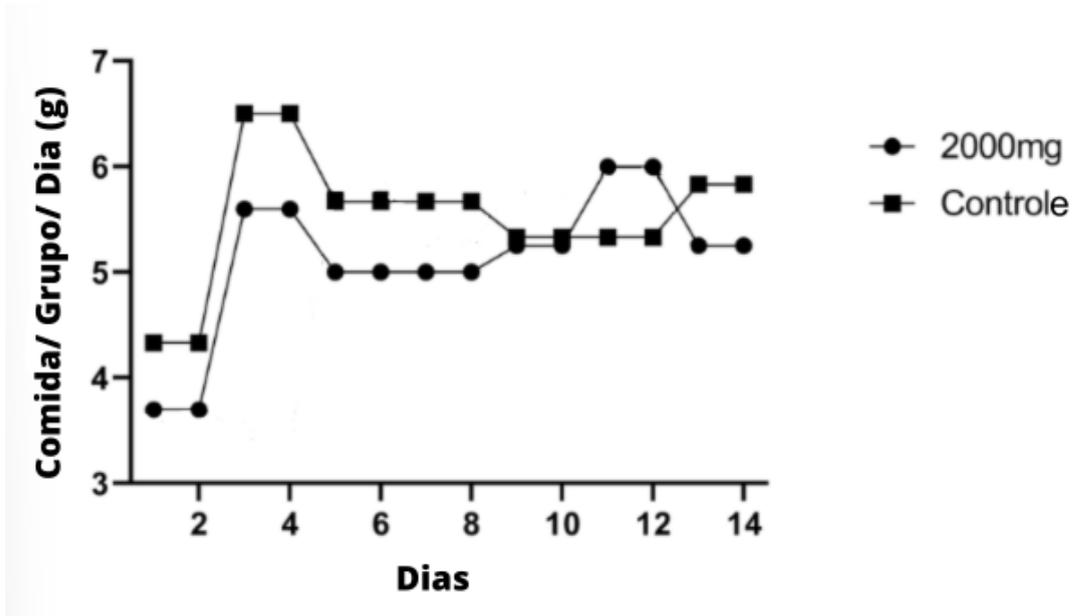


Figura 4. Consumo de comida por grupo/dia na avaliação de toxicidade aguda.

No grupo tratado com o extrato a 2000 mg/kg, houve uma redução no consumo de ração nos dois primeiros dias após tratamento e o peso teve uma variação negativa durante o mesmo período de tempo. Essa redução no consumo de ração pode ser atrelada a questões fisiológicas características do extrato ou a um baixo nível de toxicidade que deve ser estudado com mais cautela em experimentos posteriores. E a perda de peso indica ter relação direta com o consumo de alimento.

Não houve diferença significativa no consumo de água para nenhum dos grupos em observação. Ainda, foram avaliados os parâmetros hematológicos (tabela 1) e bioquímicos (tabela 2) de do grupo tratado e do grupo controle.

**Tabela 1.** Parâmetros hematológicos de camundongos fêmeas tratadas

PARÂMETROS	Tratamentos	
	Controle	Dose única(2000mg /kg)
HM	6.12±0.51	6.37±0.45
HT	38.43±3.22	39.41±3.17
HB	14.10±0.27	14.29±0.31

<b>VCM</b>	48.10±4.25	45.96±4.58
<b>HCM</b>	17.33±0.32	17.03±0.29
<b>CHCM</b>	37.65±3.76	37.49±3.59
<b>PLT</b>	852.54±74.07	803.91±77.36
<b>LEU</b>	6.84±0.56	6.31±0.42
<b>SEG</b>	67.65±5.38	70.32±4.81
<b>LIN</b>	27.42±2.14	25.23±2.23
<b>MON</b>	3.01±0.37	3.32±0.45
<b>BAS</b>	0.15±0.03	0.13±0.02
<b>EOS</b>	1.29±0.17	1.41±0.13

HM: Hemácias ( $10^6/\text{mm}^3$ ); HT: Hematócrito (%); HB: Hemoglobina (g/dL); VCM: Volume Corpuscular Médio (%); HCM: Hemoglobina Corpuscular Média (%); CHCM: Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (%); PLT: Plaquetas ( $10^3/\text{mm}^3$ ); LEU: Leucócitos ( $10^3/\text{mm}^3$ ); SEG: Segmentados (%); LIN: Linfócitos (%); MON: Monócitos (%); BAS: Basófilos; EOS: Eosinófilos. Os valores representam a média  $\pm$  EPM (n=5/grupo). Não foram encontradas diferenças significativas ( $p > 0,05$ ) em comparação com o grupo de controle.

**Tabela 2.** Parâmetros Bioquímicos do sangue dos camundongos tratados

<b>PARÂMETROS</b>	<b>Tratamentos</b>	
	<b>Controle</b>	<b>Dose única (2000mg/kg)</b>
<b>ALT</b>	47.65±4.29	48.34±4.10
<b>AST</b>	75.48±5.16	72.32±6.11
<b>ALP</b>	16.90±0.45	17.02±0.40
<b>BIL</b>	0.28±0.07	0.31±0.05
<b>GGT</b>	9.03±0.31	9.15±0.23
<b>TP</b>	7.49±0.65	7.83±0.73
<b>UR</b>	6.12±0.34	6.24±0.36
<b>CRE</b>	0.36±0.07	0.32±0.09

ALB: Albumina (g/dL); ALT: Alanina aminotransferase (U/L); AST: Aspartato aminotransferase (U/L); ALP: Fosfatase alcalina (U/L); BIL: Bilirrubina (mg/dL); GGT: Gama-glutamil transferase; TP: Proteína total (g/dL); UR: Ureia no sangue (mg/dL); CRE: Creatinina (mg/dL). Os valores representam a média  $\pm$  EPM (n=5/grupo). Foram encontradas diferenças significativas ( $p > 0,05$ ) em comparação com o grupo de controle.

A partir da análise dos resultados dos parâmetros bioquímicos e hematológicos foi visto que não houve diferenças significativas entre o grupo tratado com o extrato e o grupo controle. Não houveram mortes em nenhum dos grupos observados, colocando assim a LD50 acima de 2.000 mg/kg. Esses resultados solidificam outros estudos sobre cactáceas, Oliveira *et al* (2018), por exemplo, que estudaram o extrato salino de *Pilosocereus gounellei* não observaram alterações em animais submetidos a doses de até 5000 mg/kg. Como também Siddiqui *et al.* (2021), ao investigar extrato metanólico de cladódios de *Opuntia dillenii* não observaram alterações significativas em nenhum dos parâmetros escolhidos, mesmo na dose de maior concentração (5000 mg/Kg).

Como continuação da avaliação da toxicidade, foi realizado teste de toxicidade sub-aguda, onde os animais foram tratados continuamente com doses de 250, 500 e 1000 mg/kg de extrato por 28 dias. A administração também ocorreu de forma oral e os animais também foram observados quanto a alterações comportamentais, consumo de comida (figura 5), água (figura 6) e peso (figura 7).

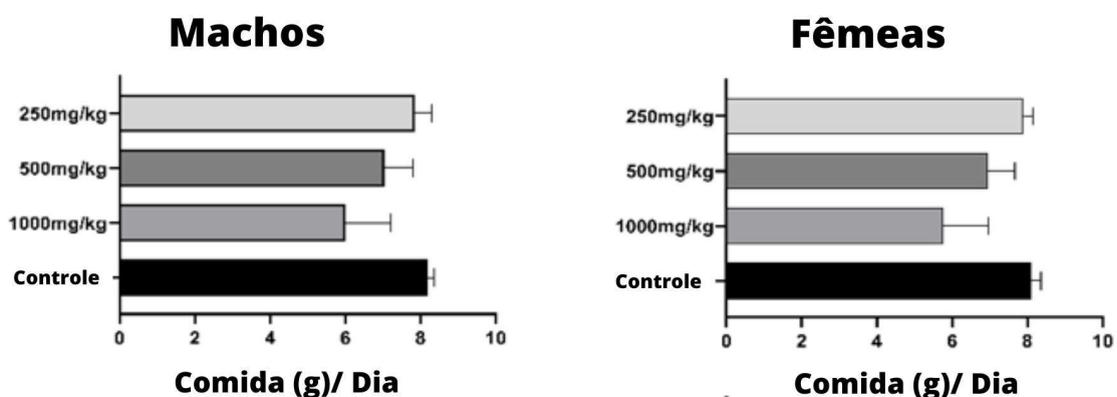


Figura 5. Consumo de comida por grupo/dia de animais machos e fêmeas na avaliação de toxicidade sub-aguda.

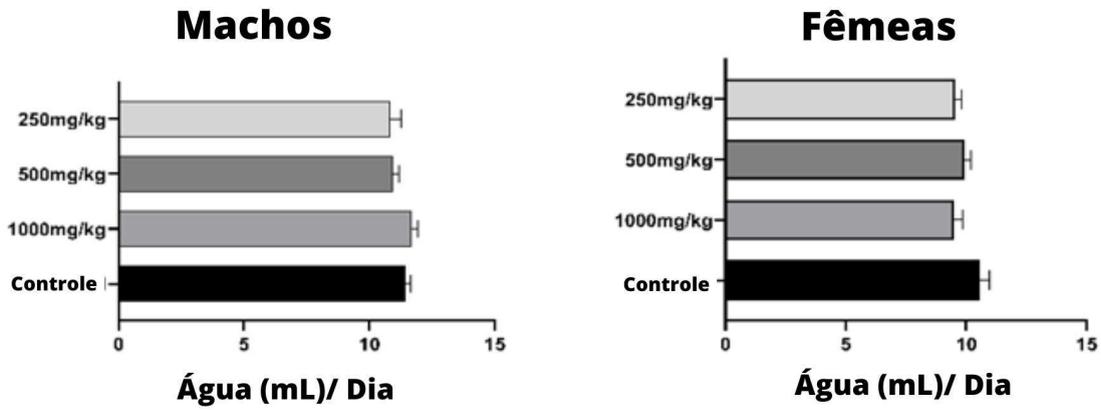


Figura 6. Consumo de água por grupo/dia de machos e fêmeas na avaliação de toxicidade sub-aguda.

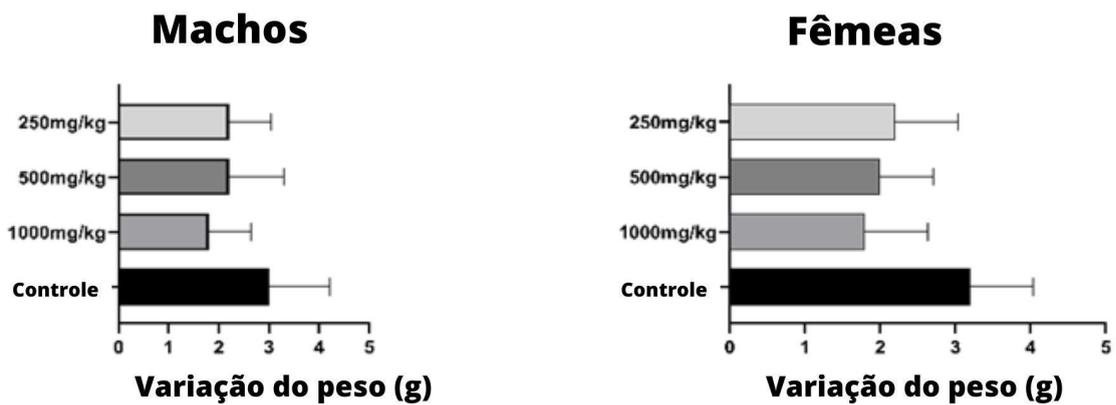


Figura 7. Variação de peso por grupo/dia de machos e fêmeas na avaliação de toxicidade sub-aguda.

Durante os 28 dias de experimento não foram observadas alterações comportamentais significativas. Ademais, também não houveram alterações significativas quanto aos consumos de água e de ração e quanto à variação de peso dos animais.

A fim de obter uma análise mais precisa sobre os efeitos do extrato, para o teste de toxicidade sub-aguda também foram avaliados os parâmetros bioquímicos e hematológicos de todos os grupos em ambos machos e fêmeas, como observado abaixo, respectivamente, nas tabelas 3 e 4.

**Tabela 3.** Parâmetros Bioquímicos do sangue dos camundongos tratados na avaliação da toxicidade sub-aguda.

GRUPO	ALT	AST	COL	TRI
<b>MACHOS</b>				
Controle	13,86 ± 1,45	2,81 ± 2,27	46,20 ± 1,84	1,53 ± 0,17
1000mg/kg	6,45 ± 2,83*	5,19 ± 1,22	51,29 ± 3,89	1,57 ± 0,22
500mg/kg	4,69 ± 2,21*	6,27 ± 3,02	53,17 ± 1,81	1,4 ± 0,37
250mg/kg	9,46 ± 2,64	3,46 ± 1,73	54,46 ± 1,72	1,55 ± 0,25
<b>FÊMEAS</b>				
Controle	29,57 ± 2,21	3,02 ± 0,37	37,37 ± 0,98	0,65 ± 0,12
1000mg/kg	26,57 ± 2,11	4,02 ± 0,68	43,37 ± 1,02	0,68 ± 0,13
500mg/kg	28,73 ± 1,33	3,71 ± 0,38	41,37 ± 1,11	0,52 ± 0,12
250mg/kg	18,22 ± 1,50*	3,87 ± 0,82	39,35 ± 1,01	0,49 ± 0,14

ALT:alanina aminotransferase (U/L). AST: aspartato aminotransferase (U/L). COL: colesterol total (mg/dL). TRI: triglicerídeos (mmol/L).

**Tabela 4.** Parâmetros Hematológicos dos camundongos tratados na avaliação da toxicidade sub-aguda.

Grupos	HM	HB	HT	VCM	HCM	CHCM	LEU
<b>MACHOS</b>							

<b>Controle</b>	16,74 ± 1,87	24,88 ± 1,93	87,55 ± 9,47	55,65 ± 6,25	25,17 ± 9,43	29,3 ± 1,58	12,55 ± 3,47
<b>1000mg/ kg</b>	14,65 ± 3,26	22,65 ± 4,80	76,9 ± 5,87	62,87 ± 3,14	25,67 ± 1,92	27,55 ± 2,58	8,08 ± 1,62
<b>500mg/k g</b>	17,3 ± 2,78	26 ± 3,54	90,7 ± 6,70	52,3 ± 1,89	26,89 ± 1,75	29,7 ± 2,20	13,20 ± 2,10
<b>250mg/k g</b>	18,275 ± 1,39	26 ± 2,65	95,05 ± 5,16	51,8 ± 1,84	34,35 ± 2,62	30,65 ± 2,21	15,65 ± 3,13
<b>FÊMEAS</b>							
<b>Controle</b>	13,22 ± 1,40	20,82 ± 2,40	67,54 ± 9,06	49,52 ± 5,91	15,9 ± 0,57	30,33 ± 0,58	13,45 ± 1,98
<b>1000mg/ kg</b>	14,60 ± 1,74	23,4 ± 2,16	79,12 ± 8,5	54,14 ± 0,86	16,5 ± 0,39	30,54 ± 0,80	3,56 ± 0,52*
<b>500mg/k g</b>	13,27 ± 0,99	20,42 ± 1,58	62,67 ± 7,74	42,85 ± 1,30	15,35 ± 0,17	29,67 ± 0,66	3,75 ± 0,64*
<b>250mg/k g</b>	11,79 ± 2,08	18,65 ± 2,75	60,85 ± 5,09	51,57 ± 1,29	15,85 ± 0,47	30,8 ± 1,14	5,72 ± 0,83*

HM: Hemácias ( $10^6/\text{mm}^3$ ). HT: hematócrito (%). Hb: hemoglobina (g/dL); VCM: volume corpuscular médio (%). HCM: hemoglobina corpuscular média (%). CHCM: concentração de hemoglobina corpuscular média (%). LEU: leucócitos totais ( $10^3/\text{mm}^3$ ). (\*)  $p < 0,05$  em relação ao controle.

Para ambos os sexos, não foram observadas alterações significativas ( $p > 0,05$ ) na contagem de eritrócitos, hematócrito, hemoglobina, VCM, HCM e CHCM de todos os grupos tratados com o extrato. Foi observada forte redução no número total de leucócitos nas fêmeas tratadas com o extrato. Esse possível enfraquecimento do sistema imunológico pode deixá-las mais suscetíveis a infecções.

Na avaliação bioquímica, houve uma diminuição nos níveis de ALT nos grupos de 500 e 1000 mg/kg em machos, bem como no grupo de 250mg/kg em fêmeas; não se observaram alterações estatisticamente significativas nos demais grupos. A análise dos níveis de ALT no sangue é comumente empregada como um indicador da saúde do fígado, uma vez que níveis elevados dessa enzima podem ser indicativos de lesões ou danos hepáticos (Valenti *et al.*, 2021). Por outro lado, a detecção de níveis reduzidos desses biomarcadores, em geral, carece de relevância clínica e está associada a um estado saudável do fígado (Larbie *et al.*, 2019). Nos demais parâmetros bioquímicos e hematológicos não foram observadas diferenças significativas em relação ao controle.



## 5 CONCLUSÃO

Após uma análise minuciosa e abrangente de todos os resultados obtidos neste estudo, constatou-se essencialmente que o extrato não apresenta um perfil tóxico, apesar de algumas alterações em alguns dos parâmetros avaliados, o que deve ser reavaliado para total segurança de sua utilização.

A luz que estes resultados lançam dá esperança e promessa para futuras pesquisas relacionadas com este extrato específico. As perspectivas de mais investigações e potenciais aplicações, como a validação dos usos medicinais dos cladódios, a avaliação da possível atividade imunomoduladora e a determinação do teor de fibras e carboidratos, parecem ser caminhos interessantes, cimentando a importância destas descobertas como uma base sólida para o avanço do conhecimento e a exploração de novas fronteiras científicas.

## REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, U. P. et al. Medicinal plants of the Caatinga (semi-arid) vegetation of NE Brazil: A quantitative approach. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 114, p. 325-354, 2007.

AGRA, M. F.; FREITAS, P. F.; BARBOSA-FILHO, J. M. Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast of Brazil. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 17, n. 1, p. 114-140, 2007.

AGRA, M. F. et al. Survey of medicinal plants used in the region Northeast of Brazil. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 18, p. 472-508, 2008.

ALMEIDA, R. N., FALCÃO, A. C. G. M., DINIZ, R. S. T., QUINTANS-JÚNIOR, L. J., POLARI, R. M., BARBOSA-FILHO, J. M., AGRA, M. F., DUARTE, J. C., FERREIRA, C. D., ANTONIOLLI, A. R., & ARAÚJO, C. C. (1999). Metodologia para avaliação de plantas com atividade no sistema nervoso central e alguns dados experimentais. *Revista Brasileira de Farmácia*, 80, 72–76.

ANVISA. Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos. Anvisa, Brasília, p. 970-975, 2013.

ANDRADE, C. T. S.; MARQUES, J. G. W.; ZAPPI, D. C. Utilização medicinal de cactáceas por sertanejos baianos. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, v. 8, n. 3, p. 36-42, 2006.

ANDRADE, C. T. S. (2008). *Cactos úteis na Bahia: ênfase no semiárido*. Ed. USEB.

ASSIS, C. S. (2015). Avaliação dos efeitos tóxicos in vitro e in vivo do extrato hidroetanólico dos frutos de *Genipa americana* L. Rubiaceae em camundongos Swiss. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

BALBINO, E. E., DIAS, M.F. Farmacovigilância: um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápico. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. v. 6, p. 20, 2010.

BHUSAL, R. P., FOSTER, S. R., & STONE, M. J. (2020). Structural basis of chemokine and receptor interactions: Key regulators of leukocyte recruitment in inflammatory responses. *Protein Science*, 29(2), 420-432.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira. Brasília: Anvisa, 126p., 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Práticas Integrativas e complementares: plantas medicinais e fitoterapia na Atenção Básica (Série A. Normas e Manuais Técnicos. Cadernos de Atenção Básica; n.31). Brasília, 2012. 156 P.

CAMPOS, S. C. et al. Toxicidade de espécies vegetais. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais, Botucatu*, v. 18, n. 1, supl. 1, p. 373-382, 2016.

COLOMBO, M.L. et al. Most commonly plant exposures and intoxications from outdoor toxic plants. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, v.2, n.7, p.417-25, 2010.

CORDEIRO, C.H.G.; CHUNG, M.C.; SACRAMENTO, L.V.S. Interações medicamentosas de fitoterápicos e fármacos: *Hypericum perforatum* e *Piper methysticum*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v.15, n.3, p. 272-278, 2005.

DAVET, A. VIRTUOSO, S.; DIAS, J. F. G.; MIGUEL, M. D.; OLIVEIRA, A. B.; MIGUEL, O. G. Atividade antimicrobiana de *Cereus Jamacaru* DC, Cactaceae. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v.19 (2B): 561-564, Abr./Jun. 2009.

FARIAS, E.M.F.G. et al. Avaliação da toxicidade aguda do extrato metanólico de folhas de *Lippia sidoides* Cham. (Verbenaceae). In: Congresso Brasileiro de Química, 2007, Natal. Anais: Sociedade Brasileira de Química 2007.

FRANÇA, I. S. X. et al. Medicina popular: benefícios e malefícios das plantas medicinais. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 61, n. 2, p. 201-208, 2008.

KAMERITSCH, P., & RENKAWITZ, J. (2020). Principles of leukocyte migration strategies. *Trends in Cell Biology*, 30(10), 818-832.

KANDA, T., MATSUMOTO, N., ISHII, T., ARIMA, S., SHIBUYA, S., HONDA, M., ... & KOGURE, H. (2023). Chronic Hepatitis C: Acute Exacerbation and Alanine Aminotransferase Flare. *Viruses*, 15(1), 183.

LAPA, A. J., & SOUCCAR, C. (2004). Farmacologia e toxicologia de produtos naturais. In: SIMÕES, C. M. O; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. *Farmacognosia: da planta ao medicamento* (5a Ed.). Ed. UFRGS/Ed. UFSC.

LARBIE, C., OWUSU NYARKOH, C., & OWUSU ADJEI, C. (2019). Phytochemical and safety evaluation of hydroethanolic leaf extract of *Tecoma stans* (L.) Juss. ex Kunth. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019.

LEITTE CARTAXO, S.; SOUZA, M. M. A.; ALBUQUERQUE, U. P. Medicinal plants with bioprospecting potential used in semi-arid northeastern Brazil. *Journal of Ethnopharmacology, Pernambuco*, v. 131, n.2, p.326-342, 17 jul.. 2010.

LIMA, N.G.P.B., CABRAL, A.G.S., FURTADO, F.F., LIMA, I.P.B., MACEDO, R.O. *Urtica dioica's pharmacological properties through the revision study*, *Rev. Bras. Farm.*, v. 89, n. 3, p. 199–206, 2016.

LOOMIS, M. D., & HAYES, A. W. (1996). *Loomis essentials of toxicology* (4a ed.). Academic Press.

MACENA, L. M., NASCIMENTO, A. S. S., & KRAMBECK SILVA, F. A. (2012). Plantas medicinais utilizadas por gestantes atendidas na unidade de saúde da

família (USF) no bairro da Cohab Tuarumã no município de Tangará da Serra, Mato Grosso. *Revista Biologia e Farmácia*, 7, 1.

MARQUES, G. G. et al. (2012). Caracterização fitoquímica e físicoquímica das folhas de *Bauhinia fortificata* coletada em duas regiões brasileiras. *Revista Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 33(1), 57-62.

MARIATH, I.R., FALCÃO, H.S., BARBOSA-FILHO, J.M., SOUSA, L.C.F., TOMAZ, A.C.A., BATISTA, L.M., DINIZ, M.F.F.M., ATHAYDE-FILHO, P.F., TAVARES, J.F., SILVA, M.S., CUNHA, E.V.L. Plants of the American continent with antimalarial activity. *Rev. Bras. Farmacogn.*, v. 19, p. 158-191, 2009.

MARIZ, S. R., ARAÚJO, M. S. T., CERQUEIRA, G. S., DUARTE, W., DINIZ, M. F. F. M., & MEDEIROS, I. A. (2008). Avaliação histopatológica em ratos após tratamento agudo com o extrato etanólico de partes aéreas de *Jatropha gossypifolia* L. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 18(2), 213-216.

MARIZ, S. R., BORGES, A. C. R., DINIZ, M. F. F. M., & MEDEIROS, I. A. (2010). Possibilidades terapêuticas e risco toxicológico de *Jatropha gossypifolia* L.: Uma revisão narrativa. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, 12(3), 346-357.

MELLO, F. B. et al. Estudo de Toxicidade Pré-Clínica de Fitoterápico contendo *Pimpinella anisum*, *Foeniculum foeniculum*, *Sambucus australis* e *Cassia angustifolia*. *Latin American Journal Of Pharmacy*, Porto Alegre/RS, v. 2, n. 26, p. 230-237, 01 dez. 2006.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Política nacional de práticas integrativas e complementares no SUS: atitude de ampliação de acesso/Ministério da saúde. Secretaria de Atenção à Saúde, 2. ed. Departamento de Atenção Básica, Brasília, 96 pp, 2015.

MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N. *Embriologia Clínica*. 8ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 536 p. 2008.

MOURA, N. S. et al. Ensaios toxicológicos: Um estudo sobre a utilização de testes in vivo e in vitro. 2012.

NDRÉPEPA, G., & KASTRATI, A. (2019). Alanine aminotransferase—a marker of cardiovascular risk at high and low activity levels. *J Lab Precis Med*, 4(4), 29.

NECCHI, R.M., ALVES, I.A., ALVES, S.H., MANFRON, M.P. In vitro antimicrobial activity, total polyphenols and flavonoids contents of *Nopalea cochenillifera* (L.) Salm-Dyck (Cactaceae). *Res. Pharm.* 2, 1–7, 2012.

OLAYODE, O. A., DANIYAN, M. O., & OLAYIWOLA, G. (2020). Biochemical, hematological and histopathological evaluation of the toxicity potential of the leaf extract of *Stachytarpheta cayennensis* in rats. *Journal of traditional and complementary medicine*, 10(6), 544-554.

OLIVEIRA, A. M., DA SILVA, W. A. V., FERREIRA, M. R. A., PAIVA, P. M. G., DE MEDEIROS, P. L., SOARES, L. A. L., CARVALHO, B. M., NAPOLEÃO, T. H. (2019). Assessment of 28-day oral toxicity and antipyretic activity of the saline extract from *Pilosocereus gounellei* (Cactaceae) stem in mice. *J. Ethnopharmacol.* 234, 96–105.

OLIVEIRA, A. M., DE LUNA FREIRE, M. O., DA SILVA, W. A. V., FERREIRA, M. R. A., PAIVA, P. M. G., SOARES, L. A. L., ... NAPOLEÃO, T. H. (2018). Saline extract of *Pilosocereus gounellei* stem has antinociceptive effect in mice without showing acute toxicity and altering motor coordination. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 95, 289–297.

OLIVEIRA, A. M. (2019). Avaliação da toxicidade aguda e subaguda e efeitos antinociceptivo, antipirético e anti-obesidade de extrato do caule de *Pilosocereus gounellei*. Tese de Doutorado, Universidade Federal de Pernambuco.

OUEDRAOGO, M. et al. Review of current and "omics" methods for assessing the toxicity (genotoxicity, teratogenicity and nephrotoxicity) of herbal medicines and mushrooms. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 140, n. 3, p. 492-512, 2012. DOI: 10.1016/j.jep.2012.01.059.

PIRES JÚNIOR, H. B. et al. Avaliação da toxicidade Aguda do extrato hexânico de frutos de *Melia azedarach* (MELIACEAE) em camundongos. *Ciência Animal Brasileira*, Goiânia, v. 13, n. 4, p. 512-519, out./dez. 2012.

ROCHA, E.; AGRA, M. F. Flora do Pico do Jabre, Paraíba, Brasil: Cactaceae juss. *Acta Bot. Bras.* 2002, vol.16, n.1, pp.15-21.

RODRIGUES, N. (2017). Avaliação da toxicidade aguda, subaguda e reprodutiva do extrato aquoso das folhas de *Chrysobalanus icaco* L. Tese de Doutorado, Universidade Federal de Pernambuco.

SAHOO, N., MANCHIKANTI, P., & DEY, S. (2010). Herbal drugs: Standards and regulation. *Fitoterapia*, 81(6), 462-471.

SANTOS, G. L. D. Estudo fitoquímico, caracterização físico-química e avaliação da atividade antimicrobiana de *Harrisia adscendens* (GÜRKE) Britton & Rose (CACTACEAE). 2015.

SANTOS, J. S.; VIEIRA, A. B. D.; KAMADA, I. A Rosa Mosqueta no tratamento de feridas abertas: uma revisão. *Revista brasileira de enfermagem*, v.62, n.3, p.457-462, 2009

SANTOS, R. L., GUIMARÃES, G. P., NOBRE, M. S. C., & PORTELA, A. S. (2011). Análise sobre a fitoterapia como prática integrativa no sistema único de saúde. *Revista Brasileira Plantas Mediciniais*, 13(4), 486.

SILVEIRA, P. F. et al. Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 18, n. 4, p. 618-626, 2008.

SIDDIQUI, F., FAROOQ, A. D., MUDASSAR, KABIR, N., FATIMA, N., ABIDI, L., ... FAIZI. (2021). Toxicological assessment of *Opuntia dillenii* (Ker Gawl.) Haw. cladode methanol extract, fractions and its alpha pyrones: Opuntiol and opuntioside. *Journal of Ethnopharmacology*, 280, 114409.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. G. C.; MENTZ, L. A.; PETROVICK P. *Farmacognosia: da Planta ao Medicamento*. 5ed., Editora da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2004. 1096p.

SOUSA, G. A., OLIVEIRA, I. S., SILVA-FREITAS, F. V., VIANA, A. F. S. C., NETO, B. P. S., CUNHA, F. V. M., ... OLIVEIRA, F. A. (2018). Gastroprotective effect of ethanol extracts of cladodes and roots of *Pilosocereus gounellei* (A. Weber ex K. Schum.) Bly. Ex Rowl (Cactaceae) on experimental ulcer models. *Journal of Ethnopharmacology*, 218, 100–108.

TIAN, Z., JIA, H., JIN, Y., WANG, M., KOU, J., WANG, C., ... & PANG, X. (2019). *Chrysanthemum* extract attenuates hepatotoxicity via inhibiting oxidative stress in vivo and in vitro. *Food & Nutrition Research*, 63.

TOUITI, N., BOUSTA, D., BOUKHIRA, S., CHEBAIBI, M., & ACHOUR, S. (2020). Phytochemical Screening, Acute and SubAcute Toxicity of Aqueous Extract from a Mixture of Some Recipe of *Herniaria glabra* L., *Opuntia ficusindica*, *Zea mays* L. and *Zizyphus lotus* L. Used Traditionally against Renal Lithiases. *Pharmacognosy Research*, 12(1).

TOVAR, R. T., & PETZEL, R. M. (2009). Herbal toxicity. *Disease-a-Month*, 55(10), 592-641.

TUROLLA DOS REIS, M. S., & DE SOUZA NASCIMENTO, E. (2006). Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 42(2), 289-306.

UGWAH-OGUEJIOFOR, C. J., OKOLI, C. O., UGWAH, M. O., UMARU, M. L., OGBULIE, C. S., MUSHELIA, H. E., ... & NJAN, A. A. (2019). Acute and sub-acute toxicity of aqueous extract of aerial parts of *Caralluma dalzielii* NE Brown in mice and rats. *Heliyon*, 5(1).

VALENTI, L., PELUSI, S., BIANCO, C., CERIOTTI, F., BERZUINI, A., IOGNA PRAT, L., ... & PRATI, D. (2021). Definition of healthy ranges for alanine aminotransferase levels: a 2021 update. *Hepatology Communications*, 5(11), 1824-1832.

VEIGA JUNIOR, V. F.; PINTO, A. C.; MACIEL, M. A. M. Plantas medicinais: cura segura? *Química Nova*, v. 28, n. 3, p. 519-528, 2005.

WHO: World Health Organization. (2014). *Health Topics: Traditional Medicine*. 30 dez. 2014.

YANG, M. et al. Acute and subacute toxicity evaluation of ethanol extract from aerial parts of *Epigynum auritum* in mice. *Food and Chemical Toxicology*, v. 131, p. 110534, 2019.

YUJING, L., YONGLIANG, Z., WENHUI, T., LIPING, S. (2020). In vivo acute and subacute toxicities of phenolic extract from Rambutan (*Nephelium lappaceum*) Peels by oral administration. *Food Chem.* 126618.

ZAPPI, D.; TAYLOR, N.; SANTOS, M. R.; LAROCCA, J. Cactaceae in Lista de Espécies da Flora do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro, 2015.

ZOU, Y., ZHONG, L., HU, C., & SHENG, G. (2020). Association between the alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase ratio and new-onset non-alcoholic fatty liver disease in a nonobese Chinese population: a population-based longitudinal study. *Lipids in health and disease*, 19(1), 1-10.