

**Avaliação toxicológica através do bioensaio com *Artemia salina* Leach de espécimes vegetais pertencentes à caatinga****Toxicological evaluation by *Artemia salina* Leach bioassay of caatinga plant specimens**

DOI:10.34119/bjhrv2n6-088

Recebimento dos originais: 07/10/2019

Aceitação para publicação: 16/12/2019

**Maria Fernanda Ferreira Lima**

Bacharel em Farmácia pelo Centro Universitário Tabosa de Almeida  
Instituição: Centro Universitário Tabosa de Almeida  
Endereço: Avenida Portugal, 584 - Bairro Universitário, Caruaru - PE, Brasil  
E-mail: nandadelyma@gmail.com

**Jessyca Wanessa Soares de Araujo Silva**

Bacharel em Farmácia pelo Centro Universitário Tabosa de Almeida  
Instituição: Centro Universitário Tabosa de Almeida  
Endereço: Avenida Portugal, 584 - Bairro Universitário, Caruaru - PE, Brasil  
E-mail: jessyca\_wanessa@hotmail.com

**Jeoadá Karollyne Silva**

Bacharel em Farmácia pelo Centro Universitário Tabosa de Almeida  
Instituição: Centro Universitário Tabosa de Almeida  
Endereço: Avenida Portugal, 584 - Bairro Universitário, Caruaru - PE, Brasil  
E-mail: jeoadak45@gmail.com

**Ana Helena Nascimento Moura**

Bacharel em Farmácia pelo Centro Universitário Tabosa de Almeida  
Instituição: Centro Universitário Tabosa de Almeida  
Endereço: Avenida Portugal, 584 - Bairro Universitário, Caruaru - PE, Brasil  
E-mail: aninhahelena87@gmail.com

**Roberta Laís Figueroa Lopes**

Bacharel em Farmácia pelo Centro Universitário Tabosa de Almeida  
Instituição: Centro Universitário Tabosa de Almeida  
Endereço: Avenida Portugal, 584 - Bairro Universitário, Caruaru - PE, Brasil  
E-mail: robertalais-1993@hotmail.com

**Beatriz de Araujo Cordeiro**

Bacharel em Farmácia pelo Centro Universitário Tabosa de Almeida  
Instituição: Centro Universitário Tabosa de Almeida  
Endereço: Avenida Portugal, 584 - Bairro Universitário, Caruaru - PE, Brasil  
E-mail: beatriz.araujocordeiro@hotmail.com

**Risonildo Pereira Cordeiro**

Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Pernambuco  
Instituição: Centro Universitário Tabosa de Almeida  
Endereço: Avenida Portugal, 584 - Bairro Universitário, Caruaru - PE, Brasil  
E-mail: risonildopc@hotmail.com

**Arquimedes Fernandes Monteiro de Melo**

Doutor em Produtos Naturais e Sintéticos Pela Universidade Federal da Paraíba  
Instituição: Centro Universitário Tabosa de Almeida  
Endereço: Av. Portugal, 584, Bairro Universitário - Caruaru - PE  
E-mail: arquimedesmelo@asces.edu.br

**RESUMO**

Conhecida por sua vasta biodiversidade, a Caatinga inclui variadas espécies vegetais com comprovado potencial terapêutico e perfil toxicológico ainda pouco determinado. Diversas plantas pertencentes a esse bioma apresentam vasta utilização na medicina popular e cultura da sociedade, o objetivo do estudo é determinar a toxicidade aguda de espécies vegetais desse bioma que são adotadas na medicina popular. Exemplares de *Bromelia laciniosa* (Mart.), *Ex schult* (Macambira), *Caesalpinia férrea* Var. *Ferrea* (Pau ferro), *Caesalpinia pyramidalis* Tul (Catingueira), *Cereus jamacaru* DC (Mandacaru) e *Nopalea cochenillifera* L.Salm-Dyck (Palma), foram coletados, identificados e produzido o extrato bruto seco dos materiais vegetais. A toxicidade foi avaliada a partir da análise de CL<sub>50</sub> em ensaio agudo com *Artemia Salina* L. A espécie *Caesalpinia férrea* Var. *Ferrea* foi classificada como toxicidade moderada. Com relação as demais espécies foi observada que as plantas não apresentaram valores de CL<sub>50</sub> acima dos parâmetros de toxicidade, sendo assim classificadas como atóxicas. A considerável toxicidade apresentada pela *Caesalpinia férrea* Var. *Ferrea* demonstra a necessidade da realização de mais estudos que respaldem o resultado encontrado, além da necessidade de realizar outros testes com a finalidade de analisar mais parâmetros e assim possibilitar levar mais informações pra sociedade que faz uso dessa espécie na medicina popular.

**Palavras-chave:** Toxicidade, Mortalidade, Plantas Mediciniais.

**ABSTRACT**

Known for its vast biodiversity, Caatinga includes a variety of plant species with proven therapeutic potential and poorly determined toxicological profile. Several plants belonging to this biome have wide use in folk medicine and culture of society, the aim of the study is to determine the acute toxicity of plant species of this biome that are adopted in folk medicine. Copies of *Bromelia laciniosa* (Mart.), *Ex schult* (Macambira), *Caesalpinia férrea* Var. *Ferrea* (Pau ferro), *Caesalpinia pyramidalis* Tul (Catingueira), *Cereus jamacaru* DC (Mandacaru) and *Nopalea cochenillifera* L.Salm-Dyck (Palma) were collected, identified and produced the dry raw extract of plant materials. Toxicity was assessed by LC<sub>50</sub> analysis in an acute assay with *Artemia Salina* L. *Caesalpinia ferria* Var. *Ferrea* was classified as moderate toxicity. Regarding the other species, it was observed that the plants did not present LC<sub>50</sub> values above the toxicity parameters, being classified as non-toxic. The considerable toxicity of *Caesalpine férrea* Var. *Ferrea* demonstrates the need for further studies to support the result, as well as the need to carry out other theses in order to analyze more parameters and thus make it possible to bring more information to society that makes use of this species in folk medicine.

**Keywords:** Toxicity, Mortality, Medicinal Plants.

## 1 INTRODUÇÃO

A Caatinga é um bioma exclusivamente brasileiro e considerado a floresta árida com maior diversidade do mundo. Essa região localiza-se no Nordeste do país e abrange cerca de 12% da área nacional [1]. A diversidade endêmica de fauna e flora está condicionada a intenso déficit hídrico, devido à baixa e irregular pluviosidade da região Nordeste do Brasil, proporcionando características adaptativas e metabolismo intenso de substâncias químicas essenciais a sua sobrevivência [2,3].

A utilização de plantas e produtos fitoterápicos para tratamento, cura e prevenção de doenças, é uma das mais antigas formas de prática medicinal da humanidade, vinculada a preceitos religiosos e culturais. No início da década de 1990, a Organização Mundial de Saúde (OMS) divulgou que 65-80% da população dos países em desenvolvimento dependiam das plantas medicinais e compostos fitoterápicos empíricos como formas de acesso aos cuidados básicos de saúde. A utilização de plantas e produtos derivados em atividades terapêuticas primárias são adotadas e regulamentadas em diversos países, inclusive no Brasil, por meio do Decreto Nº 5.813 de 22 de junho de 2006, que implantou a Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos, visando a garantia ao acesso seguro e uso racional [4,5].

Além do potencial terapêutico das plantas, outro fator consideravelmente importante é o perfil tóxico de algumas espécies que ainda não é bem conhecido [6,7]. O fácil acesso e a idoneidade dos produtos vegetais comercializados expõem os usuários a quadros de complicações desconhecidas, como possíveis interações quando associados a medicamentos e intoxicações que podem desencadear sérios agravamentos à saúde [8]. Apesar da ampliação da prática nos últimos anos, a ausência de estudos sobre as ações tóxicas de muitas plantas ainda torna deficiente a redução dos quadros de intoxicações e uso irregular, visto que a falta de literatura sobre grande parte das espécies pertencente à caatinga e o uso constante sem monitoramento desses produtos vegetais pode representar um risco à saúde dos adeptos da medicina popular.

Neste sentido vale destacar que os testes de toxicidade são elaborados com os objetivos de avaliar ou prever os efeitos tóxicos nos sistemas biológicos e dimensionar a toxicidade relativa das substâncias [9,10]. A legislação vigente no Brasil que regulamenta as condições necessárias para o registro de produtos fitoterápicos é a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 26/2014 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e o Guia para a

Condução de Estudos Não Clínicos de Toxicologia e Segurança Farmacológica Necessários ao Desenvolvimento de Medicamentos, publicado em 31 de janeiro de 2013, o qual estabelecem padrões de ensaios pré-clínicos para determinação da atividade toxicológica dos produtos fitoterápicos [11,12].

É frequente a adoção de animais aquáticos para ensaios de toxicidade, dentre eles o microcrustáceo de água salgada *Artemia salina* Leach, pertencente ao nível trófico de consumidores primários. A espécie é comumente adotada devido à simplicidade de manuseio e baixo custo, favorecendo seu uso em diversos estudos. Apresentam reduzida tolerância a alterações ambientais e alta especificidade a interferências externas, garantindo a expressão de resultados nítidos em face de pequenas variações de qualidade do ambiente. Desta forma, é possível determinar por ensaios de toxicidade aguda, a Concentração Letal para 50% da população teste ( $CL_{50}$ ) dos compostos bioativos em extratos vegetais [13,14]. Em alguns estudos, o teste de letalidade é considerado essencial como bioensaio preliminar no estudo de compostos com potencial atividade biológica, sendo aceito pela comunidade científica em geral [15,16].

O presente estudo teve por objetivo determinar o potencial toxicológico de espécies vegetais selecionadas da Caatinga, para ampliar os estudos sobre este bioma, nortear futuros estudos e afirmar se tais espécies, amplamente utilizadas na medicina popular, apresentam atividade tóxica potencialmente prejudicial aos usuários.

## **2 MATERIAIS E MÉTODOS**

O estudo foi conduzido de acordo com um delineamento laboratorial experimental, utilizando o bioensaio com *Artemia salina* L., para determinação da toxicidade dos extratos bruto seco das espécies: *Bromelia laciniosa* Mart. ex Schult (Macambira), da família bromeliáceas; *Caesalpinia ferrea* Var. *Ferrea* (Pau-ferro), da família Fabaceae; *Caesalpinia pyramidalis* Tul (Catingueira), da família Caesalpinoideae; *Cereus jamacaru* DC. (Mandacaru) da família Cactaceae e, amplamente distribuída no sertão nordestino; e *Nopalea cocholenifera* L. Salm-Dyck (Palma), da família Cactaceae.

### **Coleta e identificação do material**

Os materiais vegetais utilizados para obtenção dos extratos foram coletados na região Agreste do estado de Pernambuco, no período de janeiro a dezembro de 2015. A identificação do material foi realizada pela pesquisadora Rita de Cássia Araújo Pereira, pesquisadora do Instituto Pernambucano de Agronomia (IPA). As espécies foram depositadas no HERBÁRIO

DÁRDANO DE ANDRADE-LIMA, do IPA (Instituto Pernambucano de Agronomia) da cidade do Recife, Pernambuco, com os respectivos números de registros: *Bromelia laciniosa* Mart. ex Schult – 89843; *Caesalpinia ferrea* var. *ferrea* – 90914; *Caesalpinia pyramidalis* Tul – 89835; *Cereus jamacaru* DC. – 90637; *Nopalea cocholenifera* L.) Salm-Dyck – 90635.

### **Obtenção dos extratos**

Cada material vegetal foi seco a sombra, durante o período de 24h, em seguida colocados em estufa à 40° C durante 7 dias, sendo posteriormente reduzido a pó. Destes materiais, foram utilizados 3 kg para cada extração com solução hidro-alcóolica a 99,3% (v/v). Após o período de 7 dias consecutivos em processo de maceração foram obtidos por filtração os extratos brutos fluidos de cada espécie vegetal. O filtrado foi colocado em evaporador rotativo à 40°C, e posteriormente em dessecador por 15 dias para secura total e obtenção dos extratos brutos secos.

### **Preparação das amostras e ensaio toxicológico**

Os metanúplios de *Artemia salina* L. foram obtidos a partir da incubação de 50 mg / 5 mL em água marinha a pH = 8. Esse processo foi desenvolvido em recipiente plástico, com divisória perfurada uniformemente, para facilitar a separação das larvas de seus respectivos resíduos de ovos. O recipiente de eclosão foi mantido sob temperatura ambiente e iluminação artificial (lâmpada de 40 W) durante 48h. A parte do sistema contendo os cistos foi coberta por papel alumínio, para que os organismos, ao eclodirem, migrassem para a região do sistema com maior incidência de luz (fototropismo). Essa etapa é determinante para obtenção de organismos em estágio de sensibilidade adequado para a realização do bioensaio.

Para o teste, os extratos foram solubilizados com Tween 80 a 5% em 5 mL de água marinha a pH = 8. Foram preparadas triplicatas das concentrações de 1000 µg/mL; 750 µg/mL; 500 µg/mL; 250 µg/mL; 100 µg/mL; e 50 µg/mL para cada extrato. Foi preparado também um controle em triplicata contendo apenas água do mar e *Artemia salina* L..

Após a eclosão, cerca de 10 a 13 larvas de *Artemia salina* L., em estágio de desenvolvimento metanúplios foram expostas as diferentes concentrações dos extratos, assim como tubos controles contendo apenas água marinha. As amostras em teste foram armazenadas sob iluminação artificial a temperatura ambiente durante 24 horas. Após esse período, realizou-se a contagem de animais vivos e mortos expostos a cada extrato. Foram considerados vivos os organismos que apresentaram movimento quando observados próximos à fonte luminosa durante dez segundos.

### Análise estatística

Os percentuais de organismos vivos foram obtidos a partir da média aritmética do número de larvas vivas da triplicata de cada concentração e proporcionalmente comparados ao número de larvas vivas da solução controle. Os resultados obtidos foram plotados no aplicativo estatístico Microcal Origin 4.1®, obtendo-se o gráfico com eixos de concentração ( $\mu\text{g/mL}$ ) por percentual de animais vivos (% de vivos). As Concentrações Letais médias  $CL_{50}$ , foram obtidas pelo cálculo dos parâmetros de reta a e b, de acordo com a equação:  $y = a + b.x$ . A Toxicidade para *Artemia salina* (TAS) de uma amostra é determinada quando o valor de x obtido corresponde a  $TAS > 1000 \mu\text{g/mL}$ .

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os extratos testados apresentaram valores de  $CL_{50}$  acima de  $1000 \mu\text{g/mL}$ , mostrando-se praticamente atóxicos, com exceção da espécie *Caesalpinia ferrea* Var. *ferrea* que apresentou  $CL_{50}$  de  $822,6334 \mu\text{g/mL}$ , demonstrando uma baixa toxicidade, visto que o valor determinante do potencial tóxico é próximo de zero. As demais espécies testadas foram consideradas atóxicas, de acordo com os valores apresentados na Tabela 1:

TABELA 1: Concentração letal do extrato bruto seco das espécies vegetais estudadas

FAMÍLIA BOTÂNICA	ESPÉCIE VEGETAL	NOME POPULAR	$CL_{50}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )
Bromeliáceas	<i>Bromelia laciniosa</i> (Mart.) Ex Schult	Macambira	5831,06
Fabaceae	<i>Caesalpinia ferrea</i> Var. <i>ferrea</i>	Pau ferro	822,6334
Caesalpinoideae	<i>Caesalpinia pyramidalis</i> Tul	Catingueira	1442,8433
Cactaceae	<i>Cereus jamacaru</i> DC.	Mandacaru	1509,1748
Cactaceae	<i>Nopalea cocholenifera</i> L. Salm-Dyck	Palma	1645,6667

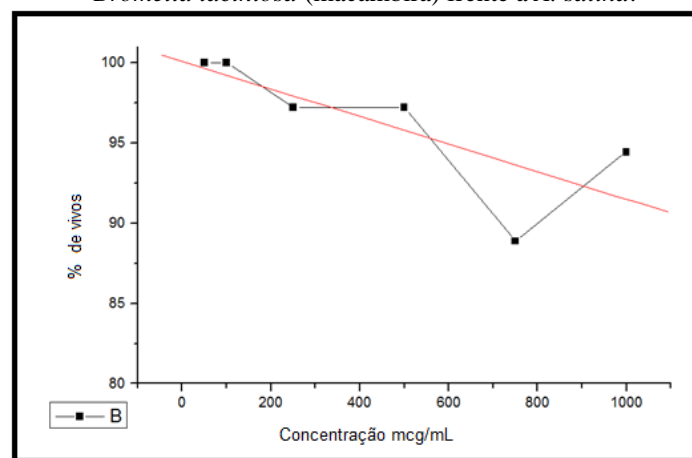
Nome científico das espécies da caatinga utilizadas no estudo de toxicidade com *Artemia salina* L. e respectivo valor numérico de  $CL_{50}$  em microgramas por mililitro ( $\mu\text{g/mL}$ ).

O extrato bruto seco de *Bromelia laciniosa* Mart. ex Schult (Macambira), foi obtido a partir dos cladódios (folhas rígidas e espinhosas) da espécie. De acordo com os valores obtidos a partir do bioensaio com *Artemia salina*, a *Bromelia laciniosa* demonstrou em sua maior concentração ( $1000 \mu\text{g/mL}$ ) o percentual de 94,44% de animais vivos, sem diferença significativa com o percentual de vivos da solução controle (100%), conforme ilustrado na

Figura 1. O valor de  $CL_{50}$  calculados a partir dos parâmetros a e b, obtidos da construção do gráfico resultou em um valor numericamente igual à 5831,06  $\mu\text{g/mL}$ , comprovando que o extrato é atóxico. Estudos realizados por Lima-Saraiva (2012) com camundongos albinos Swiss, comprovaram baixa toxicidade aguda do extrato etanólico bruto de *Bromelia laciniosa* por apresentar  $DL_{50}$  acima de 2,0 g/kg por via intraperitoneal, e de 5,0 g/kg por via oral, respectivamente [18].

Diante disto pode-se dizer que a espécie vegetal em questão possui uma baixa toxicidade, mas se faz necessário a realização de outros estudos para afirmar com segurança tal resultado.

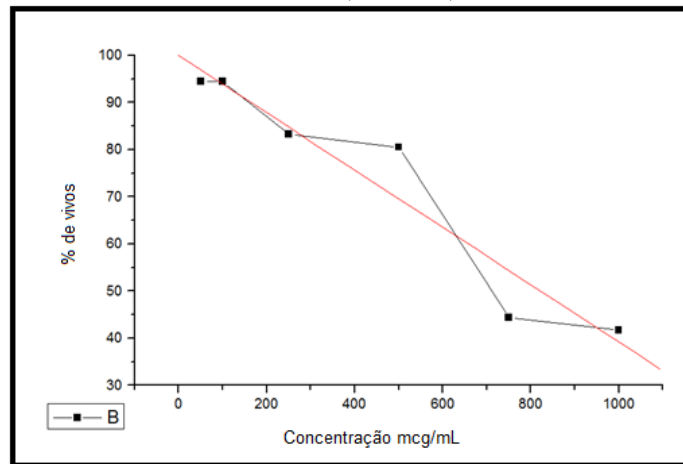
FIGURA 1: Curva de concentração – resposta da toxicidade aguda do extrato bruto seco dos cladódios de *Bromelia laciniosa* (macambira) frente a *A. salina*.



Percentual de larvas de *A. salina* L. vivas de acordo com as concentrações do extrato bruto seco dos cladódios de *Bromelia laciniosa* (macambira).

O extrato da *Caesalpinia ferrea* Var. *ferrea* (Pau ferro) foi obtido a partir da casca da espécie. Na avaliação de toxicidade frente à *Artemia salina* L., observou-se um percentual de morte considerável, de 58,34% à concentração de 1000  $\mu\text{g/mL}$ . A esquematização do gráfico e a determinação dos parâmetros a e b, para a obtenção do valor da Concentração Letal Média resultou em um valor de  $CL_{50} = 822,6334 \mu\text{g/mL}$ . Os animais expostos às concentrações mais altas do extrato de *Caesalpinia ferrea* Mart. Ex Tul. Var. *Ferrea*, 750  $\mu\text{g/mL}$  e 1000  $\mu\text{g/mL}$  apresentaram movimentação lenta, quando observadas em fonte luminosa durante dez segundos, indicando alterações comportamentais referentes às altas concentrações do extrato. A Figura 2 apresenta o percentual de mortalidade diretamente proporcional ao aumento da concentração do extrato de *Caesalpinia ferrea* Var. *ferrea*.

FIGURA 2: Curva de concentração – resposta da toxicidade aguda do extrato bruto seco da casca de *Caesalpinia ferrea* Mart. Ex Tul. Var. *Ferrea* (Pau ferro) frente a *A. salina*.



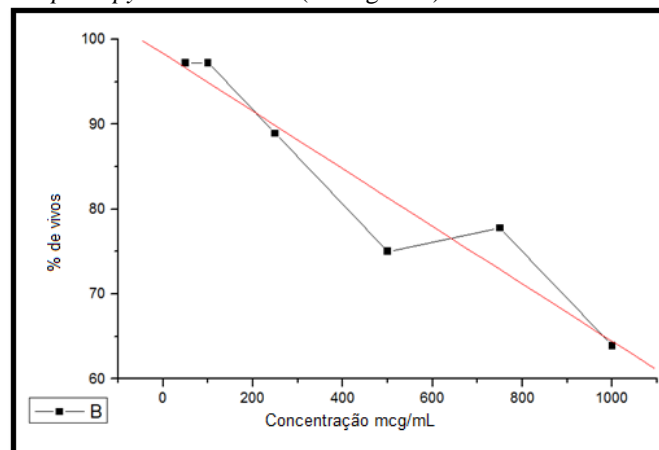
Percentual de larvas de *A. salina* L. vivas de acordo com as concentrações do extrato bruto seco da casca de *Caesalpinia ferrea* Mart. Ex Tul. Var. *Ferrea* (Pau ferro).

Na literatura, estudos com roedores relataram toxicidade aguda de 5000 mg/kg em ensaios com extrato bruto liofilizado do caule de *Caesalpinia ferrea* Var. *ferrea*, administrado por via oral. A Dose Letal Média (DL<sub>50</sub>) foi testada em camundongos e determinada em 2500 mg/kg, demonstrando perfil de segurança para suas atividades anti-inflamatória e analgésica [18,19].

O extrato de *Caesalpinia pyramidalis* Tul (Catingueira) é tratado em ensaios *in vivo* como atóxico, uma vez que não apresentou efeitos letais em ratos após administração de doses no intervalo de 1 – 5g/Kg por via oral [20]. Os resultados encontrados na literatura corroboram com os obtidos no bioensaio com a *Artemia salina*, utilizando o extrato bruto seco das folhas da espécie, o qual resultou em CL<sub>50</sub> 1442,8433 µg/mL, permitindo classificá-la como atóxica. A esquematização da Figura 3 apresenta o percentual de larvas vivas em função da concentração.



FIGURA 3: Curva de concentração – resposta da toxicidade aguda do extrato bruto seco das folhas de *Caesalpinia pyramidalis* Tull (Catingueira) frente a *A. salina*.

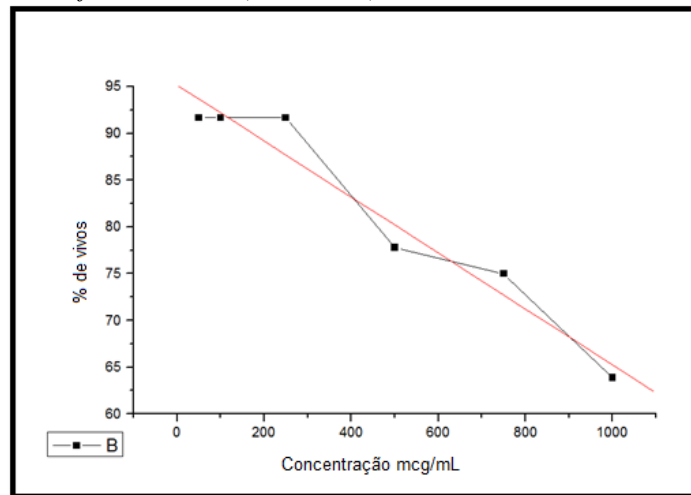


Percentual de larvas de *A. salina* L. vivas de acordo com as concentrações do extrato bruto seco das folhas de *Caesalpinia pyramidalis* Tull (Catingueira)

No bioensaio com o extrato bruto seco dos cladódios do *Cereus jamacaru* DC. (Mandacaru), observa-se na Figura 4, uma alta porcentagem de organismos vivos na concentração mais alta de extrato, 1000  $\mu\text{g/mL}$ . O resultado da função obtida a partir dos parâmetros a e b apresentou valor numérico de 1.509,17480  $\mu\text{g/mL}$ , o que corresponde ao valor de  $CL_{50}$ . Quando comparado aos valores de referência de toxicidade frente a *Artemia salina*, pode-se afirmar que nas condições testadas o extrato bruto seco apresentou-se atóxico aos microcrustáceos. Não se observou alterações comportamentais significativas da espécie em nenhuma das concentrações durante o período de exposição ao extrato no bioensaio.

Estudos realizados com extratos do *Cereus jamacaru* DC. (Mandacaru) não apresentaram potencial tóxico significativo, nem efeitos cumulativos no organismo de ratos, afirmando o resultado encontrado no ensaio com *Artemia salina* Leach [21,22].

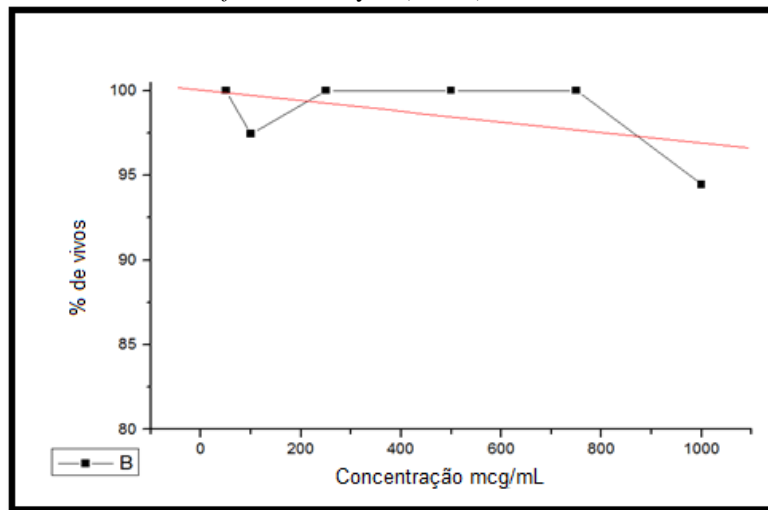
FIGURA 4: Curva de concentração – resposta da toxicidade aguda do extrato bruto seco dos cladódios de *Cereus jamacaru* DC. (Mandacaru) frente a *A. salina*.



Percentual de larvas de *A. salina* L. vivas de acordo com as concentrações do extrato bruto seco dos cladódios de *Cereus jamacaru* DC. (Mandacaru).

O extrato utilizado para o ensaio com *Nopalea cochenillifera* L. Salm-Dyck (Palma), foi obtido a partir dos ramos da espécie. O bioensaio com *Artemia salina* apresentou porcentagem de organismos vivos de 94,44% à maior concentração testada (1000  $\mu\text{g/mL}$ ), apresentando número de larvas de *Artemia salina* vivas estatisticamente igual ao controle. Na figura 5, é possível verificar os altos índices de organismos vivos em todas as concentrações do ensaio. O cálculo de  $CL_{50}$  baseou-se nos valores dos parâmetros a e b obtidos a partir do gráfico, apresentando resultado igual à 16.645,6667  $\mu\text{g/mL}$ , afirmando a atoxicidade do extrato em estudo. Observou-se também que o comportamento dos organismos em todas as concentrações foi igual à movimentação das larvas no controle. Os estudos encontrados da espécie não apresentam análises toxicológicas, porém indicam o uso da espécie largamente aplicada na alimentação animal [23].

FIGURA 5: Curva de concentração – resposta da toxicidade aguda do extrato bruto seco dos ramos da *Nopalea cochenillifera* Salm Dyck (Palma) frente a *A. salina*.



Percentual de larvas de *A. salina* L. vivas de acordo com as concentrações do extrato bruto seco dos ramos da *Nopalea cochenillifera* Salm Dyck (Palma).

A partir dos valores de  $CL_{50}$  obtidos, observa-se que as espécies *Bromelia laciniosa* Mart. ex Schult (macambira), *Caesalpinia pyramidalis* Tul (catingueira), *Cereus jamacaru* DC. (mandacaru) e *Nopalea cochenillifera* L. Salm-Dyck (palma) apresentam-se praticamente atóxicas, enquanto a *Caesalpinia ferrea* Var. *ferrea* (pau-ferro), apresentou-se moderadamente tóxica.

#### 4 CONCLUSÃO

Os ensaios de toxicidade frente aos microcrustáceos de *Artemia salina* Leach dos extratos vegetais pertencentes a Caatinga demonstrou que as espécies *Bromelia laciniosa* Mart. ex Schult (macambira), *Caesalpinia pyramidalis* Tul (catingueira), *Cereus jamacaru* DC. (mandacaru) e *Nopalea cochenillifera* L. Salm-Dyck (palma) são atóxicas, respaldando os resultados de toxicidade aguda já encontrados na literatura.

A  $CL_{50}$  de 822, 6334  $\mu\text{g/mL}$  obtida da *Caesalpinia ferrea* Var. *ferrea* (Pau ferro) demonstrou a necessidade de mais estudos e testes alternativos que comprovem sua moderada toxicidade apresentada nesse trabalho.

**AGRADECIMENTOS**

Ao Centro Universitário Tabosa de Almeida (ASCES/UNITA) pelo acolhimento e colaboração à pesquisa. Aos professores envolvidos no estudo. E a todas as pessoas que contribuíram direta ou indiretamente com a pesquisa.

**REFERÊNCIAS**

- 1 Andrade-Lima D. The caatingas dominium. **Braz. J. Bot.** 1982;4(2):149–153.
- 2 Dombroski JLD, Praxedes SC, Freitas RMO, Pontes FM. Water relations of Caatinga trees in the dry season. [s.l.]: **S.A. J. Bot.** 2011;77:430–434.
- 3 Pinheiro EAR, Costa CAG, De Araújo JC. Effective root depth of the Caatinga biome. **J. Arid Environ.** 2013;89:1–4.
- 4 Veiga Junior VF, Pinto AC. Plantas medicinais: cura segura?. **Quím. Nova.** 2005;28(3)5:19-528.
- 5 Ministério da Saúde; Conselho Nacional de Saúde. Decreto Nº 5.813, de 22 de junho de 2006. Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e dá outras providências. Brasília (Brasil): Ministério da Saúde; 2006.
- 6 Martins RT, Almeida DB, Monteiro FMR, Kowacs PA, Ramina R. Receptores opióides até o contexto atual. **Rev. Dor.** 2012;13(1):75-79.
- 7 Rodrigues E, Duarte-Almeida JM, Pires JM. Perfil farmacológico e fitoquímico de plantas indicadas pelos caboclos do Parque Nacional do Jaú (AM) como potenciais analgésicas. Parte I. **Rev. Bras. Farmacogn.** 2010;20(6):981-991.
- 8 Lima MRF, Luna JS, Santos AF, Andrade MCC, Sant'ana AEG, Genet JP, et al. Anti-bacterial activity of some Brazilian medicinal plants. **J. Ethnopharmacol.** 2006;105:37-47.
- 9 Forbes VE, Forbes TL. Ecotoxicology in theory and practice. 1st ed., Londres: Chapman and Hall; 1994.
- 10 Costa CR, Olivi P, Botta CMR, Espindola ELG. A toxicidade em ambientes aquáticos: discussão e métodos de avaliação. **Quím. Nova.** 2008;31(7):1820-1830.

11 Ministério da Saúde; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC N° 26/2014 – Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Brasília (Brasil): Ministério da Saúde; 2014.

12 Ministério da Saúde; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. - Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos – Versão 2. Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia – GESEF, Brasília (Brasil): Ministério da Saúde; 2013.

13 Meyer BN, Ferrigni NR, Putnam JE, Jacobsen LB, Nichols DE, Mclaughlin JL. Brine shrimp: a convenient general bioassay for active plant constituents. **Planta Med**, 1982;45(s.n.):31.

14 Nascimento JE, Melo AFM, Lima E Silva TC, Veras Filho J, Santos EM, Albuquerque UP, et al. Estudo fitoquímico e bioensaio toxicológico frente a larvas de *Artemia salina* Leach. de três espécies medicinais do gênero *Phyllanthus* (Phyllanthaceae). **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.** 2008;29(2):145-150.

15 Barros JD, Souza Filho S, Castro V, Torres VM, Higino JS, Melo AFM. Estudo toxicológico pré-clínico agudo e determinação da CL50 do extrato bruto seco das folhas da *Vitex agnus castus* linn. **Rev. Eletronica Farm.** 2010;7(3):62–71.

16 Cavalcante MF, Oliveira MCC, Velandia JR, Echevarria A. Síntese de 1,3,5-triazinas substituídas e avaliação da toxicidade frente a *Artemia salina* Leach. **Química Nov.** 2001;23(1)20-22.

17 Lima-Saraiva SRG. Efeito antinociceptivo de espécies de Brommeliaceae nativas da caatinga: um estudo comparativo. [Dissertação]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco/UFPE; 2012. 210 p.

18 Gonzalez FG. Estudo farmacognóstico e farmacológico de *Caesalpinia férrea Martius*. [Dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo/USP. 2005. 155 p.

19 Silva ACC. Avaliação das atividades citotóxica, antitumoral, anti-inflamatória e analgésica do extrato bruto e de uma fração parcialmente purificada da vagem de *Caesalpinia ferrea* Mart. Ex Tul. Var. ferrea. [Dissertação] Recife: Universidade Federal de Pernambuco/UFPE; 2008. 82 p.

20 Alviano WS, Alviano DS, Diniz CG, Antonioli AR, Alviano CS, Farias LM, et al. *In vitro* antioxidant potential of medicinal plant extracts and their activities against oral bacteria based on Brazilian folk medicine. **Arch. Oral Biol.** 2008;53:545-552.

21 Medeiros IL. Identificação dos princípios ativos presentes no extrato etanólico de *Cereus jamacaru* e avaliação em ratos dos possíveis efeitos tóxicos e/ou comportamentais da exposição prolongada. [Dissertação]. Natal: Universidade Federal do Rio Grande do Norte/UFRN; 2011. 127 p.

22 Messias JB, Caraciolo MCM, Oliveira IM, Montarroyos UR, Bastos IVGA, Guerra MO, Souza IA. Avaliação dos parâmetros hematológicos e bioquímicos de ratas no segundo terço da gestação submetidas à ação do extrato metanólico de *Cereus jamacaru* DC., Cactaceae. **Rev. Bras. Farmacogn.** 2010;20(4):478-83.

23 Neto JP, Soares PC, Batista AMV, Andrade SFJ, Andrade RPX, Lucena RB, Guim A. Balanço hídrico e excreção renal de metabólitos em ovinos alimentados com palma forrageira (*Nopalea cochenillifera* Salm Dyck). **Pesq. Vet. Bras.** 2016;36(4):322-328.