

## LIBIDIBIA FERREA (MART. EX TUL.) L.P. QUEIROZ: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE SUA TOXICIDADE

### LIBIDIBIA FERREA (MART. EX TUL.) L.P. QUEIROZ: A SYSTEMATIC REVIEW OF ITS TOXICITY

Bianca Costa da Silva<sup>1</sup>  
Maria Vitória Barbosa dos Santos<sup>2</sup>  
Rosali Maria Ferreira da Silva<sup>3</sup>  
Débora Vitória Firmino de Lima<sup>4</sup>  
Décio Henrique Araújo Salvadôr de Mello<sup>5</sup>  
Maria Joanellys dos Santos Lima<sup>6</sup>

**RESUMO:** *Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul.) L.P. Queiroz é uma espécie arbórea nativa do Brasil que apresenta diversas atividades biológicas descritas na literatura científica. Seus efeitos farmacológicos estão relacionados à presença de metabólitos secundários bioativos, despertando interesse para o desenvolvimento de fitoterápicos e novos produtos terapêuticos. Entretanto, devido ao crescente uso da espécie na medicina tradicional e em pesquisas farmacológicas, torna-se necessária a avaliação de seus possíveis efeitos tóxicos por meio de estudos toxicológicos. Dessa forma, o presente trabalho teve como objetivo analisar pesquisas e estudos científicos relacionados à toxicidade de *Libidibia ferrea*. Este estudo consiste em uma revisão sistemática da literatura, sem restrição de período de publicação. Os descritores utilizados foram “*Libidibia ferrea*”, “*Caesalpinia ferrea*” e “Toxicidade”, bem como seus equivalentes em inglês e suas combinações utilizando o operador booleano “AND”. As bases de dados consultadas foram PubMed, ScienceDirect, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Portal de Periódicos CAPES. Os resultados demonstraram que os extratos de *Libidibia ferrea*/*Caesalpinia ferrea*, quando administrados em doses adequadas, apresentam baixa toxicidade, com evidências de toxicidade principalmente durante o período gestacional.

**Palavras-chave:** *Libidibia férrea*. Jucá. Fitoterápicos. Toxicidade.

<sup>1</sup> Graduada Em Farmácia, Centro Universitário Maurício De Nassau (Uninassau).

<sup>2</sup> Discente De Farmácia, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

<sup>3</sup> Doutora Em Ciências Farmacêuticas, Professora Associada Iv, Universidade Federal De Pernambuco (UFPE).

<sup>4</sup> Mestre Em Ciências Farmacêuticas, Farmacêutica Residente No Programa De Residência Multiprofissional Em Saúde Mental, Universidade De Pernambuco (UPE).

<sup>5</sup> Mestre Em Ciências Farmacêuticas, Docente Do Curso De Farmácia Na (Uninassau),.

<sup>6</sup> Doutora Em Ciências Farmacêuticas, Docente Do Curso De Farmácia Na (Uninassau), Pesquisadora, Universidade Federal De Pernambuco (UFPE).

**ABSTRACT:** *Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul.) L.P. Queiroz is a tree species native to Brazil that presents several biological activities described in the scientific literature. Its pharmacological effects are associated with the presence of bioactive secondary metabolites, attracting interest for the development of herbal medicines and new therapeutic products. However, due to the increasing use of this species in traditional medicine and pharmacological research, the evaluation of its potential toxic effects through toxicological studies becomes necessary. Therefore, the present study aimed to analyze scientific research related to the toxicity of *Libidibia ferrea*. This study consists of a systematic literature review without restriction regarding publication period. The descriptors used were “*Libidibia ferrea*”, “*Caesalpinia ferrea*”, and “Toxicity”, as well as their English equivalents and combinations using the Boolean operator “AND”. The databases consulted were PubMed, ScienceDirect, Scientific Electronic Library Online (SciELO), and the CAPES Journal Portal. The results demonstrated that *Libidibia ferrea*/*Caesalpinia ferrea* extracts, when administered at appropriate doses, present low toxicity, with evidence of toxicity mainly during the gestational period.

**Keywords:** *Libidibia férrea*. Jucá. Herbal medicines. Toxicity.

## I. INTRODUÇÃO

De forma geral, as plantas são capazes de produzir substâncias químicas como forma de se proteger de fatores abióticos, tais substâncias são classificadas como metabólitos secundários. Esses metabólitos são os responsáveis pelas atividades farmacológicas produzidas pelas plantas medicinais e se tornaram alvo de pesquisadores como fonte de matéria prima para descoberta de novas moléculas bioativas e no desenvolvimento de novos medicamentos (Sá-Filho et al., 2021).

Dentre as plantas medicinais encontramos *Libidibia ferrea*, árvore de grande porte presente nas regiões norte e nordeste do Brasil, conhecida pelos nomes “pau-de-ferro” e “jucá”. *L. ferrea* é amplamente utilizada pela população em preparações e remédios caseiros por apresentar efeitos biológicos comprovados cientificamente; essa espécie conta com atividades farmacológicas como: anti-inflamatória, analgésica, antimicrobiana, antifúngica, antioxidante, hipoglicemiante, entre outras (Lima et al., 2024). Os componentes responsáveis pelas atividades biológicas de *L. ferrea* são em sua grande maioria polifenóis que apresentam grande potencial quando empregados na terapêutica de diversas enfermidades que acometem o ser humano (Ferreira et al., 2016).

Apesar de serem produtos naturais, os medicamentos feitos com plantas medicinais não podem ser considerados atóxicos e sua segurança deve ser confirmada através de testes toxicológicos e seu uso deve ser realizado de forma racional (Rogério; Ribeiro, 2021).

A realização dos testes toxicológicos é de extrema importância para caracterização de fatores como riscos de intoxicação aguda, definição de dose, órgãos alvo, atuação da substância no organismo animal e humano, bem como problemas relacionados ao possível surgimento de tumores e de problemas relacionados a reprodução de mamíferos (Yan; Chen; Wang, 2013).

Por ser material de estudo no desenvolvimento de novos medicamentos, faz-se necessária a avaliação não apenas da eficácia como também dos possíveis efeitos tóxicos de *L. ferrea*, através da realização de estudos e testes toxicológicos variados que comprovem a segurança de seu uso, nesse sentido, o objetivo da presente pesquisa foi descrever pesquisas e estudos científicos que abordam testes de toxicidade para avaliar os possíveis efeitos tóxicos de *L. ferrea* (Mart. ex Tul.) L.P. Queiroz.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Plantas medicinais e fitoterápicos

A utilização das plantas medicinais para tratamento de doenças é uma prática antiga do homem, o que leva a diversos estudos e pesquisas acerca de suas diversas atividades farmacológicas. O Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, em suas definições, apresenta planta medicinal como “espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos e/ou profiláticos” (Brasil, 2021).

No Brasil, o entendimento e uso de plantas para fins terapêuticos é advindo principalmente dos povos indígenas que possuíam conhecimento dessas e se seu uso seria benéfico ou até mesmo tóxico (Rocha et al., 2021). Esses conhecimentos foram apresentados no Tratado Descritivo do Brasil de 1587, primeiro documento brasileiro onde eram descritos os medicamentos produzidos através de plantas que eram utilizados pelos indígenas e passaram a ser necessários para a população no período da colonização, escrito por Gabriel Soares de Souza (Argenta et al., 2011).

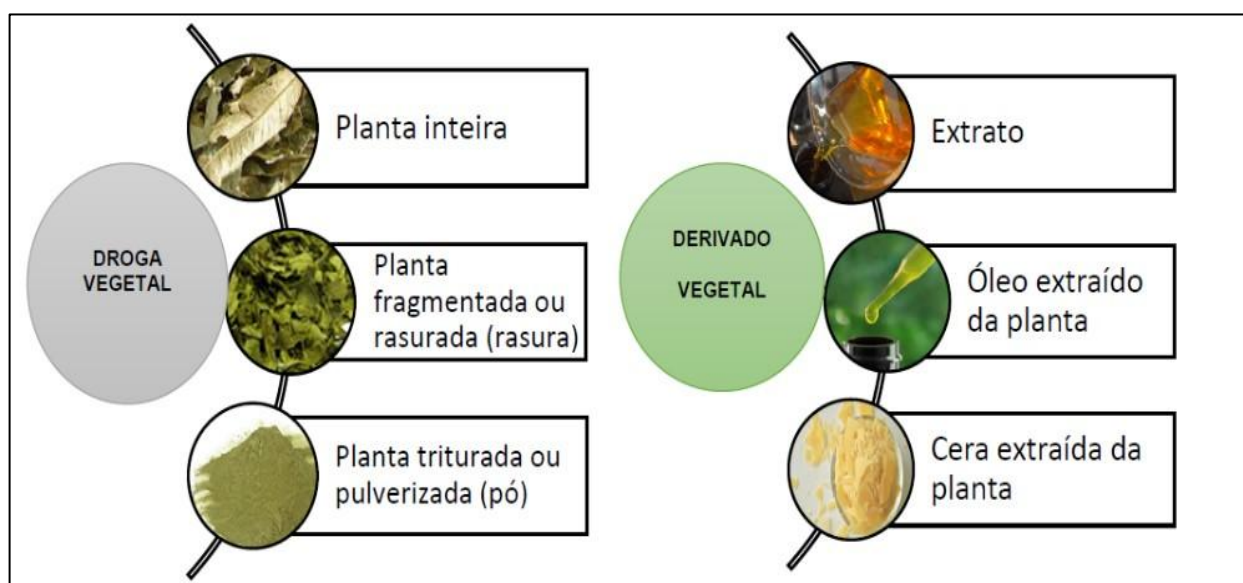
As substâncias responsáveis pela atividade terapêutica das plantas são provenientes do metabolismo secundário, responsável pela produção de compostos químicos não essenciais para as plantas (Borges; Amorim, 2020). Os metabólitos secundários são moléculas complexas que

são produzidas para garantir o desenvolvimento das plantas no meio ambiente, motivo pelo qual são específicos em cada espécie. Essas substâncias apresentam diversas atividades biológicas e seu isolamento e identificação virou alvo de estudos e pesquisa para o desenvolvimento de novos medicamentos (Sá-Filho et al., 2021).

Os fitoterápicos têm como Insumo Farmacêutico Ativo Vegetal (IFAV) a droga vegetal, obtida da planta vegetal, ou o derivado vegetal, que é produzido diretamente da planta medicinal ou da droga vegetal (Figura 1) (ANVISA, 2022).

Tendo como finalidade a segurança, eficácia e a qualidade do emprego e uso correto de plantas medicinais e fitoterápicos, foram criadas regulamentações nacionais que implementaram ações voltadas a atenção à saúde e melhorias na qualidade de vida da sociedade (Esteves et al., 2020).

**Figura 1** – Insumo Farmacêutico Ativo Vegetal dos fitoterápicos.



Fonte: ANVISA, 2022.

Em 2006, através do decreto Nº 5.813, foi aprovada a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) que tem como objetivo garantir o acesso seguro e o uso racional desses produtos, bem como o uso sustentável da biodiversidade e o desenvolvimento da cadeia produtiva e da indústria brasileira (Brasil, 2006).

Ainda em 2006, com base nas diretrizes da Organização Mundial Da Saúde (OMS), foi aprovada a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) que abrange

a medicina tradicional e complementar no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), consolidando o uso e desenvolvimento das práticas fitoterápicas no país (Veloso *et al.*, 2023).

Em maio de 2014, foi publicada a Resolução da Diretoria Colegiada Nº 26 (RDC nº 26/2014), que tem como finalidade o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Nela são considerados fitoterápicos o Medicamento Fitoterápico (MF) e o Produto Tradicional Fitoterápico (PTF); esses diferem entre si em alguns pontos, apresentados no Quadro 1.

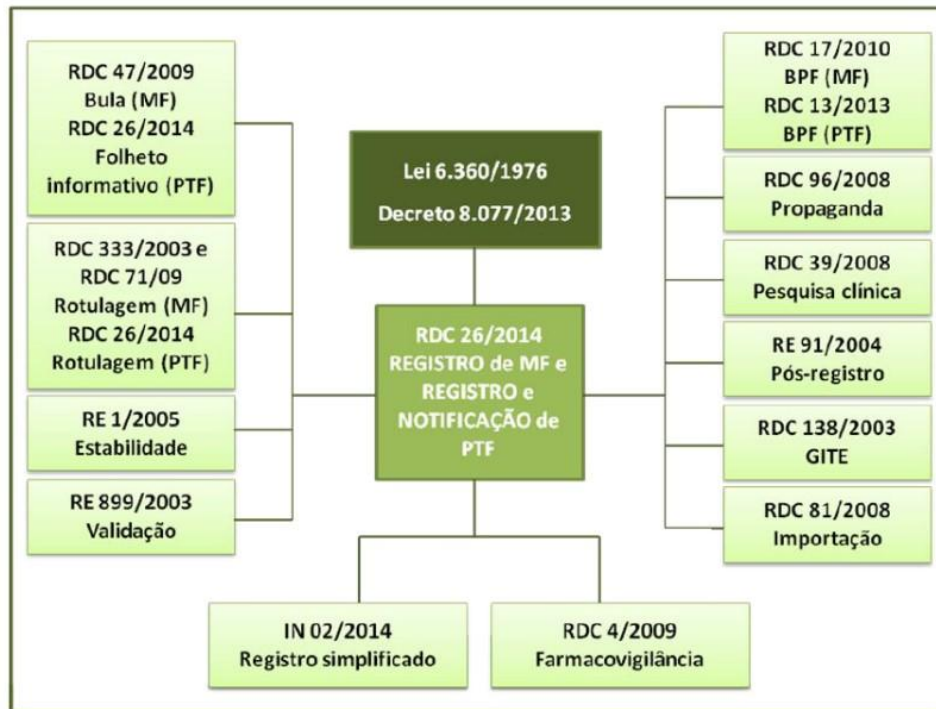
**Quadro 1** – Principais diferenças entre os fitoterápicos considerados pela RDC 26/2014.

Diferenças	Medicamento Fitoterápico (MF)	Produto Tradicional Fitoterápico (PTF)
Comprovação de Segurança e Eficácia/Efetividade (SE)	Por estudos clínicos	Por demonstração de tempo de uso
Boas Práticas de Fabricação (BPF)	Segue a RDC nº 17/2010	Segue a RDC nº 13/2013
Informações do fitoterápico para o consumidor final	Disponibilizadas na Bula	Disponibilizadas no Folheto informativo
Formas de obter a autorização de comercialização junto à Anvisa	Registro ou Registro simplificado	Registro, Registro simplificado ou Notificação

**Fonte:** Brasil, 2014.

As aplicações de normas e regulamentações agem em conjunto para que ocorra o registro e notificação de novos fitoterápicos no Brasil. Elas envolvem diversas etapas da produção dos fitoterápicos, que vão desde a solicitação do registro, do controle de qualidade durante a produção, até a garantia da eficácia e segurança do produto final a ser comercializado (Brasil, 2014). A Figura 2 tem um esquema apresentando as normas aplicadas para notificação e registro de fitoterápicos.

Figura 2 – Normas aplicáveis para notificação e registro de MF e PTF.



Fonte: Brasil, 2014.

O crescimento das indústrias farmacêuticas, com o passar dos anos, fez com que o uso de plantas como forma de tratamento fosse reduzido e substituído pelos medicamentos sintéticos; porém, os efeitos adversos e a toxicidade observada no uso desses medicamentos culminaram na busca por novas alternativas terapêuticas. Nesse cenário observa-se o emprego da fitoterapia, que aplicada de forma correta apresenta diversos benefícios quando comparada aos medicamentos sintéticos, dentre eles: baixa toxicidade e menos efeitos adversos (Soares *et al.*, 2020).

## 2.2 *Libidibia ferrea* (MART. EX TUL.) L.P. QUEIROZ

Pertencente da família Fabaceae, a *Libidibia ferrea* (Mart. Ex Tul.) L.P. Queiroz é uma árvore nativa brasileira, encontrada principalmente nas regiões norte e nordeste do país, era conhecida pelo nome *Caesalpinia ferrea* e é popularmente chamada de “juçá” ou “pau-ferro”. *L. ferrea* apresenta altura de 10 a 15 metros de altura, com tronco fino, folhas do tipo bipinado, com frutos indeiscentes e vagem dura de coloração marrom-escuro (Ferreira; Soares, 2015).

**Figura 3** – Árvore de *Libidibia ferrea* encontrada na cidade de Pesqueira / PE.



**Fonte:** Lima *et al.*, 2021.

Além de ser utilizada amplamente pela sociedade no preparo de chás e de medicamentos caseiros como lambedor e garrafadas, a *L. ferrea* conta com efeitos terapêuticos comprovados por pesquisas e estudos científicos. Tais efeitos terapêuticos ocorrem devido a atividades farmacológicas desta planta, como: anti-inflamatória, analgésica, antimicrobiana, antifúngica, antioxidante, hipoglicemiante, entre outras (Lima *et al.*, 2024).

O estudo fitoquímico de extratos obtidos de diversas partes da planta identificou a presença de flavonoides e taninos, dentre outros compostos fenólicos; esses compostos fenólicos são os principais responsáveis pela ação biológica e apresentam grande potencial contra diversas doenças que afetam o ser humano. Dentre os compostos, os taninos hidrolisáveis são o principal composto químico presente na *L. ferrea* (Ferreira *et al.*, 2016).

Um estudo realizado em ratos, que tinha como objetivo analisar a composição fitoquímica e atividades anti-inflamatórias e antinociceptiva, observou que tanto o extrato bruto como frações do fruto de *L. ferrea* eram capazes de modular o processo inflamatório ao reduzir a quantidade de células inflamatórias no local da inflamação. Ainda nesse estudo, observou-se a atividade antioxidante mediada pela presença do ácido elágico que diminuiu o estresse oxidativo analisado através da redução dos níveis de glutathione. Outro fator analisado foi o efeito supressor sobre os mediadores pró-inflamatórios causados pela inibição de enzimas

envolvidas no processo inflamatório, comprovando a ação antinociceptiva de *L. ferrea* (Falcão *et al.*, 2019).

A atividade antimicrobiana foi analisada em um estudo que tinha como objetivo analisar o potencial do extrato de *L. ferrea* frente a infecções em aves causadas pela *Salmonella spp* e *Escherichia coli*. Os resultados obtidos comprovaram a ação antimicrobiana dos extratos, tanto de forma isolada como sinérgica, potencializando outros compostos medicamentosos; a característica lipofílica dos compostos fenólicos encontrados nos extratos de *L ferrea* é um dos possíveis mecanismos de ação envolvidos na ação contra os microrganismos, pois eles se acumulam na camada bilipídica da membrana dessas células causando rupturas e levando a um desequilíbrio nas funções das bactérias (Macedo *et al.*, 2024).

Efeitos do extrato de *L. ferrea* em ratos diabéticos foram analisados em outro estudo, que avaliou as propriedades hipoglicemiantes verificando a ativação de enzimas que atuam na captação da glicose. Infere-se que o fitoquímico responsável pela redução dos níveis glicêmicos dos ratos presentes nesse estudo seja devido à presença de taninos condensados - uma vez que os taninos hidrolisáveis não são tão potentes nessa ação - que apresentam catequinas em sua estrutura e essas têm alta atividade hipoglicemiante. Este estudo possibilitou observar que o efeito do extrato utilizado é extra-hepático e que o efeito hipoglicemiante é através de mecanismos moleculares que modulam o metabolismo da glicose (Vasconcelos *et al.*, 2011).

8

A Farmacopeia Brasileira apresenta algumas especificações quanto as concentrações de taninos gerais e ácido gálico que deve conter na droga vegetal da casca (8,0 % e 0,02%) e do fruto (9,0% e 1,0%) de *L. ferrea*; além de indicar a realização de identificação e doseamento, consta também a embalagem (hermeticamente fechado) e o armazenamento (abrigado de luz e calor), que são necessários para manter as propriedades da droga (Brasil, 2019).

### 2.3 Estudos de toxicidade de plantas medicinais

O uso de plantas como forma terapêutica é realizado pelo homem a bastante tempo e até hoje é uma prática comum, porém um dos grandes problemas é o uso dessas plantas sem acompanhamento e conhecimento devido, o que leva ao risco de intoxicações. Os efeitos tóxicos dos metabólitos secundários que são produzidos pelas plantas podem desenvolver patologias, alterações no organismo e até mesmo levar o indivíduo a óbito (Campos *et al.*, 2016).

Tendo em vista os possíveis riscos das plantas medicinais e dos produtos derivados de seus compostos químicos, são realizados estudos farmacodinâmicos e toxicológicos que têm

como objetivo definir os riscos inerentes a esses compostos, bem como sua dose e benefícios. Normalmente, são realizados testes de: toxicidade aguda, toxicidade de doses repetidas, toxicidade reprodutiva, ensaios toxicológicos de mutagênese e carcinogênese, entre outros testes que avaliem a toxicidade (Fernandes; Félix; Nobre, 2016).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou o Guia de Estudos Não Clínicos de Toxicologia e Segurança Farmacológica que são necessários para desenvolvimento de medicamentos; nele constam conceitos e os critérios aplicados a cada tipo de estudo de toxicidade, informando a espécie de animal utilizada como modelo que deve ser empregado no teste e sua quantidade, a dosagem e vias de administração, o período e os parâmetros de observação que devem ser analisados para verificar a segurança de novos medicamentos (Brasil, 2013).

Os estudos de toxicidade aguda avaliam a toxicidade de uma substância, administrada uma ou mais vezes, em um período de até 24 horas (Brasil, 2013). Esse estudo indica os riscos de intoxicação aguda, servindo de base para o ajuste de doses em outros testes de toxicidade e contribuindo para a avaliação da segurança das substâncias químicas utilizadas no desenvolvimento de medicamentos (Silva *et al.*, 2021).

Estudos de toxicidade de doses repetidas definem, através de administrações repetidas, informações acerca dos efeitos tóxicos, órgão alvo, além dos efeitos na fisiologia de forma geral; indicam também bases para o nível de dose sem observação de efeito adverso (NOAEL do inglês *no observable adverse effect level*) e para o menor nível de dose com observação de efeito adverso (LOAEL do inglês *lowest observable adverse effect level*) (Brasil, 2013). Esses estudos podem variar em seu período de duração e são baseados no tipo de substância e em sua aplicação terapêutica, podendo caracterizar os efeitos tóxicos subcrônicos e crônicos (Yan; Chen; Wang, 2013).

Para identificar os efeitos das substâncias na reprodução de mamíferos, são realizados os estudos de toxicidade reprodutiva, esses são testes realizados *in vivo* e em três diferentes fases: durante a fertilidade e desenvolvimento embrionário, no desenvolvimento pré-natal e pós-natal e no desenvolvimento embrio-fetal. Já os estudos de genotoxicidade, realizados *in vivo* e *in vitro*, tem por finalidade avaliar a capacidade das substâncias de causar mutações genéticas e cromossômicas nos indivíduos (Brasil, 2013).

Para medicações de uso prolongado ou no tratamento de condições crônicas, são indicados também os estudos de carcinogenicidade; esses testes avaliam a capacidade da

substância em estudo de desenvolver tumores nos animais modelo e dos riscos de o mesmo acontecer em humanos (Yan; Chen; Wang, 2013).

Atualmente, a maioria dos estudos são realizados em animais e como forma de reduzir, substituir ou refinar os métodos em uso para diminuir o sofrimento dos animais, são analisados métodos alternativos. Em 2022 o Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), por meio da resolução normativa nº 56, tornou oficial o uso de alguns métodos alternativos validados, que devem substituir obrigatoriamente os métodos originais dos estudos toxicológicos até o ano de 2027 (Brasil, 2022).

### 3. METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática da literatura, sem definição do período de publicação dos trabalhos científicos. Os descritores foram previamente verificados na plataforma Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), sendo utilizado os seguintes termos: *Libidibia ferrea*, *Caesalpinia ferrea* e Toxicidade, seus equivalentes em inglês e suas combinações utilizando o operador booleano AND. As bases de dados utilizadas como ferramenta de pesquisa foram: PubMed, Science Direct, Scientific Electronic Library Online (Scielo), e o Portal de Periódicos da CAPES. Os critérios para inclusão e exclusão foram utilizados e aplicados, durante a pesquisa nas bases de dados, para seleção dos artigos finais utilizados no trabalho; os critérios estão melhor descritos no Quadro 2.

**Quadro 2** – Critérios de inclusão e exclusão utilizados para seleção de artigos.

Critérios de Inclusão	Critérios de exclusão
Estudos experimentais de análises toxicológicas de <i>Libidibia ferrea</i> .	Estudo que abordam atividade tóxica da planta frente a microrganismos e células tumorais.
Estudos realizados <i>in vitro</i> ou <i>in vivo</i> .	Estudos que não apresentam análises toxicológicas da planta.
Estudos utilizando extratos obtidos de qualquer parte da estrutura da planta.	Trabalhos científicos não disponíveis para leitura completa.

**Fonte:** Dados da pesquisa.

Para metodologia, foi realizado um fluxograma que teve como base o PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises); a seleção dos artigos

segiu quatro etapas presentes no PRISMA: identificação, seleção, elegibilidade e inclusão (Page *et al.*, 2022).

Para identificação dos estudos foi realizada a pesquisa nas bases de dados definidas, utilizando os descritores previamente verificados e o operador booleano. Os artigos foram selecionados seguindo os critérios de inclusão e exclusão, onde foi feita também a remoção dos artigos duplicados. Para a elegibilidade, foram analisados os títulos e resumos dos artigos, sendo excluídos aqueles que não se enquadravam nos critérios definidos. Os artigos elegíveis foram então lidos na íntegra e aqueles que apresentaram os critérios definidos foram inclusos para desenvolvimento da revisão.

#### 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontradas 252 publicações em quatro bases de dados, tendo como amostragem de pesquisa inicial 20 publicações no *Pubmed*, 1 no *Scielo*, 210 no *Science Direct* e 21 no Periódicos CAPES (Tabela 1).

**Tabela 1** – Amostra de pesquisa inicial de acordo com as bases de dados utilizadas:

	<i>Pubmed</i>	<i>Scielo</i>	<i>Science Direct</i>	Periódicos CAPES
<i>Libidibia ferrea</i> AND Toxicity	10	0	60	12
<i>Caesalpinia ferrea</i> AND Toxicity	10	1	150	9
Total	20	1	210	21

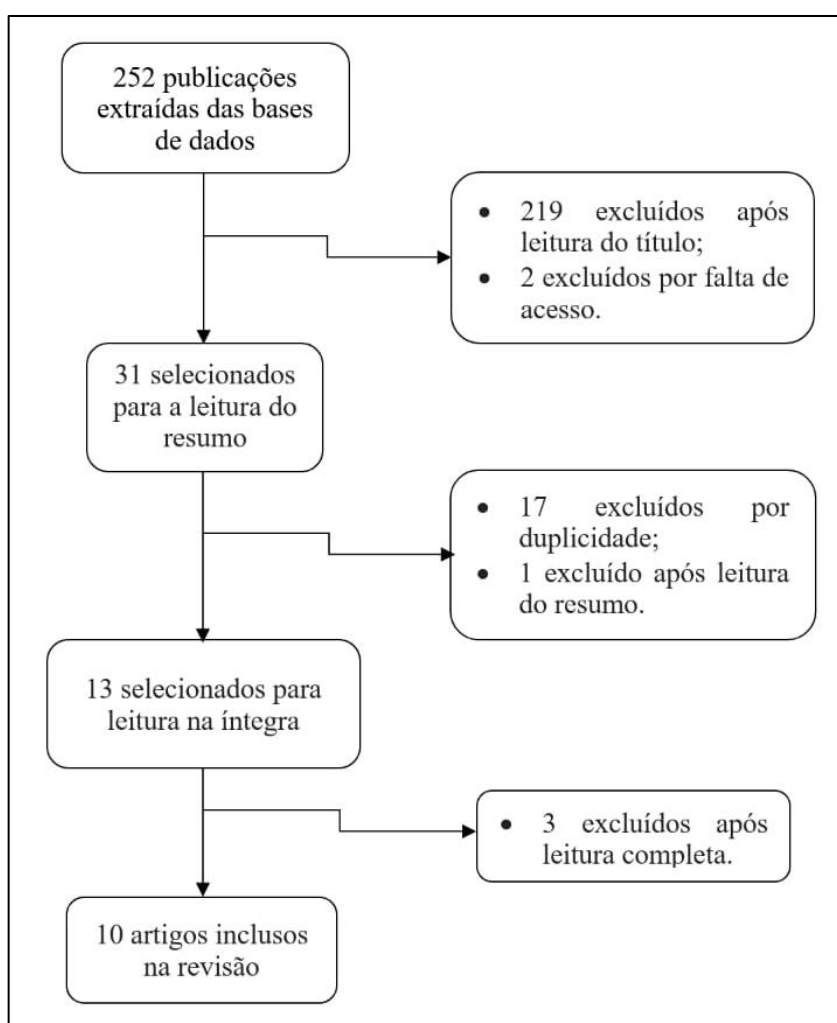
Fonte: Dados da pesquisa.

A triagem realizada para essa revisão seguiu os critérios de inclusão e exclusão definidos na metodologia, resultando na seleção final formada por 10 artigos, que foram publicados entre os anos de 1995 e 2024, com pesquisas desenvolvidas no Brasil, publicados nos idiomas inglês e português, catalogados nas bases de dados *Pubmed*, *Scielo*, *Science Direct* e Periódicos CAPES.

Dos 252 artigos encontrados nas bases de dados, 221 foram excluídos por não se adequarem ao tema e por não conter os descritores definidos para pesquisa. Também foram excluídos mais 2 artigos, por não apresentarem acesso para leitura do conteúdo completo. Dessa

forma, seguiram para próxima etapa 31 artigos; desses, foram excluídos 17 por estarem em duplicata. 14 artigos foram selecionados para leitura dos resumos e 1 foi excluído seguindo os critérios de exclusão. 13 artigos foram selecionados para leitura na íntegra e 3 deles foram excluídos, por apresentar estudo de toxicidade voltado para células tumorais, por realizar radiação com objetivo de aumentar a concentração dos metabólitos secundários e por apresentar teste que não focava na toxicidade da planta. Dessa forma, foram selecionados 10 artigos para a presente revisão de literatura (Figura 4).

**Figura 4** – Fluxograma do processo de seleção de artigos:



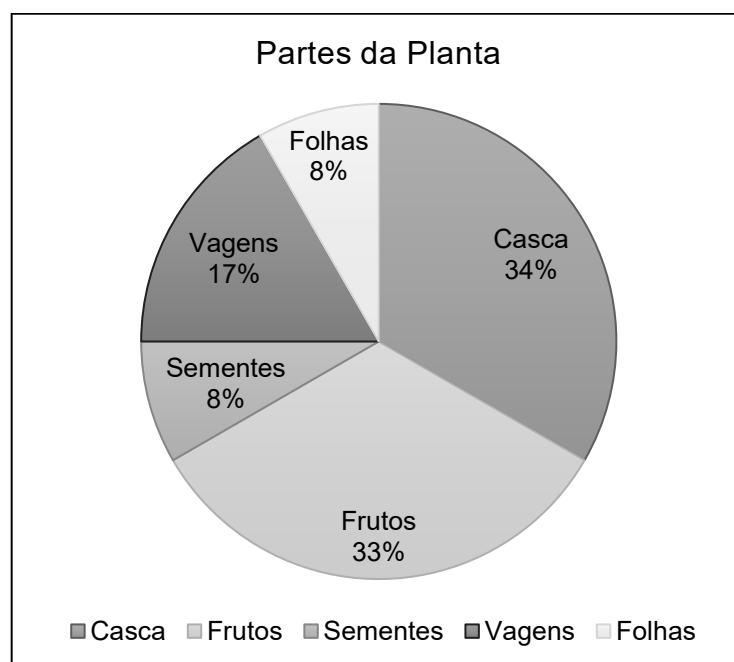
**Fonte:** Dados da pesquisa.

Através das análises dos artigos, foi possível observar que as pesquisas foram realizadas no Brasil, isso se dá pelo fato de *Libidibia ferrea* ser uma planta nativa deste país (Ferreira *et al.*, 2015). Outro detalhe observado foram as diferentes formas de preparo dos extratos, sendo

realizados extratos aquosos, hidroalcoólicos e etanólicos. Também foi visto que diversas partes da planta foram utilizadas na realização dos estudos, sendo elas: casca, folhas, sementes, vagem e frutos (Figura 5).

Os estudos abordados nos artigos selecionados apresentavam metodologias variadas, alguns apresentando apenas estudos de toxicidade da planta, enquanto outros realizavam os estudos de toxicidade à medida que avaliavam atividades farmacológicas de *L. ferrea*. Além disso, a metodologia seguida variava, com cada estudo utilizando dosagens variadas, modelos animais diferentes nos testes realizados *in vivo*, células diferentes nos testes *in vitro* e diferentes análises para formação dos resultados finais.

**Figura 5** – Gráfico com percentual de cada parte da planta utilizada nos estudos de toxicidade



**Fonte:** Dados da pesquisa.

Dentre os estudos de toxicidade realizados, foram encontrados: toxicidade aguda (n = 4), toxicidade subcrônica (n = 1), toxicidade crônica (n = 1), citotoxicidade e genotoxicidade (n = 3), e toxicidade reprodutiva (n = 2) nas fases de fertilidade e desenvolvimento embrionário, no desenvolvimento pré-natal e pós-natal e no desenvolvimento embrio-fetal. Não foram encontrados estudos que abordam o potencial carcinogênico da planta.

Os artigos selecionados abordam os estudos toxicológicos de maneira distinta. Todos os estudos apresentaram resultados quanto a segurança do uso de *L. ferrea*, com a maioria dos artigos obtendo resultados positivos, sem grandes alterações durante as análises realizadas,

enquanto outros apresentaram alterações significativas que são relacionadas principalmente a dose aplicada. Apenas 1 dos estudos apresentou efeito tóxico, mostrando que o uso de *L. ferrea* pode ser nocivo no período gestacional, causando danos a mãe e ao feto.

#### 4.1 Estudos de toxicidade de dose única (aguda)

Freitas *et al.* (2012), que tinham como objetivo principal de seu estudo a avaliação das atividades biológicas do extrato aquoso bruto das vargens de *L. ferrea*, realizaram também a análise da toxicidade aguda da planta, *in vivo*. Foram aplicadas em cada grupo (3 animais cada) doses únicas obtidas do extrato aquoso bruto e de uma fração parcialmente purificada do extrato (F80); ambas preparações foram diluídas em solução salina de 0,9% e administrados por via oral. O Quadro 3 abaixo apresenta pontos importantes referentes a esse estudo.

**Quadro 3** – Avaliação da toxicidade aguda em fêmeas de camundongos *Wiss.*

Referência	Parte da planta utilizada	Tipo de extrato	Dose / Concentração e Forma de administração	Modelo animal	Resultado
Freitas <i>et al.</i> (2012).	Vargens	Extrato aquoso bruto e Fração parcialmente purificada (F80)	300 mg/kg e 2.000 mg/kg Via oral	Fêmeas de camundongo <i>Wiss</i>	Efeito não tóxico

**Fonte:** Dados da pesquisa.

Após administração dos extratos, os animais foram observados por 14 dias (na primeira hora do teste e, em seguida, uma vez a cada dia); os resultados foram obtidos a partir da análise comportamental, verificação da alimentação, ingestão de água e peso dos animais. Após o final do teste, observou-se que não ocorreram alterações significativas quando comparadas com o do grupo controle; o estudo possibilitou também a determinação da dose letal média ( $LD_{50}$ ) do extrato bruto e da F80 em 2.500 mg/kg e concluíram que o extrato aquoso bruto das vargens e a F80 de *L. ferrea* é praticamente atóxico quando administrado por via oral.

A metodologia utilizada por Freitas *et al.* (2012) seguiu a Diretriz 423, da Diretriz da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE), voltada para testes de toxicidade aguda por via oral, que apresenta métodos a serem seguidos para determinação dos possíveis efeitos tóxicos de

substâncias químicas e para determinação da LD<sub>50</sub>; nela encontram-se informações sobre o preparo dos animais e quais observações devem ser realizadas durante os testes, sendo de grande importância para análise da segurança de novas substâncias, de forma a minimizar os riscos para a população antes de sua comercialização (OECD, 2002).

Para selecionar a dose que seria aplicada durante a avaliação da toxicidade no período gestacional, Pickler *et al.* (2019) realizou um teste de toxicidade de dose única, *in vivo*, utilizando extrato bruto hidroalcoólico da casca e das sementes de *L. ferrea*. Foram separados grupos contendo 6 animais cada (3 machos e 3 fêmeas), aos quais foram administrados por gavagem os extratos diluídos em solução salina 0,9%. O Quadro 4 apresenta o método utilizado durante o teste.

**Quadro 4** – Método de estudo para seleção de dose para teste toxicológico no período gestacional.

Referência	Parte da planta utilizada	Tipo de extrato	Dose / Concentração	Modelo animal	Resultado
Pickler <i>et al.</i> (2019).	Casca e Sementes	Extrato bruto hidroalcoólico	1 g/kg 2,5 g/kg 5 g/kg	Ratos <i>Wistar</i>	Possível efeito tóxico

**Fonte:** Dados da pesquisa.

Durante o teste, observou-se que – após administração e acompanhamento dos animais por um período de 14 dias – os machos que receberam tanto o extrato da casca como o extrato das sementes, nas doses de 2,5 e 5 g/kg, apresentaram alterações comportamentais, com aumento no consumo de água e comida; além disso, após a eutanásia, foram realizadas análises microscópicas do fígado dos animais, que apresentaram pontos de hemorragia. As fêmeas utilizadas no estudo não apresentaram alterações em nenhuma das doses administradas. Com isso, a dose selecionada para o teste de toxicidade reprodutiva foi de 1 g/kg, uma vez que essa dose não apresentou efeitos tóxicos. Apesar de apresentar sinais de efeito tóxico nos machos nessa etapa do estudo, Pickler *et al.* (2019) não discutiram acerca do possível mecanismo causador dos danos observados, porém apresentaram como resultado da análise cromatográfica a presença do ácido elágico (AE) como composto químico em maior quantidade nos extratos.

Sendo o AE um tanino hidrolisado, pode-se inferir que o possível efeito tóxico observado na análise microscópica do fígado esteja relacionado a presença desse composto, uma vez que os

taninos apresentam a capacidade de se ligarem a proteínas e causar precipitação, com penetração do precipitado em células superficiais induzindo dano hepático (Chung; Wei; Johnson, 1998).

Outro estudo de toxicidade aguda realizado foi o de Ferreira *et al.* (2019), que utilizou o extrato hidroetanólico dos frutos de *L. ferrea*, que seguiu a metodologia 425 da OECD, utilizando como modelo animal peixes (n = 5) da espécie *Danio rerio* adultos (peixe-zebra). O Quadro 5 apresenta dados referentes a metodologia e resultado desse estudo.

**Quadro 5** – Teste de toxicidade aguda realizado em peixe-zebra.

Referência	Parte da planta utilizada	Tipo de extrato	Dose / Concentração	Modelo animal	Resultado
Ferreira <i>et al.</i> (2019).	Frutos	Extrato hidroetanólico	2,0 g/kg	Peixe <i>Danio rerio</i>	Grau de segurança aceitável

**Fonte:** Dados da pesquisa.

Nesse estudo, as doses foram administradas por via oral, uma única dose por peixe, onde o primeiro peixe recebeu a dose e, após 48 horas de observação e morte desse, foram administradas as doses nos quatro peixes seguintes. Os parâmetros observados foram comportamentais e histopatológicos (brânquias, fígado, intestino e rins). Ferreira *et al.* (2019), em seus resultados, não observaram alterações comportamentais, porém, a análise histopatológica apresentou alterações, sendo: normais nas brânquias, médias a moderadas no intestino e moderadas a severas tanto no fígado como nos rins. Apesar das alterações apresentadas nos resultados, concluíram que o extrato hidroetanólico dos frutos de *L. ferrea* apresenta grau de segurança aceitável, uma vez que as alterações são dose-dependentes.

Tais resultados foram relacionados a metabolização complexa que demandam os metabólitos secundários encontrados no extrato de *L. ferrea*, que requerem grande atividade de órgãos como o fígado e os rins. Resultados semelhantes foram observados em outros estudos, como o de Souza (2017), que analisou a atividade antiobesidade da planta.

Macedo *et al.* (2022) também analisou o efeito tóxico de *L. ferrea*. O estudo utilizou como modelo para teste, *in vivo*, moscas da espécie *Drosophila melanogaster*. Foram preparados extratos etanólicos das folhas e da casca da planta, e aplicados em 3 doses diferentes, diluídos em solução

de sucralose 20% e disponibilizados em francos de 125 mL para que ocorresse a ingestão. Pontos importantes da metodologia aplicada e do resultado estão no Quadro 6 a seguir.

**Quadro 6** – Teste de toxicidade realizado com moscas *Drosophila melanogaster*.

Referência	Parte da planta utilizada	Tipo de extrato	Dose / Concentração	Modelo animal	Resultado
Macedo <i>et al.</i> (2022).	Folhas e Casca	Extrato etanólico	25 mg/mL 50 mg/mL 100 mg/mL	Moscas <i>Drosophila melanogaster</i>	Extrato não apresenta toxicidade

**Fonte:** Dados da pesquisa.

O estudo realizado por Macedo *et al.* (2022) utilizou um modelo alternativo para avaliação da toxicidade de *L. ferrea*, onde foram analisadas a mortalidade das moscas durante o período do teste (observações por um total de 48 horas) e pela análise do teste de geotaxia negativa, que observa o movimento das moscas em relação à gravidade. Ao final dos testes, concluíram que, apesar de apresentar efeito negativo sobre o sistema locomotor das moscas (com causa não especificada) e resultado positivo quanto a ausência de mortes, ambos os extratos utilizados são seguros para uso oral, sendo este o primeiro estudo para avaliar a toxicidade de *Libidibia ferrea* utilizando o modelo alternativo com moscas *Drosophila melanogaster*.

17

Os estudos apresentados, mesmo utilizando diferentes modelos de animais, dosagens e partes diferentes da planta, apresentaram resultados finais semelhantes, no qual os extratos obtidos a partir de *Libidibia ferrea* são seguros quando administrados por via oral e em doses adequadas, uma vez que as alterações apresentadas – referentes aos possíveis efeitos tóxicos dos compostos presentes na planta – são dose dependentes.

#### 4.2 Estudos de toxicidade de doses repetidas

Com o objetivo de identificar os efeitos tóxicos de substâncias químicas que foram administradas repetidamente por certo período de tempo, os estudos de toxicidade de doses repetidas apresentam informações sobre órgãos alvo e danos causados na fisiologia de forma geral, e são classificados como: toxicidade subcrônica e toxicidade crônica (Brasil, 2013). Foram

encontrados, durante a pesquisa, 2 artigos que analisaram os efeitos tóxicos de extratos de *L. ferrea* quando essa é administrada de forma repetida e por maior período de tempo.

#### 4.2.1 Toxicidade subcrônica

Com objetivos de analisar a ação antiúlcera, Bacchi *et al.* (1995) realizaram também teste de toxicidade subcrônica de *C. ferrea* e *Styrax comporum*, plantas nativas do Brasil que apresentam propriedades biológicas. O estudo utilizou a mesma metodologia nas análises de ambas as plantas. As informações pertinentes a metodologia utilizada e o resultado final da análise realizada *C. ferrea* estão descritas no Quadro 7 abaixo.

**Quadro 7** - Determinação da toxicidade subcrônica de *C. ferrea*.

Referência	Parte da planta utilizada	Tipo de extrato	Dose / Concentração	Modelo animal	Resultado
Bacchi <i>et al.</i> (1995).	Casca	Extrato hidroalcoólico	Doses até 1.000 mg/kg	Fêmeas de ratos <i>Wistar</i>	Extrato seguro para uso

**Fonte:** Dados da pesquisa.

O extrato foi diluído em 10 mL de solução salina a 0,9% e administrados por via oral a cada 48 horas, por um período de 30 dias. Foram observados o comportamento dos animais, bem como o peso e a ingestão de alimento e água. Após período do teste, foi realizada a eutanásia dos animais e foram realizadas análises microscópicas do fígado, baço, dos rins e pulmões. Ao final do estudo, não foi possível determinar a LD<sub>50</sub>; os animais não apresentaram alterações comportamentais, nem sintomas como diarreia e convulsões; a análise microscópica dos órgãos também não apresentou lesões. Os resultados levaram a conclusão de que o extrato de *C. ferrea* se mostrou seguro quando administrado via oral por períodos mais longos.

A avaliação da ação antiúlcera da planta teve resultado positivo, mostrando que a presença de taninos no extrato de ambas as plantas utilizadas pode ser o responsável pela atividade antiúlcera observada. Os taninos têm diversas propriedades biológicas como adstringente, antimicrobianas e anti-inflamatórias; além disso, o fato dos taninos não serem absorvidos pelo trato gastrointestinal certamente contribuiu para ação local do metabólito secundário, que também tem atividade local cicatrizante. Deve-se ficar atento as concentrações

utilizadas, pois além dos efeitos benéficos, os taninos podem causar danos ao organismo (Monteiro *et al.*, 2005).

#### 4.2.2 Toxicidade crônica

De Vasconcelos *et al.* (2020) realizaram o estudo da toxicidade crônica do extrato aquoso da casca do caule de *L. ferrea*, *in vivo*, por um período de 12 semanas, administrando doses orais nas concentrações de 300 mg/kg e 1.500 mg/kg pc/dia. O método utilizado no estudo está abaixo descrito (Quadro 8).

**Quadro 8** – Estudo de toxicidade crônica do extrato aquoso da casca de *L. ferrea*.

Referência	Parte da planta utilizada	Tipo de extrato	Dose / Concentração	Modelo animal	Resultado
De Vasconcelos <i>et al.</i> (2020).	Casca	Extrato aquoso	300 mg/kg e 1.500 mg/kg pc/dia	Machos de camundongos Swiss	Baixa toxicidade

**Fonte:** Dados da pesquisa.

Foram analisados, durante todo período de teste, os seguintes parâmetros: avaliação do peso corporal e ingestão de alimento e água; análises laboratoriais hematológicas e bioquímicas; e análise histológica do coração, rim, pulmão, fígado, estômago, intestino delgado, pâncreas, testículo, epidídimo, vesícula seminal e ducto deferente. Além disso, os resultados foram interpretados por uma análise estatística.

As principais alterações observadas foram: redução na ingestão de ração e água; perda de peso; aumento da massa absoluta e relativa dos órgãos; rim apresentou leve infiltrado de leucócitos, também presente no intestino que apresentou áreas de necrose; presença de alterações bioquímicas (com diminuição das proteínas totais e albumina e aumento significativo nos níveis de aspartato aminotransferase e do lactato desidrogenase), e hematológicas (com aumento significativo dos linfócitos). Os resultados levaram à conclusão que o extrato aquoso da casca de *L. ferrea* tem baixa toxicidade e que seu uso em doses adequadas é seguro.

As alterações presentes nesse estudo foram associadas aos efeitos tóxicos causados pela presença dos metabólitos secundários, principalmente os taninos que, como já apresentado, pode causar danos no organismo. Alguns dos mecanismos relacionados aos danos causados

pelos taninos envolvem a formação de complexos com proteínas, amidos e enzimas, o que diminui a digestão de nutrientes, resultando na perda de peso observada (Smeriglio *et al.*, 2017).

### 4.3 Estudos citotóxicos e genotóxicos

O objetivo do estudo realizado por De Souza *et al.* (2006) foi avaliar a atividade não clastogênica – não causar quebra ou danos aos cromossomos – do extrato aquoso bruto de *C. ferrea*, *in vivo*, administrando doses únicas de 0,5 mL aos animais utilizados no teste. Informações sobre a metodologia e resultados estão apresentados abaixo (Quadro 9).

**Quadro 9** - Estudo do efeito citotóxico e genotóxico de *C. ferrea*.

Referência	Parte da planta utilizada	Tipo de extrato	Dose / Concentração	Modelo animal	Resultado
De Souza <i>et al.</i> (2006).	Frutos	Extrato aquoso	500, 1000 e 1500 mg/kg	Fêmeas e machos de ratos <i>Wistar</i>	Não apresentou efeito tóxico

**Fonte:** Dados da pesquisa.

A dose letal foi determinada por Carvalho *et al.* (1993) em 2.200 mg/kg e serviu como base para a escolha das doses aplicadas no estudo. Os animais receberam o extrato por gavagem e 24 horas após a administração, foi realizada a eutanásia. Foi necessário a extração da medula óssea de ambos os fêmures dos animais, onde foram obtidos eritrócitos policromáticos (EPC) para a análise de micronúcleos (MN), e células em metáfase para verificação de aberrações nos cromossomos. Os resultados dessas análises não apresentaram aumento no número de EPC, nem alterações no index mitótico, concluindo que ambas as doses utilizadas no estudo não causam efeitos tóxicos

O teste MN é um bom biomarcador para detecção de alterações citogenéticas causadas quando células são previamente expostas a certas substâncias e sua verificação se dá através do aumento de EPC com micronúcleos (Uchôa; Magalhães, 2020).

Analisando os mesmos efeitos e utilizando o mesmo tipo de extrato, Luna *et al.* (2022) avaliaram a citogenotoxicidade de *L. ferrea* em um estudo *in vitro*, utilizando células sanguíneas de homens saudáveis, ao mesmo tempo que analisava a atividade antimicrobiana do extrato; o quadro abaixo apresenta as informações referentes à metodologia de seu estudo (Quadro 10).

**Quadro 10** – Estudo de citogenotoxicidade de *L. ferrea*, realizado *in vitro*.

Referência	Parte da planta utilizada	Tipo de extrato	Dose / Concentração	Modelo experimental	Resultado
Luna <i>et al.</i> (2022).	Frutos	Extrato aquoso	Citotóxico: 0,5, 2,5, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 e 50 mg/mL. Genotóxico: 10, 20 e 30 mg/mL.	Células mononucleares do sangue periférico de homens saudáveis.	Não apresentou efeito tóxico

**Fonte:** Dados da pesquisa.

Os resultados foram obtidos através do teste colorimétrico de MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2yl)-2,5-difenil brometo de tetrazolina), onde foi avaliada a viabilidade celular, e através de alterações nucleares, como o de MN realizado no estudo de Souza *et al.* (2006). Ao final das análises, foi possível ver que não ocorreram alterações na atividade mitocondrial das células, em nenhuma das doses utilizadas, durante o estudo citotóxico; porém, a partir da dose de 40 mg/kg, foi notada a diminuição na viabilidade celular, indicando possível efeito tóxico. As doses utilizadas para analisar os MN, no teste genotóxico, foram definidas após realização do teste anterior; esse teste não apresentou alterações significativas, concluindo que o extrato é não tóxico.

21

Por sua vez, Assis *et al.* (2023), ao analisar a atividade antiplasmodial do extrato hidroalcoólico de *L. ferrea*, analisou a atividade citotóxica do mesmo, seguindo também o teste de MTT, além de observar a capacidade do extrato em causar hemólise celular; sua metodologia foi diferente da apresentada anteriormente e informações acerca do estudo encontram-se no Quadro 11.

**Quadro 11** – Citotoxicidade do extrato hidroalcoólico e *L. ferrea*.

Referência	Parte da planta utilizada	Tipo de extrato	Dose / Concentração	Modelo experimental	Resultado
Assis <i>et al.</i> (2023).	Vagens	Extrato hidroalcoólico	Teste MTT: >100 µg/mL. Hemólise: diluições de 2000 até 15,6 µg/mL.	Fibroblastos do pulmão	Extrato seguro e de

				humanos e eritrócitos.	baixa toxicidade.
--	--	--	--	------------------------	-------------------

**Fonte:** Dados da pesquisa.

Diferente dos testes anteriores que analisaram alterações celulares de forma mais específica, o estudo realizado por Assis *et al.* (2023) verificaram se o extrato inibia ou não o crescimento celular dos fibroblastos do pulmão, analisado através da absorvância (no comprimento de onda de 550 nm). Já o teste de hemólise foi realizado após a obtenção de amostra de uma solução contendo células vermelhas na concentração de 2% (v/v) diluídas em solução salina 0,9%; o extrato foi diluído (8 séries) em um solvente de 1% DMSO (dimetilsulfóxido), da concentração inicial de 2.000 até 15,6 µg/mL. O resultado é avaliado através da absorvância (no comprimento de onda de 450 nm) da hemoglobina liberada quando ocorre hemólise.

Como resultado do teste de MTT, não foi observada inibição da viabilidade celular; já no teste de hemólise, foi visto que quanto maior a dose, maior era a porcentagem de células lisadas. Estudos realizados com outras plantas, como *Pterogyne nitens*, *Zingiber officinale* e *Allium sativum* (Pasquini-Neto *et al.*, 2012; Da Paz *et al.*, 2022), foram utilizados como parâmetro para determinar o nível de hemólise observado nesse estudo, chegando à conclusão que o extrato tem baixa atividade hemolítica.

#### 4.4 Estudos de toxicidade reprodutiva

Os estudos aqui apresentados analisam diferentes etapas da reprodução dos animais utilizados para os testes, indo desde análises anteriores a fecundação, durante o período de implantação e todo o período gestacional, até a formação dos fetos.

Em 2008, Peters *et al.* avaliaram a toxicidade do extrato aquoso de *C. ferrea* frente a implantação do blastocisto (período que ocorre após a fecundação e é de extrema importância para o desenvolvimento fetal). O quadro abaixo mostra informações dos materiais e métodos utilizados nesse estudo (Quadro 12).

**Quadro 12** – Toxicidade de *C. ferrea* durante implantação do blastocisto em ratos.

Referência	Parte da planta utilizada	Tipo de extrato	Dose / Concentração	Modelo experimental	Resultado
------------	---------------------------	-----------------	---------------------	---------------------	-----------

Peters <i>et al.</i> (2008).	Frutos	Extrato aquoso	300 mg/kg	Fêmeas grávidas de ratos <i>Wistar</i>	Efeito não tóxico
------------------------------	--------	----------------	-----------	--	-------------------

**Fonte:** Dados da pesquisa.

Em seu estudo, foram analisados: comportamento no período gestacional; pós-eutanásia (15º dia da gestação): nº de corpórea lútea, nº de fetos, reabsorções, implantações e perdas pré e pós implantação; fetos: peso e malformações. Os resultados são analisados ao comparar os animais que receberam o extrato com um grupo controle; essas comparações não apresentaram diferenças significativas em nenhum dos parâmetros analisados no estudo, concluindo que o extrato aquoso dos frutos de *C. ferrea* não é tóxico no período gestacional e não interfere na implantação do blastocisto.

Além do teste de toxicidade aguda já apresentado, Pickler *et al.* (2019) realizaram análises referentes aos possíveis efeitos tóxicos de *L. ferrea* durante o período reprodutivo materno, além de realizar análises bioquímicas e anomalias fetais; esse é o principal objetivo do estudo, uma vez que a toxicidade aguda foi realizada para determinação da dose utilizada no teste de toxicidade reprodutiva. As informações referentes ao teste estão no quadro abaixo (Quadro 13).

**Quadro 13** – Toxicidade reprodutiva de *L. ferrea*.

Referência	Parte da planta utilizada	Tipo de extrato	Dose / Concentração	Modelo animal	Resultado
Pickler <i>et al.</i> (2019).	Casca e Sementes	Extrato bruto hidroalcoólico	1 g/kg	Ratos <i>Wistar</i>	Efeito tóxico

**Fonte:** Dados da pesquisa.

Foi administrado nas fêmeas gestantes, por via oral, 1 g/kg/dia por 19 dias ambos os extratos de *L. ferrea*; foram analisados nesse teste: peso durante gravidez; análise bioquímica, capacidade reprodutiva e avaliação morfológica dos fetos.

Ao contrário do resultado obtido por Peters *et al.* (2008), no qual não foram apresentados efeitos tóxicos, o estudo de Pickler *et al.* (2019). teve como resultado diversas alterações, desde alterações nas fêmeas grávidas (diminuição de peso, alterações bioquímicas e baixo peso da placenta), até má formações nos fetos, que apresentaram microftalmia, alterações hepáticas, ossificação incompleta do crânio e esternébra, e reduzida nas pernas. Esses resultados levaram

a conclusão de que, na dose aplicada, o extrato da casca e sementes de *L. ferrea* tem toxicidade moderada no período gestacional e é embriotóxico.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A espécie vegetal *Libidibia ferrea* contém flavonoides, taninos e outros compostos fenólicos, sendo esses os principais responsáveis por suas atividades biológicas. Esses compostos fenólicos possuem grande potencial no combate a diversas doenças que afetam os seres humanos e esses efeitos terapêuticos são resultantes das atividades farmacológicas da planta, que incluem propriedades anti-inflamatórias, analgésicas, antimicrobianas, antifúngicas, antioxidantes e hipoglicemiantes.

Apesar das diversas propriedades, grandes concentrações desses compostos podem causar danos ao organismo devido a efeitos tóxicos advindos desses componentes químicos. Dentre os compostos químicos observados na composição da *L. ferrea*, os taninos hidrolisáveis se destacam como o principal composto e, nos resultados encontrados nos estudos, as alterações causadas ao organismo podem estar relacionadas a sua presença.

Outro ponto importante que foi observado com os resultados é o fato dos extratos em sua grande maioria se apresentarem na forma bruta, onde a mistura dos compostos químicos ali presentes acaba dificultando estabelecer uma relação entre causa e efeito tóxico observado.

De forma geral, os resultados obtidos durante a pesquisa permitem concluir que, quando administrado de forma correta e em dosagens adequadas, os extratos de *Libidibia ferrea* apresentam nível de toxicidade baixo, apenas tendo sido considerado tóxico o seu uso no período gestacional. Além disso, deixam claro a necessidade de mais estudos com foco nos efeitos tóxicos causados pelos metabólitos secundários presentes nas plantas medicinais.

## REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. **Orientações sobre o uso de fitoterápicos e plantas medicinais**. Brasília: Anvisa, 2022.

ARGENTA, S. C. *et al.* Plantas medicinais: cultura popular versus ciência. **Vivências: Revista Eletrônica de Extensão da URI**, [S.l.], v. 7, n. 12, p. 51-60, 2011.

ASSIS, F. F. V. DE. *et al.* Antiplasmodial Activity of Hydroalcoholic Extract from Jucá (*Libidibia ferrea*) Pods. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 4, 1 abr. 2023.

BACCHI, E. M. *et al.* Antiulcer action and toxicity of *Styrax camporum* and *Caesalpinia ferrea*. **Planta Medica**, v. 61, n. 3, p. 204–207, 1995.

BORGES, L. P.; AMORIM, V. A. Metabólitos secundários de plantas. **Revista Agrotecnologia**, Ipameri, v. 11, n. 1, p. 54-67, 2020.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**, 6a Ed. volume 1. Brasília, 2019.

BRASIL. Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal. **Resolução Normativa n. 56 de 5. Out. 2022**. Reconhece métodos alternativos ao uso de animais em atividades de pesquisa no Brasil. Diário Oficial da União, 2022.

BRASIL. **Formulário de fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira**, 2ª Edição. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Brasília, 2021.

BRASIL. **Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos**, versão 2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Brasília, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 26, DE 13 DE MAIO DE 2014**. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos.

BRASIL. **Política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos**. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica, Brasília, 60 p. Série B. Textos Básicos de Saúde, 2006.

CAMPOS, S. C. *et al.* Toxicidade de espécies vegetais. **Rev. Bras. PI. Med.** Campinas, v.18, n.1, supl. 1, p.373-382, 2016.

CARVALHO, J. C. T. *Caesalpinia ferrea* (pau-ferro): avaliação da atividade antiinflamatória e analgésica. **Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo**, Ribeirão Preto, 1993.

CHUNG, K. T.; WEI, C. I.; JOHNSON, M. G. Are tannins a double-edged sword in biology and health? **Trends in Food Science & Technology**, v. 9, n. 4, p. 168–175, 1998.

DA PAZ, I. P. *et al.* Toxicidade do extrato vegetal, óleo essencial e hidrolato das plantas *Zingiber officinale* Roscoe e *Allium sativum* L. **Plants. Braz. J. Dev.**, v. 8, p. 14318–14329, 2022.

DE SOUZA, A. B. *et al.* No clastogenic activity of *Caesalpinia ferrea* Mart. (Leguminosae) extract on bone marrow cells of Wistar rats. **Genetics and Molecular Biology**, v. 29, n. 2, p. 380–383, 2006.

DE VASCONCELOS, C. F. B. *et al.* Chronic toxicological study of the stem bark aqueous extract from *Libidibia ferrea* Mart. ex Tul. **Biomedical and Biopharmaceutical Research**, v. 17, n. 2, p. 1–17, 2020.

ESTEVES, C. O. *et al.* Medicamentos fitoterápicos: prevalência, vantagens e desvantagens de uso na prática clínica e perfil e avaliação dos usuários. **Revista de Medicina**, São Paulo, v. 99, n. 5, p. 463-472, 2020.

FALCÃO, T. R. *et al.* *Libidibia ferrea* Fruit Crude Extract and Fractions Show Anti-Inflammatory, Antioxidant, and Antinociceptive Effect *In Vivo* and Increase Cell Viability *In Vitro*. **Evid Based Complement Alternat Med**, 2019.

FERNANDES, C. P. M.; FÉLIX, S. R.; NOBRE, M. O. Toxicidade dos fitoterápicos de interesse do SUS: uma revisão. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, Londrina, v. 37, n. 1, p. 83-96, 2016.

FERREIRA, D. Q. *et al.* *Libidibia ferrea* (Jucá), a traditional anti-inflammatory: A study of acute toxicity in adult and embryos zebrafish (*danio rerio*). **Pharmaceuticals**, v. 12, n. 4, 2019.

FERREIRA, M. R. A.; SOARES, L. A. R. *Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul.) LP Queiroz: uma revisão das atividades biológicas e composição fitoquímica. **Jornal de Pesquisa de Plantas Mediciniais**, v. 9, n. 5, p. 140-150, 2015.

FERREIRA, M. R. *et al.* Chromatographic and Spectrophotometric Analysis of Phenolic Compounds from Fruits of *Libidibia ferrea* Martius. **Pharmacognosy magazine**, 12(Suppl 2), S285-S291, 2016.

FREITAS, A. C. C. *et al.* Biological activities of *Libidibia* (*Caesalpinia*) *ferrea* var. *parvifolia* (Mart. ex Tul.) L. P. Queiroz pod preparations. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2012, 2012. 26

LIMA, M. J. dos S. *et al.* Avaliação de constituintes bioativos e atividade antioxidante do extrato seco de *Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul.) LP Queiroz. **Cuadernos de Educación y Desarrollo**, [S. l.], v. 16, n. 3, p. e3659, 2024.

LIMA, M. J. S. *et al.* *Libidibia ferrea* extract as a promising antidiabetic agent: characterization, pre-clinical analysis and development of pharmaceutical dosage forms. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v.7, n.4, p. 43644-43666, abr. 2021.

LUNA, M. S. M. *et al.* Chemical composition of *Libidibia ferrea* var. *ferrea* aqueous extract for antimicrobial purpose and cytogenotoxicity on human peripheral blood mononuclear cells. **South African Journal of Botany**, v. 148, p. 336-343, 1 ago. 2022.

MACEDO, A. R. S. *et al.* Unlocking the power of *Libidibia ferrea* extracts: antimicrobial, antioxidant, and protective properties for potential use in poultry production. **Poult Sci**, vol.103, n. 6, 2024.

MACEDO, N. S. *et al.* Phytochemical prospection, evaluation of antibacterial activity and toxicity of extracts of *Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul.) L.P. Queiroz. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 15, n. 2, 2022.

MONTEIRO, J. M. *et al.* Taninos: uma abordagem da química à ecologia. *Química Nova*, São Paulo, v. 28, n. 5, p. 892–896, 2005.

OECD. *Test No. 423: Acute oral toxicity - Acute Toxic Class method*. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4. OECD Publishing, 2002.

PAGE, Matthew J. *et al.* A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, v. 31, n. 2, e2022107, 2022.

PASQUINI-NETTO, H. *et al.* Avaliação das atividades antioxidante, anti e pró-hemolítica do extrato etanólico das folhas de *Pterogyne nitens* Tul. (Fabaceae-Caesalpinioideae). *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, v. 14, p. 666–672, 2012.

PETERS, V. M. *et al.* Evaluation of reproductive toxicity of aqueous extract of the fruits from *Caesalpinia ferrea* Mart. in rats. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, v. 7, n. 5, p. 268–272, 2008.

PICKLER, T. B. *et al.* Effect of *Libidibia ferrea* bark and seed in maternal reproductive and biochemical outcomes and fetal anomaly in rats. *Birth Defects Research*, v. 111, n. 13, p. 863–871, 1 ago. 2019.

ROCHA, L. P. B. *et al.* Uso de plantas medicinais: Histórico e relevância. *Research, Society and Development*, [S. l.], v. 10, n. 10, p. e44101018282, 2021.

ROGÉRIO, L. V. F.; RIBEIRO, J. C. Uso de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos em insônia: uma revisão bibliográfica. *Brazilian Journal of Health and Pharmacy*, v. 3, n. 2, p. 35–44, 2021.

SÁ- FILHO, G. F. *et al.* Plantas medicinais utilizadas na caatinga brasileira e o potencial terapêutico dos metabólitos secundários: uma revisão. *Research, Society and Development*, [S. l.], v. 10, n. 13, p. e140101321096, 2021.

SILVA, M. G. *et al.* A importância dos ensaios de toxicidade para o desenvolvimento e o registro de fitoterápicos no Brasil. *Research, Society and Development*, vol. 10, n. 12, e538101220137, 2021.

SMERIGLIO, A. *et al.* Proanthocyanidins and hydrolysable tannins: occurrence, dietary intake and pharmacological effects. *British Journal of Pharmacology*, v. 174, n. 11, p. 1244–1262, 2017.

SOARES, J. A. S. *et al.* Potencialidades da prática da atenção farmacêutica no uso de fitoterápicos e plantas medicinais. *Journal Of Applied Pharmaceutical Sciences*, Minas Gerais, p. 10–21, 2020.

SOUZA, C.S.V. Avaliação da Atividade Antiobesidade do Extrato Aquoso dos Frutos de *Libidibia Ferrea*(Mart.) L.P. Queiroz em Ratos Wistar. 89f. Master's Thesis, **Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Pernambuco**, Recife, Brasil, 2017.

UCHÔA, I. S.; MAGALHÃES, M. DO A. V. Teste de Micronúcleo um importante Biomarcador Celular. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 3, n. 2, p. 3851–3857, 2020.

VASCONCELOS, C. F. *et al.* Hypoglycaemic activity and molecular mechanisms of *Caesalpinia ferrea* Martius bark extract on streptozotocin-induced diabetes in Wistar rats. **Journal of ethnopharmacology**, vol. 137, n. 3, p. 1533-1541, 2011.

VELOSO, A. R. *et al.* Cultivo e uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, Umuarama, v.1, n.1, p. 90-104, 2023.

YAN, J. S.; CHEN, M.; WANG, Q. Chapter 29 – New drug regulation and approval in China. **A Comprehensive Guide to Toxicology in Preclinical Drug Development**, Academic Press, p. 713-723, 2013.