

TOXICIDADE AGUDA DE PLANTAS DO GÊNERO *Spondias*

Hilton César Pereira de Albuquerque; Ingrid Laiz de Oliveira Cabral; Raiff dos Santos
Dantas; Vanda Lucia dos Santos

Universidade Estadual da Paraíba, hiltoncesar00@hotmail.com

Resumo: O gênero *Spondias*, composto por cerca de 20 espécies, é o segundo gênero mais importante no Brasil, algumas com ampla ocorrência na Região Nordeste e importante utilização na medicina popular. Estudos fitoquímicos mostram que estas são ricas em metabólitos secundários, em especial taninos, alcaloides e compostos fenólicos, comprovando o seu potencial biológico. Estudos com *Spondias mangifera* demonstraram atividade gastroprotetora, antidiarreica e antimicrobiana; *Spondias pinnata* apresenta atividade antioxidante; pesquisas com *Spondia purpurea* L. mostram atividades antimicrobiana, antioxidante, antidiarreica e gastroprotetora. Existe um grande número de medicamentos destinados ao controle e cura das mais diversas enfermidades, entretanto, sua utilização prolongada pode causar efeitos adversos graves. Por isso, a necessidade de se pesquisar tratamentos mais eficazes e seguros, com menos efeitos colaterais. Muitos compostos são descobertos a partir da avaliação do potencial terapêutico de plantas, possuindo ação farmacológica, muitas vezes, superior aos medicamentos convencionais. Apesar do uso crescente, as plantas têm seu uso baseado em conhecimentos populares, faltando evidências que comprovem seu potencial terapêutico, mecanismo de ação e toxicidade. Assim, foi realizado o ensaio toxicológico pré-clínico agudo dos extratos etanólicos (administrados por via oral na dose de 2000 mg/kg) para três espécies do gênero *Spondias*: *S. purpurea*, *S. tuberosa*, *S. mombin*, em animais de experimentação (ratos e camundongos) por um período de 14 dias, com a finalidade de avaliar a segurança de seu uso terapêutico. Os resultados mostraram baixa toxicidade das três espécies, o que torna possível a realização de testes para estudo de possíveis atividades farmacológicas e, futuramente, o desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos.
Palavras chave: Produtos naturais, *Spondias*, toxicidade.

INTRODUÇÃO

No Brasil há uma grande diversidade vegetal e experiências relacionadas ao conhecimento popular e científico. As plantas possuem grande importância na indústria farmacêutica, já que delas são obtidas substâncias ativas, utilizadas no desenvolvimento de novos fármacos, obtenção adjuvantes, e também na elaboração de medicamentos fitoterápicos.

Atualmente, existe uma ampla variedade de opções disponíveis no mercado destinadas ao controle ou cura das mais diversas enfermidades. Entretanto, o uso prolongado destes medicamentos pode causar reações adversas graves. Por este motivo, existe uma grande necessidade de se pesquisar tratamentos mais eficazes e seguros, com menos efeitos colaterais. Nesse sentido, há um investimento cada vez maior em pesquisas de novos

medicamentos de origem vegetal, e de novas moléculas de valor terapêutico.

Muitos compostos são descobertos a partir da avaliação do potencial terapêutico de plantas medicinais e de seus constituintes, tais como flavonóides, alcalóides, triterpenos, sesquiterpenos, taninos, lignanas, etc. possuindo ação farmacológica, muitas vezes, superior à fornecida por medicamentos convencionais.

Acredita-se que a utilização de produtos oriundos da flora brasileira possa apresentar vantagens econômicas, e também quanto à eficácia e efeitos indesejáveis em relação aos produtos disponíveis. Entretanto, apesar de sua larga utilização, elas têm seu uso baseado apenas em conhecimentos populares, faltando o suporte de evidências experimentais que comprovem o potencial terapêutico, mecanismo de ação, toxicidade e os possíveis efeitos colaterais (BATISTA et al., 2012).

A família Anacardiaceae é composta por mais de 70 gêneros e aproximadamente de 800 espécies. Do ponto de vista fitoquímico, esta família é bem conhecida pela presença de compostos fenólicos, bem como de outros metabólitos secundários, que lhes proporcionam importantes atividades biológicas.

O gênero *Spondias*, descrito por Carl Linnaeus, é composto por 10 a 15 espécies. É o segundo gênero mais importante no Brasil, com muitas espécies espalhadas por todo o território, algumas com ampla ocorrência na Região Nordeste. Devido à sua versatilidade, muitas dessas espécies são usadas na medicina popular.

Dentre as plantas do gênero *Spondias*, destacam-se o umbuzeiro (*S. tuberosa* Arruda), a cajazeira (*S. mombin* L.), cerigueleira (*S. purpurea* L.), cajá-mangueira ou cajaraneira (*S. cytherea* Sonn.) e umbucajazeira (*Spondias* sp.), que são encontradas dispersas na zona da mata, no agreste e nas serras úmidas do nordeste, com exceção do umbuzeiro que vegeta nas áreas da caatinga do semiárido nordestino (LIMA-FILHO E SANTOS, 2009; LINS NETO et al., 2010).

Estudos fitoquímicos relataram que *Spondias mombin* L. contém alcalóides, flavonóides, taninos, saponinas e compostos fenólicos, e é utilizada no tratamento de câncer de próstata, como antimicrobiana, antiviral, antidiarreica, anti-inflamatória e anti-helmíntica (AYOOLA et al., 2010; IGWE et al., 2010).

Pesquisas realizadas com *Spondias purpurea* indicam a presença marcante de taninos, flavonóides e triterpenos em suas folhas, e raízes. Esta espécie tem amplo uso medicinal por apresentar atividade

antimicrobiana (CRUZ *et al.*, 2012), antioxidante (SILVA *et al.*, 2012), antidiarreica (RAMOS, 2013) e gastroprotetora (ALMEIDA, 2013). Em outros países da América do Sul é empregada contra dores renais, como antiespasmódico, diurético e analgésico.

Nesse contexto, o objetivo desta pesquisa foi obter o extrato etanólico bruto de espécies do gênero *Spondias* (*S. tuberosa*, *S. purpurea* e *S. mombin*), e proceder o seu estudo toxicológico agudo.

METODOLOGIA

I. Local de Pesquisa

Este estudo foi desenvolvido no Laboratório de Ensaios Farmacológicos localizado no Complexo de Pesquisa Três Marias da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB).

II. Material Botânico

O material botânico utilizado para os experimentos foram folhas obtidas das espécies *Spondias tuberosa*, *S. purpurea* e *S. mombin*, coletado na área destinada a Reserva Particular do Patrimônio Natural Fazenda Ligeiro, da Fundação Universitária de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Extensão (FURNE), localizada na cidade de Campina Grande, Paraíba.

III. Obtenção dos Extratos

Após coleta, as folhas limpas foram colocadas, separadamente para as diferentes espécies, em estufa com circulação de ar a 40°C para secagem. Em seguida, foi realizada a pulverização, em moinho, dos materiais. Os pós foram, então, submetidos à maceração exaustiva com etanol a 95%. Assim, as soluções etanólicas foram filtradas e concentradas em rotaevaporador, resultando nos extratos etanólicos brutos (EEtOH-Sp, EEtOH-Sm e EEtOH-St).

IV. Animais

Foram utilizados ratos de ambos os sexos (*Rattus norvegicus*), com cerca de 2 a 3 meses de idade e pesando entre 220-250g e 280-320g, respectivamente, para fêmeas e machos; e camundongos (*Mus musculus*) também de ambos os sexos e com 2 a 3 meses, pesando entre 25-35g. Todos os animais são oriundos do laboratório de ensaios Farmacológicos/UEPB e foram mantidos sob condições controladas de iluminação e temperatura, recebendo água e dieta (Labina®) *ad libitum*.

Os protocolos experimentais foram realizados mediante aprovação prévia, por escrito, da Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA/CESED – PB sob registro n^{os} 0020/16102912 e

0045/22052014. Como também no CIAEP/CONCEA: 01.001.2012.

V. Ensaio Toxicológico Agudo

Os experimentos para as diferentes espécies não foram realizados de maneira simultânea. O tipo de animal utilizado, devido à disponibilidade, também foi diferente: camundongos Swiss para a avaliação da toxicidade aguda de *S. tuberosa* e *S. mombin*, e ratos Wistar para *S. purpurea*.

Os animais foram privados de ração por 12 horas, em seguida, divididos em 4 grupos, sendo 2 grupos compostos por machos e 2 por fêmeas. Um grupo de cada sexo recebeu, por via oral, o veículo (solução salina 10 ml/kg) e os restantes, os extratos na dose de 2000 mg/kg.

Após a administração, os animais foram observados individualmente durante os primeiros 30 minutos e a cada hora durante as primeiras 6h e depois, diariamente por um período de 14 dias quanto a alterações gerais de comportamento e sinais clínicos de toxicidade, e ao consumo de ração e água. A pesagem foi realizada antes da administração do EEtOH e no 14º dia após o tratamento.

Terminado este período, foi feita a eutanásia e retirados órgãos vitais (co

ração, fígado, baço e rins) para análise macroscópica e pesagem.

VI. Análise Estatística

Os resultados foram analisados utilizando o teste “t” de Student, para os resultados que não foram paramétricos utilizou-se o Mann-Whitney, com 95% de intervalo de confiança.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Apesar das plantas possuírem muitos usos terapêuticos que são conhecidos popularmente, muitas vezes é desconhecido o fato de que elas podem apresentar toxicidade tanto para o homem quanto para os animais (MARTÍNEZ et al., 2011).

A toxicidade aguda é habitualmente definida como efeitos tóxicos que ocorrem dentro de um curto período de tempo após administração de uma ou várias doses de uma substância num período de 24 horas. Quando devidamente realizado e observado de perto, este teste pode dar mais informações sobre as propriedades biológicas de um composto químico que qualquer outro teste (SYAHMI et al., 2010).

A avaliação de toxicidade aguda é uma metodologia amplamente empregada para verificar e classificar substâncias quanto à sua capacidade de provocar danos agudos aos organismos vivos, em altas

doses, especialmente injúrias anátomo-patológicas e letalidade, e podem oferecer contribuição para estabelecer parâmetros de para a saúde humana (VALADARES, 2006).

Substâncias que apresentam a $DL_{50} > 2000$ mg/kg, quando administrado por via oral, são consideradas praticamente não tóxicas ou de baixa toxicidade.

I. Toxicidade Aguda de *Spondias purpurea* L.

Considerando-se os parâmetros comportamentais estabelecidos por Almeida et al. (1999), o EEtOH-Sp não induziu alterações nos sistemas nervoso e central e autônomo dos animais quando comparado ao controle.

Ao ser avaliado o consumo de ração e água, foi observado que não houve alteração significativa no consumo de ração em comparação com os grupos controle (Tabela 1).

Na avaliação ponderal não foi observado aumento estatisticamente significativo no peso dos animais, o que corrobora ao resultado anterior. Em relação ao peso e características macroscópicas dos órgãos, também não houve alteração significativa em comparação com o controle, de acordo com os dados apresentados na Tabela 1. Não foram constatadas mortes nos animais durante os 14 dias de observação após a administração.

A análise desses parâmetros sugere que, nas condições avaliadas, os animais não apresentaram sinais de toxicidade, quando tratados com o extrato etanólico de *S. purpurea* L.(2000 mg/kg).

Tabela 1 - Efeito da administração oral do EEtOH-Sp (200 mg/kg) obtido das folhas de *Spondias purpurea* L. no consumo de ração e água, evolução ponderal e peso dos órgãos por ratos Wistar durante 14 dias

PARÂMETROS	SEXO	TRATAMENTOS		
		CONTROLE (Salina 0,9%)	EEtOH-Sp (2000mg/Kg)	
Consumo de Ração (g)	Fêmeas	130.80±2.16	132.00±2.87	
	Machos	98.36±3.94	86.36±4.46	
Consumo de água (mL)	Fêmeas	209.20±8.55	240.30±15.30	
	Machos	173.30±8.79	150.90±6.54	
Avaliação Ponderal (g)	Fêmeas	Inicial	168.90±4.46	
		Final	204.40±1.30	
	Machos	Inicial	154.60±5.22	
		Final	243.00±8.51	
	Peso Relativo dos Órgãos (mg/g)	Fêmeas	Fígado	0.032±0.0010
			Coração	4.361±0.1243
Rins			0.0072±0.0002	
Baço			0.0041±0.0002	
Machos		Fígado	0.043±0.0036	
		Coração	4.531±0.0883	
	Rins	0.0093±0.0006		
	Baço	0.0051±0.0001		

Os resultados estão expressos como média ± d.p (n=7). Teste t student, comparados à salina 0,9%. Para o índice de órgãos, os valores estão expressos como média ± d.p. da divisão do peso dos órgãos (mg) pelo peso dos animais (g); teste “t” de Student p>0,05.

II. Toxicidade Aguda das espécies *Spondias Tuberosa* Arruda e *Spondias mombin* L.

Considerando os parâmetros citados por Almeida et al. (1999) e fazendo a

comparação com os grupos controle, a administração por via oral dos EEtOH de ambas espécies na dose 2000 mg/kg, não provocaram alterações comportamentais significativas, além de não ocasionar morte nos animais no período de 14 dias de

(83) 3322.3222

contato@conbracis.com.br

www.conbracis.com.br

observação. Isso sugere que a planta possui baixa, ou nenhuma, toxicidade e que sua utilização pode não causar danos importantes.

Os sinais de toxicidade sistêmica podem ser observados a partir da redução na massa corporal, redução nos consumos de água e ração, alterações comportamentais, etc. Ao ser avaliado o consumo de ração e à ingestão de água, foi observado que os extratos não promoveram alteração significativa em comparação com os grupos controle. Na avaliação ponderal não foi observado aumento no peso dos animais ao término dos ensaios agudos, o que justifica o resultado anterior.

Também não foi observada, em ambos os casos, nenhuma alteração macroscópica e de peso, estatisticamente significativas no coração, fígado, baço e rins (Tabela 02).

Os sinais de toxicidade sistêmica são definidos também a partir da redução na massa corporal, redução nos consumos de água e ração, alterações de comportamento, apatia e má condição da pelagem, como a presença de pêlos arrepiados (RAJEH et al, 2012).

Estes dados sugerem a baixa, ou nenhuma, toxicidade dos extratos etanólico de *Spondias tuberosa* e *Spondias mombin*, bem como a segurança de seu uso.

CONCLUSÕES

Os resultados encontrados neste estudo demonstram que os extratos etanólico brutos provenientes das espécies *Spondias mombin*, *S. purpurea* e *S. tuberosa*, de acordo com a metodologia empregada, não produziram sinais de intoxicação ou alterações fisiológicas, motoras e comportamentais na dose utilizada. O valor DL50 para a administração oral foi estimado em maior que 2000 mg/kg, podendo todas ser enquadradas na Classe 5 de toxicidade, segundo a GHS (*Globally Harmonised System*), consideradas de baixa toxicidade.

Neste aspecto, pode-se concluir que as três plantas estudadas apresentam boa segurança para uso. Podendo ser utilizadas na experimentação e verificação de possíveis atividades farmacológicas e, futuramente, utilizadas na obtenção de promissores medicamentos fitoterápicos ou no isolamento de substâncias ativas.

Tabela 2 - Efeito da administração oral do EEtOH-St (2000 mg/kg) obtido das folhas de *Spondias tuberosa* Arruda no consumo de ração e de água, evolução ponderal e peso dos órgãos de camundongos, durante 14 dias.

Parâmetros	Sexo	Tratamentos		
		Solução salina 0,9%	EEtOH-St	EEtOH-Sm
Consumo de ração (g)	Machos	17,0±1,22	16,1±0,85	18,4±1,43
	Fêmeas	15,3±0,93	17,4±1,02	15,9±1,21
Consumo de água (ml)	Machos	21,7±2,90	22,2±1,15	23,4±0,47
	Fêmeas	20,4±1,89	23,8±1,65	21,1±1,71
Evolução ponderal (g)	Machos			
	Inicial	32,0±0,89	30,5±1,56	31,3±0,97
	Final	35,1±1,05	33,8±1,73	35,0±1,01
	Fêmeas			
	Inicial	30,0±0,99	28,5±1,00	32,1±0,08
	Final	33,1±1,15	31,2±0,73	34,8±1,05
Peso dos órgãos (g)				
Coração	Machos	0,235±0,03	0,216±0,02	0,242±0,04
	Fêmeas	0,214±0,05	0,201±0,01	0,231±0,05
Fígado	Machos	2,210±0,07	1,995±0,05	2,300±0,08
	Fêmeas	2,160±0,04	1,876±0,07	2,213±0,07
Baço	Machos	0,242±0,03	0,241±0,05	0,251±0,07
	Fêmeas	0,231±0,08	0,238±0,02	0,240±0,06
Rins	Machos	0,774±0,06	0,748±0,04	0,762±0,05
	Fêmeas	0,756±0,08	0,739±0,09	0,755±0,08

Igualmente à tabela anterior, os resultados estão expressos como média ± d.p. Seguido do teste de “t” de Student e Mann-Whitney.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, C.L.F. Atividade gastroprotetora de *Spondias purpurea* L. (Anacardiaceae) em modelos animais. Campina Grande, PB. Originalmente apresentada como dissertação de mestrado. Universidade Estadual da Paraíba, 2013.
- ALMEIDA, R.N. et al. Metodologia para avaliação de plantas com atividade no Sistema Nervoso Central e alguns dados experimentais. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, V.80, P.72-76, 1999.
- AYOOLA, P.B.; ADEYEYE, A.; ONAWUMI, O.O. Trace Elements and Major Minerals Evaluation of *Spondias mombin*, *Vernonia amygdalina* and *Momordica charantia* Leaves. *Pak. J. Nutr.*, v.9, n.8, p. 755-758, 2010.
- BATISTA, J.S.; OLINDA, R.G.; MEDEIROS, V.B.; RODRIGUES, C.M.F.; OLIVEIRA, A.F.; PAIVA, E.S.; FREITAS, C.I.A.; MEDEIROS, A.C. Atividade antibacteriana e cicatrizante do óleo de buriti *Mauritia flexuosa* L. *Ciência Rural*, v.42, n.1, 2012.
- BATISTA, L.M.; ALMEIDA, A.B.A.; MAGRI, L.P.; TOMA, W.; CALVO, T.C.; VILEGAS, W.; SOUZA BRITO, A.R.M. Gastric antiulcer activity of *Syngonanthus arthrotrichus* SILVEIRA. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, v.27, p. 328-332, 2004.
- CRUZ, E.M. et al. Actividad antimicrobiana de extractos de *Psidium friedrichsthalianum* L., *Pterocarpus hayesii* L., *Tynanthus guatemalensis* L. y *Spondias purpurea* L. *Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat.*, v.11, n.4, p. 354 – 361, 2012.
- CUNHA, L.C.; MELO, D.F.A.; PEREIRA, M. E.; MELO, D.S.; PARENTE, L.L.; SILVA, M.A.C.; CONCEIÇÃO, E.C.; GONZAGA, L.Q.S. Avaliação da toxicidade aguda do extrato aquoso de *Apeibatibourbou* Aubl (Tiliaceae), em camundongos e ratos. *RevCiêncFarm Básica Apl.*, Goiás, 2013; 34(3):357-362. Disponível em: <http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/2591/1458>. Acesso em: 25 de Abril de 2016.
- Di Stasi LC, Hiruma-Lima CA 2002. *Plantas medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica*. 2.ed. São Paulo: Editora Unesp.
- ENGELS, C. et al. Characterization of phenolic compounds in jocote (*Spondias purpurea* L.) peels by ultra high-performance liquid chromatography/electrospray ionization mass spectrometry. *Food Res Int.*, v. 46, p. 557–562, 2012.
- IGWE, C.U. et al. Evaluation of the Chemical Compositions of the Leaf of *Spondias Mombin* Linn from Nigeria.

- Aust. J. Basic & Appl. Sci., v.4, n.5, p. 706-710, 2010.
- LIMA-FILHO, J.M.P.; SANTOS, C.A.F. Avaliações fenotípicas e fisiológicas de espécies de *Spondias* tendo como porta enxerto o umbuzeiro (*Spondias tuberosa* Cam.). *Revista Caatinga*, v. 22, n. 1, p.59-63, 2009.
- LINS NETO, E.M.F.L.; PERONI, N.; ALBUQUERQUE, U.P. Traditional Knowledge and Management of Umbu (*Spondias tuberosa*, Anacardiaceae): An Endemic Species from the Semi-Arid Region of Northeastern Brazil. *Economic Botany*, v. 64, n.1, p.11-21, 2010.
- MARTÍNEZ, M. M. et al. Actividad antibacteriana y citotoxicidad *in vivo* de extractos etanólicos de *Bauhinia variegata* L. (Fabaceae). *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, [s.l.], v. 16, n. 4, p. 313-323, 2011.
- MARTINS, R. T. et al. Receptores opioides até o contexto atual. *Revista Dor*, São Paulo, v. 13, n. 1, p. 75-9, jan/mar. 2012.
- RAJEH, M.A. et al. Acute toxicity impacts of euphorbia hirta l extract on behavior, organs body weight index and histopathology of organs of the mice and artemia salina. *Pharmacognosy Res.* v. 4, n. 3, p. 170-7, 2012.
- RAMOS, K.R.L.P. Avaliação da atividade anti
- reica de *Spondias purpurea* L. (Anacardiaceae) em modelos animais. Campina Grande.. Universidade Estadual da Paraíba, 2013.
- SANTOS, E.B. et al. Estudo etnobotânico de plantas medicinais para problemas bucais no município de João Pessoa, Brasil. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 19, p. 321-324, 2009.
- SATPATHY, G.; TYAGI, Y.K.; GUPTA, R.K. Preliminary evaluation of nutraceutical and therapeutic potential of raw *Spondias pinnata* K., an exotic fruit of India. *Food Research International*, v. 44, p. 2076-2087, 2011.
- SILVA, Q.J. et al. Compostos fenólicos e atividade antioxidante de genótipos de ciriguelas (*Spondia purpurea* L.). *Alim. Nutr.*, v. 23, n. 1, p. 73-80, 2012.
- SYAHMI, A.R.M. et al. Acute oral toxicity and brine shrimp lethality of *Elaeis guineensis* Jacq., (oil palm leaf) methanol extract. *Molecules*. v.15, p.8111-21, 2010.
- VALADARES M.C. Avaliação de Toxicidade Aguda: Estratégias Após a “Era do Teste DL50”. *RevEletr Farm.* 2006;3(2):93-8.