



Aspectos toxicológicos da planta medicinal *Casearia sylvestris* Swartz: revisão de literatura

Éverton José Ferreira de Araújo¹; Danyelle Yasmin Moura Lopes de Araújo¹; Rivelilson Mendes de Freitas¹; Paulo Michel Pinheiro Ferreira^{1,2*}

¹Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, Teresina-PI, Brasil.

²Departamento de Biofísica e Fisiologia, Universidade Federal do Piauí, Teresina-PI, Brasil.

RESUMO

No Ocidente, o consumo de plantas medicinais vem aumentando substancialmente, onde cerca de 40% da população utiliza regularmente plantas medicinais e preparações fitoterápicas sob o rótulo de serem produtos inócuos ou seguros. Porém, na maioria das vezes, não há comprovação científica de suas propriedades farmacológicas e toxicológicas. O objetivo deste trabalho foi realizar um levantamento bibliográfico sobre as propriedades toxicológicas da *Casearia sylvestris* Swartz e coletar dados que fundamentem seu uso racional. Alguns estudos validam indicações terapêuticas clássicas da *C. sylvestris* como antidiarréico e no tratamento de ferimentos ofídicos, fundamentando seu uso empírico. Porém, poucos trabalhos relatam suas propriedades toxicológicas, havendo apenas abordagens limitadas em torno da Dose Letal 50% e da toxicidade aguda de seus constituintes. Até o presente momento, as pesquisas são insuficientes para garantir a segurança de preparações populares à base de *C. sylvestris*. Portanto, há necessidade de avaliar melhor seu perfil deletério, principalmente, no que diz respeito ao potencial tóxico de seus constituintes, assim como a sua capacidade lesiva sobre órgãos-alvos e sistemas orgânicos.

Palavras-chave: *Casearia sylvestris*. Toxicidade. Diterpenos clerodânicos.

INTRODUÇÃO

Nos dias atuais, a Fitoterapia, que se encontra muito presente na medicina popular, busca impetuosamente por novas substâncias com propriedades terapêuticas, e constitui-se a base dos estudos da Etnofarmacologia, uma ciência voltada para sistemas tradicionais de tratamento, que surgem das relações entre povos e plantas e que fundamenta a procura por princípios ativos com o emprego de variados estudos químicos, farmacológicos e toxicológicos, embora, muitas vezes, esses princípios de senso comum sejam usados pelo homem sem embasamento científico. Existe ainda um interesse renovado em pesquisas com produtos naturais devido à vasta biodiversidade da flora do planeta e à ausência de descobertas de novos fármacos alternativos para tratamento de doenças infecciosas, metabólicas, imunossupressão e câncer (Elisabetsky, 2001; Maciel et al., 2002; Butler, 2004; Ferreira et al., 2009; Militão et al., 2012).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2011), entre 70 e 95% da população de países em desenvolvimento depende do uso de plantas medicinais como única forma de terapia para as mais diversas doenças, principalmente devido aos custos da alopatia moderna atual. No Ocidente, o consumo de plantas medicinais vem aumentando substancialmente, onde aproximadamente 40% da população faz uso regular de preparações fitoterápicas. O uso popular ocorre principalmente nas formas de infusões, decoctos, tinturas e soluções alcoólatras, obtidas, na maioria das vezes, do modo artesanal. Somado a isso, a crescente aceitação da fitoterapia por parte dos profissionais da saúde tem estimulado o uso pela população. Porém, muitas preparações à base de plantas medicinais são comercializadas sob o rótulo de serem produtos naturais, as quais muitas vezes não possuem qualidade comprovada e acabam sendo repassadas aos usuários com uma falsa conotação de que são inócuas ou seguras. Além disso, existe no mundo um apelo ao consumo de produtos naturais, embora suas indicações terapêuticas possuam fundamentação apenas em hábitos e costumes e

Autor correspondente: Paulo Michel Pinheiro Ferreira, Departamento de Biofísica e Fisiologia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Piauí - CEP 64.049-550 - Teresina-PI, Brasil.
E-mails: pmifepe@yahoo.com.br / pmpf@ufpi.edu.br

as propriedades farmacológicas a eles atribuídas ainda não tenham comprovação se quer em testes pré-clínicos (Veiga Júnior, et al., 2005; França et al., 2008; Seeff, 2007; Silveira et al., 2008; Oliver, 2010; WHO, 2011).

A avaliação de substâncias isoladas, frações ou extratos obtidos da droga vegetal pode ocorrer por meio da caracterização da sua atividade biológica, da investigação dos mecanismos atribuídos aos constituintes e partes da planta, determinação da sua concentração ativa e do seu potencial tóxico. Outro agravante consiste no fato dos compostos naturais possuírem vasta variabilidade qualitativa e quantitativa nos seus constituintes químicos, o que se reflete em diferentes resultados toxicológicos e farmacológicos, repercutindo sobre sua segurança e eficácia (Feher & Schmidt, 2003; Toledo et al., 2003).

Existem regulamentações sobre os ensaios toxicológicos de fitoterápicos para fins de registro do medicamento, que incluem a definição da toxicidade pré-clínica, empregando estudos de toxicidade aguda com dose única ou fracionada, obtenção da relação dose-resposta e da dose letal 50% (DL50), estudo de toxicidade de longa duração com doses repetidas, verificação de alterações comportamentais, bioquímicas e fisiológicas e exames anatomopatológicos e de genotoxicidade quando se tratar de um medicamento de uso contínuo, o que motiva e norteia a realização de ensaios toxicológicos pré-clínicos com plantas medicinais (Gomes et al., 2001; Brasil, 2004).

É importante ressaltar que muitos trabalhos utilizam os termos “fitoterápicos” e “plantas medicinais” como sinônimos. Entretanto, plantas medicinais possuem nas suas estruturas substâncias com ação terapêutica que podem, por ventura, vir a ser precursores de fármacos semi-sintéticos ou matérias-primas de medicamentos, enquanto fitoterápicos são produtos farmacêuticos obtidos a partir do preparo da planta para uso em uma formulação. Segundo a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 14 de 2010 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, fitoterápico é uma classe de medicamento que emprega exclusivamente matéria-prima vegetal ativa caracterizada pela reprodutibilidade e constância da sua qualidade, que possui eficácia e segurança comprovada por parâmetros estabelecidos na RE 90 de 2004, resolução que apresenta um guia para realização de estudos de toxicidade pré-clínica com fitoterápicos (Brasil, 2004; Brasil, 2010).

Casearia sylvestris Swartz, conhecida em algumas regiões do Brasil como guaçatonga, é uma planta com caráter medicinal e popular com várias finalidades. Há relatos que os índios tupis a utilizavam para tratar ferimentos e picadas de cobras. Fundamentado nesse histórico, hoje esta planta é matéria-prima para vários estudos e fonte de inspiração na busca de novos fármacos e de terapias alternativas para outras patologias como neoplasias malignas (Esteves et al., 2005; Ferreira et al., 2010, 2011). Em 2009, o Ministério da Saúde publicou a Relação Nominal de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde (RENISUS), uma lista de 71 plantas medicinais que apresentam potencial medicinal relevante para o SUS. A finalidade da lista

foi orientar estudos e pesquisas que possam subsidiar a elaboração de novos fitoterápicos disponíveis para a população. Nessa lista está incluída a planta *C. sylvestris*, fato que instiga o estudo de suas propriedades biológicas como forma de assegurar suas aplicações terapêuticas.

O presente estudo teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico das propriedades toxicológicas da *Casearia sylvestris* Swartz visando coletar dados que fundamentem o uso racional dessa planta medicinal, bem como incentivar a avaliação toxicológica pré-clínica de produtos derivados e constituintes da guaçatonga.

O uso indiscriminado de produtos naturais: uma cultura perigosa.

Os fitoterápicos compartilham com as plantas medicinais o fato de serem alvos da automedicação. Entretanto, a toxicidade da maioria desses medicamentos ainda é parcialmente desconhecida, sobretudo devido à falta de padronização das preparações fitoterápicas, demonstrando a importância da Farmacovigilância, direcionada para a utilização de fitoterápicos e de plantas medicinais tradicionais, o que possibilita a notificação e prevenção de efeitos indesejáveis e riscos inerentes ao uso (Lapa et al., 2001; Turolla & Nascimento, 2006).

A toxicidade desses compostos é agravada se vierem a ser utilizadas por idosos, grávidas, crianças, na presença de doenças crônicas ou concomitantemente com outros medicamentos, o que aumenta a probabilidade de interações medicamentosas. Seus efeitos adversos podem variar desde sintomas gastrointestinais e processos alérgicos até ao risco de óbito. Além disso, os produtos naturais são agentes xenobióticos, passivos de metabolismo ativador, cujos efeitos podem não se manifestar de forma imediata, o que intensifica as ações tóxicas mediante uso crônico, como por exemplo, comprometimento hepático e renal, alterações hematológicas, problemas cardiovasculares, efeitos carcinogênicos e complicações neurológicas (Tôrres et al., 2005; Berrin et al., 2006; Silveira et al., 2008).

No Brasil, a toxicidade de plantas medicinais é quase sempre colocada em segundo plano (Ferreira et al., 2007). O uso imprudente muitas vezes até para finalidades diferentes daquelas tradicionalmente empregadas, sua identificação errônea, a presença de adulterantes e contaminantes, as associações e sinergismos possíveis, assim como a obtenção ou preparo indevidos podem causar sérios problemas de saúde pública. Outro agravante é que a comercialização dessas plantas ocorre nos mais variados locais, os quais são inspecionados de maneira ineficaz pelos órgãos de vigilância sanitária. Portanto, é importante evitar a automedicação ou o uso indiscriminado, uma vez que o emprego de plantas medicinais ou mesmo de medicamentos fitoterápicos não significa ausência total de efeitos colaterais e de reações adversas ou tóxicas. É necessário conhecer as características farmacológicas e toxicológicas, a posologia e os aspectos clínicos associados a essas substâncias, evitar a propagação de informações equivocadas e aprimorar os métodos de produção, controle

de qualidade e de fiscalização, para que ocorra realmente segurança na utilização de produtos naturais (Veiga Júnior et al., 2005; Seeff, 2007; Jordan et al., 2010).

Muitos também subestimam as propriedades farmacológicas e toxicológicas das plantas e as utilizam de modo abusivo. Podem ser citados como exemplo, os casos do *Panax ginseng* C.A. Meyer e da *Piper methysticum* G. Forst. A primeira é uma espécie utilizada na medicina tradicional chinesa que se propagou pelo mundo. Sua ingestão crônica e abusiva causa hipertensão, nervosismo, insônia e diarreia. A segunda é utilizada como antidepressivo e ansiolítico, entretanto, possui constituintes hepatotóxicos. Além disso, mesmo para aquelas espécies com documentação científica que comprove seus efeitos terapêuticos, a toxicidade costuma ser desconhecida ou pouco explorada (Turolla & Nascimento, 2006; França et al., 2008; Ouedraogo et al., 2012).

De acordo com levantamento realizado pelo Sistema Nacional de Informações Toxicológicas (SINITOX), foram notificados 1.307 casos de intoxicações humanas com plantas no Brasil, com maior ocorrência entre indivíduos do sexo masculino e moradores de região urbana. Quando se trata de plantas com caráter medicinal, algumas circunstâncias merecem destaque como é o caso da automedicação, erro de administração, uso indevido e/ou abusivo (Brasil, 2009). Certamente, esses registros encontram-se subestimados em virtude da notificação reduzida dos casos ou devido ao desconhecimento por parte da população da existência dos Centros de Informações Toxicológicas.

A toxicidade da *Casearia sylvestris* Swartz e seus derivados

Casearia sylvestris é uma das espécies de plantas medicinais com grande aplicação na medicina popular brasileira. Possui variação morfológica quanto aos aspectos de folhas, flores e ramos, com ampla distribuição geográfica por regiões tropicais e temperadas (Torres & Yamamoto, 1986), ocorrendo nas Antilhas, México, Paraguai, Uruguai, Argentina e Brasil, onde pode ser encontrada desde o estado do Amazonas até o Rio Grande do Sul, destacando-se como parte dos biomas da Mata Atlântica e Cerrado. Existem registros de que a *C. sylvestris* é utilizada para fins medicinais por índios brasileiros com indicações diversas, como antidiarréico, para tratar ferimentos e no combate a envenenamentos ofídicos. Trata-se de uma espécie que possui dimensões que variam desde formas arbustivas a arbóreas próximas dos 20 metros, conhecida popularmente como guaçatonga, café-bravo, café-do-diabo, cafeeiro-do-mato, chá-de-bugre, erva-de-tiú ou erva-de-lagarto em função da região geográfica onde ocorrem. Existem na literatura inúmeros trabalhos que corroboram as propriedades medicinais da planta. Contudo, poucos levantamentos relatam suas informações toxicológicas (Silva et al., 1988; Almeida et al., 1998; Carvalho, 2007; Thadeo et al., 2009; Ferreira et al., 2010; Ferreira et al., 2011).

Nesse sentido, Cavalcante et al. (2007) demonstraram que o extrato aquoso das folhas da *C. sylvestris* neutraliza proteases em venenos de cobras dos gêneros *Bothrops* e *Crotalus*, inibindo suas propriedades hemorrágicas e miotóxicas, evitando o bloqueio neuromuscular e danos à integridade da membrana celular. Esteves et al. (2005) comprovaram que o óleo essencial da guaçatonga possui propriedades antiulcerosas e anti-inflamatórias ao reduzir a secreção gástrica em ratos submetidos ao estresse, comparativamente à cimetidina, assim como por induzir uma menor formação de edemas produzidos pela carragenina em patas de ratos ao diminuir a permeabilidade vascular e a liberação de mediadores inflamatórios. Esses resultados, juntamente com a abordagem realizada por Mattos et al. (2007) com o extrato hidroalcoólico da planta, demonstram a presença de atividade antinociceptiva.

O extrato alcoólico da *C. sylvestris* demonstrou ser ativo contra bactérias Gram negativas e leveduras, o que certamente assegura seu potencial antisséptico para o tratamento de ferimentos, conforme relatos da medicina popular e indígena. Outros estudos com plantas do cerrado brasileiro demonstram ainda que espécies do gênero *Casearia* possuem significativa ação antiprotozoária contra a forma epimastigota de *Trypanosoma cruzi* e larvas de *Aedes aegypti* (Mesquita et al., 2005; Rodrigues et al., 2006; Silva et al., 2008).

Avaliações fitoquímicas constataam que a maioria das propriedades farmacológicas descritas acima são atribuídas a diterpenos clerodânicos presentes em diferentes órgãos da planta, como por exemplo, as casearinas, casearvestrinas e caseargrevinas (Figura 1). Dentre estes componentes bioativos, as casearinas, ocorrem de forma majoritária especialmente em folhas de *C. sylvestris*, com existência de 23 variantes deste diterpeno. Atualmente, muitos estudos visam atribuir ou comprovar a relação desses metabólitos secundários com alguma propriedade farmacológica da planta ou mesmo elucidar novos terpenóides ativos, com raras abordagens sobre os seus aspectos toxicológicos (Oberlies et al., 2002; Santos et al., 2007; Carvalho et al., 2009; Wang et al., 2009; Ferreira et al., 2010).

Um estudo toxicológico preliminar realizado por Silva et al. (1988) revelou, por meio da administração intraperitoneal do extrato aquoso aquecido das folhas da guaçatonga em camundongos, um valor da dose letal 50% (DL50) de 1,79 g kg⁻¹ de peso corpóreo, valor esse muito próximo daquele descoberto posteriormente por Basile et al. (1990) para o extrato etanólico (DL50 = 1,84 g kg⁻¹), o que sugere uma baixa toxicidade dos derivados da planta. Esses valores podem ser considerados ligeiramente tóxicos se avaliados mediante a escala de toxicidade estabelecida por Hodge & Sterner (1949), vigente até os dias atuais.

No trabalho realizado por Silva et al. (2006), a dose de 20 mg kg⁻¹ de peso corporal do extrato aquoso de *C. sylvestris* administrado via oral em ratos foi escolhida devido ao valor ser semelhante àqueles consumidos diariamente por humanos. Essa dose não causou morte de animais e nem modificações comportamentais ou

qualquer outra resposta biológica quando os animais foram submetidos a um tratamento subcrônico, provavelmente devido ao fato desta dose ser bem inferior ao valor da DL50 conforme estabelecido anteriormente. Porém, segundo os pesquisadores, o extrato pode exercer efeitos modulatórios sobre o Sistema Nervoso Central (SNC), evidência que reforça a importância em avaliar seus aspectos toxicológicos sobre os sistemas orgânicos.

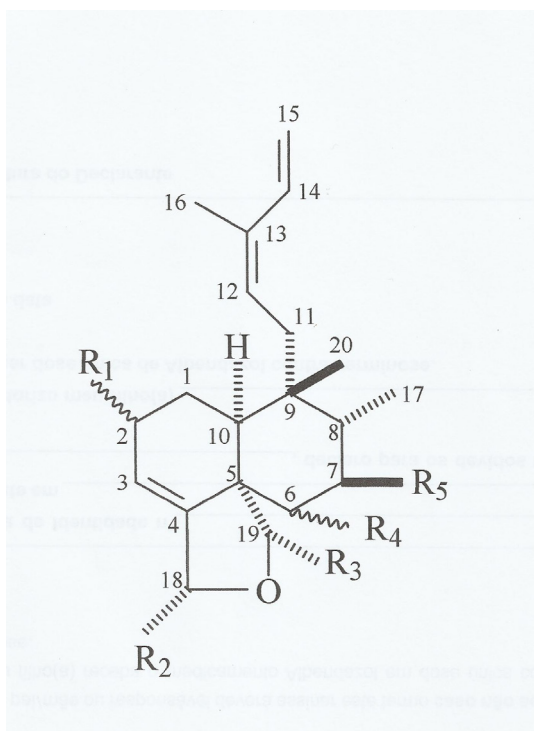


Figura 1- Representação da estrutura básica dos diterpenos presentes na planta *Casearia sylvestris* e seus substituintes (Ferreira et al., 2011).

O extrato aquoso de *C. sylvestris* promoveu alterações neuroquímicas no SNC em nível de sistemas purinérgico e colinérgico por meio da inibição das enzimas NTPDase, 5'-nucleotidase, Na⁺/K⁺-ATPase e acetilcolinesterase (AChE), em preparações de membrana cortical de ratos submetidos a tratamento subcrônico por via oral. No caso das três primeiras enzimas, constituintes do extrato pertencentes aos grupos dos taninos e flavonóides podem atuar como quelantes de íons metálicos divalentes, como por exemplo, o cálcio e o magnésio, os quais agem como cofatores enzimáticos, bloqueando a ação catalítica dessas proteínas enquanto que para a AChE, os constituintes ativos podem agir como inibidores competitivos reversíveis da enzima (Silva et al., 2006).

Em outra análise, Maistro et al. (2004) demonstraram por meio de ensaio cometa que o extrato etanólico da *C. sylvestris* nas concentrações de 0,5, 1 e 2 mg/mL não possui potencial genotóxico contra culturas de células de hepatoma de rato (HTC) e de fibroblastos de pulmão de hamster (V79) e também não previne danos ocasionados por drogas reconhecidamente tóxicas ao material genético, como por

exemplo, a ciclofosfamida. Entretanto, alguns trabalhos relatam as propriedades citotóxicas das plantas pertencentes à família Salicaceae. Oberlies et al. (2002) demonstraram a atividade do extrato metanólico de *C. sylvestris* contra células de carcinoma epidermoide oral (KB) e Mosaddik et al. (2004) mostraram os efeitos citotóxicos de *C. costulata*, *C. grewiiifolia*, *C. grayi* e *C. multinervosa* em linfoblastos P388 de ratos. Entretanto, Silva et al. (2008b), ao estudarem o óleo essencial da guaçatonga, observaram que apesar do potencial anticâncer frente a linhagens tumorais, a substância apresentou atividade hemolítica contra eritrócitos humanos na concentração $156,02 \pm 0,5 \mu\text{g mL}^{-1}$ indicando que o uso de produtos derivados da planta para fins medicinais, sobretudo de altas concentrações do óleo essencial, deve ser realizado com cautela.

Em um estudo mais recente, pesquisadores comprovaram a ação de terpenos isolados das folhas da planta contra diferentes tipos histológicos de câncer (melanoma, leucemias, glioblastoma e cólon), destacando uma possível seletividade citotóxica dos constituintes da planta contra linhagens tumorais de câncer quando comparada às células humanas normais (Ferreira et al., 2010; Santos et al., 2010). Neste caso e contrariando os resultados de Silva et al. (2008b), as casearinas não apresentaram ação hemolítica nem mesmo na maior concentração testada ($200 \mu\text{g mL}^{-1}$), sugerindo que outro constituinte presente apenas no óleo essencial da planta seja o responsável por essa característica. O fato dessas substâncias presentes na *C. sylvestris* apresentarem atividade contra células neoplásicas desperta o interesse em determinar seu potencial lesivo em células normais, como é o caso dos neurônios, visto que já há registro da atuação da planta no SNC. Entretanto, ainda não existem informações dessa outra vertente (Santos et al., 2010).

Em outra pesquisa realizada com produtores rurais do Cariri Cearense foi observado que caprinos que ingeriram os frutos da *Casearia commersoniana* (20 g kg^{-1}) sofreram de ataxia, diminuição da atividade locomotora, relaxamento muscular, taquicardia e taquipnéia seguidos de bradicardia e bradipnéia evoluindo para a morte 14 horas após o início dos sinais clínicos. Apesar de se tratar de uma pesquisa de caráter veterinário, esse estudo levanta a possibilidade de outras espécies do gênero *Casearia* também possuírem potencial tóxico (Bezerra et al., 2012).

De acordo com os preceitos da Toxicologia, toda substância pode ser considerada um agente tóxico dependendo das condições de exposição, dose administrada ou absorvida, frequência, tempo e via de administração. Os testes toxicocinéticos fornecem as propriedades da substância desde a sua absorção até a sua excreção, o que serve de base para comparações das propriedades do agente tóxico entre diferentes espécies animais e os seres humanos. A severidade da toxicidade das plantas medicinais pode ser agravada pela incerteza dos padrões cinéticos da droga e conseqüentemente dos seus efeitos toxicológicos. Porém, esse outro tipo de análise, juntamente com a

elucidação dos prováveis mecanismos de ação tóxica, ainda não foram realizadas detalhadamente com *C. sylvestris*, existindo apenas uma abordagem limitada em torno da DL50 e da toxicidade aguda de seus constituintes (Deng, 2002; Davino, 2003).

Há também a necessidade de maiores investigações no que concerne aos aspectos tóxicos dos derivados da guaçatonga sobre o DNA, uma vez que, além de todas as variáveis supracitadas, o modelo experimental empregado na avaliação da genotoxicidade e a complexidade dos constituintes da espécie podem produzir resultados diferentes. Oliveira et al. (2009) evidenciaram que o extrato etanólico das folhas da *C. sylvestris* causa danos in vivo ao material genético de camundongos em doses elevadas (50 e 75 mg kg⁻¹), como evidenciado pelo teste de micronúcleo e o ensaio cometa, achados contrários aos obtidos in vitro por Maistro et al. (2004), o que ratifica a importância da realização de múltiplos estudos para a avaliação correta e completa da toxicidade de substâncias provenientes de plantas medicinais.

CONCLUSÃO

Até o presente momento as pesquisas são insuficientes para garantir a segurança de preparações populares à base de *Casearia sylvestris* e não há nenhum medicamento fitoterápico com registro vigente na ANVISA obtido a partir dessa planta, apesar das várias propriedades farmacológicas descritas na literatura. Portanto, há necessidade de avaliar melhor seu perfil deletério, principalmente, no que diz respeito ao potencial tóxico de seus constituintes, assim como da sua capacidade lesiva sobre órgãos-alvos e sistemas orgânicos.

ABSTRACT

Toxicology of the medicinal plant Casearia sylvestris
Swartz: a literature review

In the West, the consumption of medicinal plants is increasing strongly, and up to 40% of the population use medicinal plants and phytotherapeutic preparations regularly, in the belief that they are innocuous and/or safe. However, in most cases there is no scientific proof of their pharmacological and toxicological properties. The aim of this study was to carry out a bibliographical review of the toxicological properties of Casearia sylvestris Swartz and collect data providing a basis for its rational use. Some studies validate classical therapeutic indications of C. sylvestris, such as to treat diarrhea and snakebites, justifying its empirical use. Nevertheless, there are few reports about its toxicological properties and these present only limited findings, describing results as 50% lethal dose (LD50)

and the acute toxicity of its constituents. Currently, research is insufficient to ensure safety of popular preparations based on C. sylvestris. Therefore, it is necessary to make a fuller assessment of its deleterious profile, especially with respect to the toxic potential of its constituents, as well as its capacity to harm target organs and organic systems.

Keywords: *Casearia sylvestris*. Toxicity. Clerodane diterpenes.

REFERÊNCIAS

Almeida SP, Proença CEB, Sano SM, Ribeiro JF. Cerrado: espécies vegetais úteis. Planaltina: EMBRAPA-CPAC; 1998.

Basile AC, Sertié JAA, Pannizza S, Oshiro TT, Azzolini CA. Pharmacological assay of *Casearia sylvestris*. I: Preventive anti-ulcer activity and toxicity of the leaf crude extract. *J Ethnopharmacol.* 1990;30(2):185-97.

Berrin Y, Ali O, Umut S, Meltem E, Murat B, Barut Y. Multi-organ toxicity following ingestion of mixed herbal preparations: An unusual but dangerous adverse effect of phytotherapy. *Eur J Intern Med.* 2006;17(2):130-32.

Bezerra CWC, Medeiros RMT, Rivero BRC, Dantas AFM, Amaral FRC. Plantas tóxicas para ruminantes e equídeos da microrregião do Cariri Cearense. *Cienc Rural.* 2012;42(6):1070-76.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução Específica nº 90 de 16 de março de 2004. Dispõe sobre o Guia para os estudos de toxicidade de medicamentos fitoterápicos. *Diário Oficial da União*, 18 de março 2004.

Brasil. Fundação Oswaldo Cruz. Centro de Informação Científica e Tecnológica. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. Estatística Anual de Casos de Intoxicação e Envenenamento. Rio de Janeiro, (RJ); 2009.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 14 de 31 de março de 2010. Estabelece os requisitos mínimos para o registro de medicamentos fitoterápicos. *Diário Oficial da União*, 5 de abril, 2010.

Brasil. Ministério da Saúde. Relação Nominal de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS - RENISUS. Brasília, 2009. [Acesso em: 16 de junho de 2012]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=30277.

Butler MS. The role of natural product chemistry in drug discovery. *J Nat Prod.* 2004; 67(12):2141-53.

Cavalcante WLG, Campos TO, Pai-Silva MD, Pereira OS, Oliveira CZ, Soares AM, Gallacci M. Neutralization of snake venom phospholipase A2 toxins by aqueous extract of *Casearia sylvestris* (Flacourtiaceae) in mouse neuromuscular preparation. *J Ethnopharmacol.* 2007;112(3):490-97.

- Carvalho PER. Cafezeiro-do-Mato: *Casearia sylvestris*. Colombo: EMBRAPA-CNPQ; 2007. (Circular Técnica nº 138).
- Carvalho ES, Santos AG, Cavalheiro AJ. Identificação de diterpenos clerodânicos em diferentes órgãos de *Casearia sylvestris* Sw. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2009; 30(3):277-84.
- Davino SC, Barros SBM. Avaliação da Toxicidade. In: Oga S. Fundamentos de Toxicologia. 2ª ed. São Paulo: Ed. Atheneu; 2003. p.57-67.
- Deng JF. Clinical and laboratory investigations in herbal poisonings. *Toxicology.* 2002; 27(181-182):571-76.
- Elisabetsky E. Etnofarmacologia como ferramenta na busca de substâncias ativas. In: Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR. Farmacognosia: da planta ao medicamento. 3ª ed. Porto Alegre: Ed. da Universidade UFRGS; 2001.
- Esteves I et al. Gastric antiulcer and anti-inflammatory activities of the essential oil from *Casearia sylvestris* Sw. *J Ethnopharmacol.* 2005;101(1-3):191-6.
- Feher M, Schmidt JM. Property distributions: differences between drugs, natural products, and molecules from combinatorial chemistry. *J Chem Inf Comput Sci.* 2003; 43(1):218-27.
- Ferreira PMP, Carvalho AFFU, Sousa DF, Magalhães JF, Martins AR, Martins MAC, Queiroz MGR. Water extract of *Moringa oleifera* seeds: a toxicological approach. *Rev Eletr Pesq Med.* 2007;1(4):45-57.
- Ferreira PMP, Carvalho AFFU, Farias DF, Cariolano NG, Melo VMM, Queiroz MGR, Martins AMC, Machado-Neto JG. Larvicidal activity of the water extract of *Moringa oleifera* seeds against *Aedes aegypti* and its toxicity upon laboratory animals. *An Acad Bras Ciênc.* 2009; 81(2):207-16.
- Ferreira PMP, Santos AG, Tininis AG, Costa PM, Cavalheiro AJ, Bolzani VS, Moraes MO, Costa-Lotufo LV, Montenegro RC, Pessoa C. Casearin X exhibits cytotoxic effects in leukemia cells triggered by apoptosis. *Chem Biol Interact.* 2010;188(3):497-504.
- Ferreira PMP, Costa-Lotufo LV, Moraes MO, Barros FWA, Martins AMA, Cavalheiro AJ, Bolzani VS, Santos AG, Pessoa C. Folk uses and pharmacological properties of *Casearia sylvestris*: a medicinal review. *An Acad Bras Ciênc.* 2011;83(4):1373-84.
- França ISX, Souza JA, Baptista RS, Britto VRS. Medicina popular: benefícios e malefícios das plantas medicinais. *Rev Bras Enferm.* 2008;61(2):201-8.
- Gomes EC, Elpo ERS, Gabriel MM, Lopes M. Plantas medicinais com características tóxicas usadas pela população do município de Morretes, PR. *Rev Visão Acad.* 2001; 2(2):77-80.
- Hodge CE, Sterner JH. Tabulation of toxicity classes. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1949; 10(4):94-7.
- Jordan SA, Cunningham DG, Marles RJ. Assessment of herbal medicinal products: Challenges, and opportunities to increase the knowledge base for safety assessment. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2010;243(2):198-216.
- Lapa AJ, Souccar C, Lima-Landman MTR, Godinho RO, De Lima TCM. Farmacologia e toxicologia de produtos naturais. In: Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR. Farmacognosia: da planta ao medicamento. 3ª ed. Porto Alegre: Ed. da Universidade UFRGS; 2001. p. 183-97.
- Maciel MAM, Pinto AC, Veiga Júnior VF, Grynberg NF, Echavarría A. Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. *Quím Nova.* 2002;25(3):429-38.
- Maistro EL, Carvalho JC, Mantovani MS. Evaluation of the genotoxic potential of the *Casearia sylvestris* extract on HTC and V79 cells by the comet assay. *Toxicol in Vitro.* 2004;18(3):337-42.
- Mattos ES, Frederico MJS, Colle TD, Pieri DV, Peters RR, Piovezan AP. Evaluation of antinociceptive activity of *Casearia sylvestris* and possible mechanism of action. *J Ethnopharmacol.* 2007;112(1):1-6.
- Mesquita ML, Desrivot J, Bories C, Fournet A, De Paula JE, Grellier P, Espindola LS. Antileishmanial and trypanocidal activity of Brazilian Cerrado plants. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2005;100(7):783-7.
- Militão GCG, Dantas INF, Ferreira PMP, Alves APNN, Chaves DC, Monte FJQ, Pessoa C, Moraes MO, Costa-Lotufo LV. In vitro and in vivo anticancer properties of cucurbitacin isolated from *Cayaponia racemosa*. *Pharm Biol.* 2012;50(12):1479-87.
- Mosaddik MA, Banbury L, Forster P, Booth R, Markham J, Leach D, Waterman PG. Screening of some Australian Flacourtiaceae species for in vitro antioxidant, cytotoxic and antimicrobial activity. *Phytomedicine.* 2004;11(5):461-6.
- Oberlies NH et al. Novel bioactive clerodane diterpenoids from the leaves and twigs of *Casearia sylvestris*. *J Nat Prod.* 2002;65(2):95-9.
- Oliver J. El consumo de hierbas medicinales como causa de hepatotoxicidad. *Salud Ciênc.* 2010;17(8):775-7.
- Oliveira AM et al. Ethanolic extract of *Casearia sylvestris* and its clerodane diterpen (caseargrewiin F) protect against DNA damage at low concentrations and cause DNA damage at high concentrations in mice's blood cells. *Mutagenesis.* 2009;24(6):501-6.
- Ouedraogo M. Review of current and "omics" methods for assessing the toxicity (genotoxicity, teratogenicity and nephrotoxicity) of herbal medicines and mushrooms. *J Ethnopharmacol.* 2012;140(3):492-512.

- Rodrigues AMS, De Paula JE, Degallier N, Molez JF, Espíndola LS. Larvicidal activity of some Cerrado plant extracts against *Aedes aegypti*. *J Am Mosq Control Assoc*. 2006; 22(2):314-7.
- Santos AG, Perez CC, Tininis AG, Bolzani VS, Cavalheiro AJ. Clerodane diterpenes from leaves of *Casearia sylvestris* Swartz. *Quím Nova*. 2007;30(5):1100-3.
- Santos AG et al. Casearin X, its degradation product and other clerodane diterpenes from leaves of *Casearia sylvestris*: evaluation of cytotoxicity against normal and tumour human cells. *Chem Biodivers*. 2010;7(1):205-15.
- Seeff LB. Herbal Hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*. 2007;11(3):77-96.
- Silveira PF, Bandeira MAM, Arrais PSD. Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. *Rev Bras Farmacogn*. 2008; 18(4):618-26.
- Silva FA, Baisch ALM, Oliveira B, Battastini AM, Torres F, Racoski G, Silva ES, Alam MF, Apolinário JCG, Lapa AJ. Estudos Farmacológicos Preliminares dos Extratos da *Casearia sylvestris* Swartz. *Acta Amaz*. 1988;18(Suppl):219-29.
- Silva AC, Balz D, De Souza JBD, Morsc VM, Corrêa MC, Zanetti GD, Manfron MP, Schetinger MRC. Inhibition of NTPDase, 5-nucleotidase, Na⁺/K⁺-ATPase and acetylcholinesterase activities by subchronic treatment with *Casearia sylvestris*. *Phytomedicine*. 2006;13(7):509-14.
- Silva SL, Chaar JS, Damico DCS, Figueiredo PMS, Yano T. Antimicrobial activity of ethanol extract from leaves of *Casearia sylvestris*. *Pharm Biol*. 2008;46(5):347-51.
- Silva SL, Chaar JS, Figueiredo PMS, Yano T. Citotoxic evaluation of essential oil from *Casearia sylvestris* Sw on human cancer cells and erythrocytes. *Acta Amaz*. 2008b; 38(1):107-18.
- Thadeo M, Meira RMSA, Azevedo AA, Araújo J.M. Anatomia e histoquímica das estruturas secretoras da folha de *Casearia decandra* Jacq. (Salicaceae). *Rev Bras Bot*. 2009;32(2):329-38.
- Toledo ACO, Hirata LL, Buffon MCM, Miguel MD, Miguel OG. Fitoterápicos: uma abordagem farmacotécnica. *Lecta-USF*. 2003;21:7-13.
- Torres RB, Yamamoto K. Taxonomia das espécies de *Casearia* Jacq. (Flacourtiaceae) do estado de São Paulo. *Rev Bras Bot*. 1986;9:239-58.
- Tôrres AR, Oliveira RAG, Diniz MFFM, Araújo EC. Estudo sobre o uso de plantas medicinais em crianças hospitalizadas da cidade de João Pessoa: riscos e benefícios. *Rev Bras Farmacogn*. 2005;15(4):373-80.
- Turolla MSR, Nascimento ES. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. *Rev Bras Ciênc Farm*. 2006;42(2):289-306.
- Veiga Júnior VF, Maciel MAM, Pinto AC. Plantas medicinais: cura segura? *Quim Nova*. 2005;28(3):519-28.
- Wang W, Zhao J, Wang Y-H, Smillie TA, Li X-C, Khan IA. Diterpenoids from *Casearia sylvestris*. *Planta Med*. 2009;75(13):1436-41.
- World Health Organization (WHO). The world medicines situation 2011: traditional medicines: global situation, issues and challenges. Geneva: WHO; 2011.

Recebido em 2 de abril de 2013

Aceito para publicação em 13 de junho de 2013

