

# Estudo de Toxicologia Clínica de um Fitoterápico Obtido a Partir do Extrato Etanólico Bruto da Casca de *Anacardium occidentale* Linn, em Voluntários Saudáveis

Clinical toxicology study of an herbal medicine obtained from the ethanol crude extract of the bark of *anacardium occidentale* linn, in healthy volunteers

JADER FREIRE SOBRAL FILHO<sup>1</sup>  
MARGARETH DE FÁTIMA FORMIGA MELO DINIZ<sup>2</sup>  
JANE SHEILA HIGINO<sup>3</sup>  
RENATA GUIMARÃES BARBOSA<sup>4</sup>  
LUIZA TOSCANO DIAS RODRIGUES<sup>4</sup>  
CAROLINA DE MELO FERNANDES<sup>4</sup>  
GABRIELA DINIZ SOUSA DE ARAÚJO<sup>4</sup>

## RESUMO

O gel obtido a partir do extrato etanólico bruto da casca de *Anacardium occidentale* L. possui propriedades antiinflamatórias e antimicrobianas. **Objetivo:** O objetivo desse estudo foi avaliar a toxicologia clínica deste fitoterápico em voluntários saudáveis. **Metodologia:** Realizou-se um ensaio clínico não aleatório, aberto, com 40 voluntários sadios (22 mulheres e 18 homens), que aplicaram o gel na face uma vez ao dia, durante 3 semanas. Os voluntários foram incluídos no estudo somente após serem considerados saudáveis depois da avaliação clínica e laboratorial que antecederam o estudo. A avaliação laboratorial consistiu de análise hematológica, bioquímica e sorológica. A avaliação clínica e laboratorial foi repetida após a primeira semana e no final do tratamento, na terceira semana do estudo. **Resultado:** A aplicação do gel deste fitoterápico foi bem tolerada pelos 40 voluntários sadios e não apresentou eventos adversos. **Conclusão:** os exames clínicos e laboratoriais realizados antes, durante e após o ensaio não evidenciaram sinais de toxicidade na pele e nem nos diversos órgãos e sistemas avaliados, demonstrando a segurança do produto e cujos resultados propiciam a realização de ensaios de eficácia terapêutica.

## DESCRIPTORIOS

Plantas medicinais. Acne Vulgar. *Anacardium occidentale*.

## SUMMARY

The gel extracted from the bark *Anacardium occidentale* L. is indicated for topical treatment of inflammatory diseases. **Objective:** The purpose of this study was to evaluate the clinical toxicology of this formulation in healthy volunteers. **Material and methods:** For this, a non-randomized open clinical trial was conducted with 40 healthy volunteers (22 female and 18 male), who administered the topical gel in their faces during 3 weeks. The volunteers were included in the study only when considered healthy after clinical assessment, physical examination and laboratory tests which preceded the study. The laboratory tests included: hematological, biochemical and serological analysis. The clinical and laboratory evaluation were repeated after the first week and at the end of the third week after the last administration. **Results:** This gel was well tolerated by the 40 volunteers, and it has showed no adverse events. **Conclusion:** The clinical and laboratory data assessed before, during and after the test showed no signals of toxicity in various organs and systems evaluated, confirming the safety of the preparation for use in trials of therapeutic efficacy.

## DESCRIPTORS

Medicinal plants. Acne Vulgaris. *Anacardium occidentale*.

- 1 Professor Adjunto do Departamento de Promoção da Saúde, Doutor, disciplina de Dermatologia, Centro de Ciências Médicas - Universidade Federal da Paraíba - João Pessoa - Paraíba - Brasil.
- 2 Professora Dra. Associada, do Centro de Ciência da Saúde - disciplina de farmacologia, Universidade Federal da Paraíba - João Pessoa - Paraíba - Brasil.
- 3 Professora Dra. CCS, disciplina de farmácia - Universidade Federal da Paraíba - Recife - Pernambuco - Brasil.
- 4 Acadêmico de medicina da Universidade Federal da Paraíba.

A disponibilidade e o emprego de medicamentos são fundamentais para atenção primária à saúde. As plantas são fontes de remédios tradicionais e princípios ativos puros. O grande desafio é identificar plantas medicinais, formar listas nacionais de medicamentos e substituir produtos importados. Porém, faltam pesquisas que precisem o valor das plantas medicinais e princípios ativos derivados (eficácia e toxicidade) nos sistemas de saúde dos países. O interesse na exploração industrial das plantas se limita quase exclusivamente a China e ao Japão. É um caminho aberto para os pesquisadores organizar e realizar programas de investigação interdisciplinar sobre a utilização destas fontes naturais de medicamentos. Essas fontes são abundantes e podem produzir produtos galênicos seguros, estáveis, padronizados e eficazes para uso na atenção primária à saúde e descobrir novos princípios biologicamente ativos derivados de plantas. Pesquisadores da área reforçam que as plantas ocupam uma posição predominante entre as prioridades nacionais. Essa linha de investigação pode contribuir para o desenvolvimento industrial dos países em que se realizem estas pesquisas. A fonte de matéria-prima no nosso país é abundante e a flora está praticamente sem ser explorada. Muitos medicamentos utilizados na prática médica foram isolados de origem vegetal. A maior parte destes descobrimentos pode e deve ser obra de pesquisadores motivados nos países em desenvolvimento (FRANSWORTH, AKELELE, 1989; ARQUIMEDES *et al.*, 2006; SILVA *et al.*, 2007). Os fármacos derivados de plantas têm importância nos países desenvolvidos. Nos Estados Unidos da América, por exemplo, 25% de todas as prescrições dispensadas contêm extratos ou princípios ativos de plantas superiores, como exemplo curares, digitálicos e anestésicos. Em 1980, os consumidores estadunidenses gastaram mais de 8 milhões em prescrições que contêm princípios ativos procedentes de plantas (FRANSWORTH, SOEJARTO, 1985).

O *Anacardium occidentale* Linn, planta pertencente à família *Anacardiaceae*, vem se destacando como planta medicinal devido à potente ação antibacteriana e antiinflamatória de seus metabólitos, principalmente os polifenóis tanino e flavonóides. As propriedades farmacológicas do cajueiro são tão conhecidas que, atualmente, ele faz parte do elenco de plantas que estão validadas como medicinais (SALEM *et al.*, 1965; HISLAN, 1966; MOTA, 1982; MELO *et al.*, 1997). É utilizada na medicina tradicional, principalmente no Nordeste brasileiro com efeitos terapêuticos como: aliviar dor de dente,

antiinflamatório para gengiva e garganta, bronquites, artrites, anti-hemorroidais, cólicas intestinais, icterícia, contra diabetes, asma e até mesmo usado como afrodisíaco (MOTA, 2004; MORAIS *et al.*, 2005; AGRA, 2007). Na literatura encontram-se atividades farmacológicas comprovadas, como sendo o cajueiro uma planta antiinflamatória (OLAJIDE *et al.*, 2004; FALCÃO *et al.*, 2005), antidiabética (OLIVEIRA, 1989; SALTO, 1987/1989; KAMTCHOUING *et al.*, 1998; BARBOSA-FILHO *et al.*, 2005), inibidor da enzima acetilcolinesterase (BARBOSA-FILHO *et al.*, 2006) e substâncias isoladas do fruto demonstraram ser inibidora de tirosinase (KUBO *et al.*, 1994). Também é usado como anti-séptico e adstringente vaginal (AGUIAR, LINS, 1958; AGUIAR, CARDOSO, 1959; XAVIER, 1995; MELO *et al.*, 1997). Praticamente todas as partes do vegetal têm atividade antimicrobiana, tanto para bactérias gram negativas como para as gram positivas (mostrou ação em 13 das 15 bactérias isoladas), além de uma potente ação antiinflamatória quando comparada ao ácido acetil salicílico (MOTA, 1982). Outras ações terapêuticas da planta incluem inibição da formação da placa bacteriana dentária (estudos em desenvolvimento), além de ser utilizado contra a *Leishmania (Viannia) brasiliensis* (KUDI, 1999; AKINPELU, 2001). Tanto a casca quanto as folhas possuem grande quantidade de polifenóis, principalmente taninos, que são os principais responsáveis pelas propriedades farmacológicas. (HASLAN, 1966; MOTA, 1982; MELO *et al.*, 1997).

O extrato hidroalcoólico de *Anacardium occidentale* apresenta atividade antibacteriana *in vitro* sobre *S. mitis*, *S. mutans* e *S. sanguis*, presentes no biofilme bacteriano supra-gengival, como também atividade inibitória mínima de aderência (ARQUIMEDES, 2006).

Segundo estudos, o extrato hidroalcoólico do cajueiro (*Anacardium occidentale* Linn.) produziu significativa atividade antimicrobiana *in vitro* sobre as linhagens de *Staphylococcus aureus* de origem humanas hospitalar resistentes (MRSA) e sensíveis a metilicina (MSSA). Assim, os autores concluíram que o cajueiro apresenta-se como uma eficaz alternativa terapêutica para infecções provocadas por *Staphylococcus aureus*, de baixo custo e de fácil acesso a população, uma vez que já está difundido seu uso na medicina popular (SILVA *et al.*, 2007).

A atividade bactericida, *in vitro*, do extrato da casca do caule do *Anacardium occidentale* Linn. (cajueiro) sobre os microrganismos formadores do biofilme dental foi estudada comparando com o

gluconato de clorexidina a 0.12%. Todas as linhagens ensaiadas demonstraram elevada sensibilidade ao extrato do cajueiro em uma concentração de 1:4 (*Streptococcus sanguis* e *Lactobacillus casei*) a 1:8 (*Streptococcus mutans*, *Streptococcus mitis* e *Streptococcus sobrinus*) comparado ao gluconato de clorexidina a 0.12%, que atuou em uma concentração de 1:2 (*Streptococcus mitis*), 1:4 (*Streptococcus sobrinus*) e 1:8 (*Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguis* e *Lactobacillus casei*), assim, estes autores observaram atividade até a diluição de 1:8 para ambas as substâncias. E concluíram que o extrato da casca do caule do *Anacardium occidentale* Linn. (cajueiro) apresenta atividade bactericida *in vitro* sobre os principais microrganismos formadores do biofilme dental, sugerindo assim a continuação dos estudos com esse fitoterápico, para que futuramente obtenha-se um coadjuvante químico efetivo ao controle do biofilme supra-gengival, assim atuando na prevenção e tratamento da cárie e doença periodontal (ARAÚJO *et al.*, 2009). Estudo análogo, observou que o extrato da casca do caule do *Anacardium occidentale* Linn. (cajueiro) apresenta atividade bactericida *in vitro* sobre os principais microrganismos formadores do biofilme dental, sugeriu ainda a continuação dos estudos com esse fitoterápico, para que futuramente obtenha-se um coadjuvante químico efetivo ao controle do biofilme supra-gengival, assim atuando na prevenção e tratamento (RUAN *et al.*, 2009).

O extrato da casca do cajueiro apresentou potencial atividade antifúngica sobre *C. tropicalis* e *C. stellatoidea* para todas as leveduras ensaiadas. Estes resultados demonstram a importância de se estudar novos meios alternativos e de baixo custo e os autores (ARAÚJO *et al.*, 2005) sugeriram a utilização terapêutica deste extrato como agente antifúngico na odontologia.

Nos estudos galênicos, após a identificação botânica e obtenção do extrato bruto da casca dessa planta, podemos produzir um gel dermatológico, que é o veículo de escolha para peles oleosas, pois tem característica hidrossolúvel. Somando-se a isto temos a característica adstringente do extrato da planta, contribuindo assim com essas duas propriedades, para a diminuição da oleosidade da pele (MELO, 2002).

Este gel é obtido a custo baixíssimo, devido ao fato de utilizarmos uma matéria-prima de fácil aquisição em nosso meio, por ser encontrado em todo nordeste, além de termos um custo baixo e ser uma planta bastante conhecida no meio popular. Os ensaios farmacotécnicos revelaram que o extrato é incorporado perfeitamente pelas formas farmacêuticas gel dermatológico e creme

dermatológico. Ensaios preliminares mostram que as perspectivas de sua utilização nas Indústrias Cosmética e de Medicamento são ótimas, pois a utilização destas novas formulações leva a uma diminuição do uso de antibióticos, que não raramente acarretam reações indesejáveis ao organismo humano.

Na literatura temos relato de diversos estudos a respeito da eficácia do extrato bruto, extraído das várias partes do *Anacardium occidentale* L., no tratamento de doenças da pele (BARRET, 1994), mas nada está relacionado ao estudo da eficácia do extrato da casca no tratamento da acne vulgar.

Ensaios toxicológicos pré-clínicos agudos do extrato bruto da casca do caule de *Anacardium occidentale* L. em ratos concluíram que é praticamente atóxico ( $DL_{50}$  calculada foi de 1105,14 mg/kg), visto que não provocou mortes mesmo considerando as elevadas doses administradas aos animais (MELO *et al.*, 2004; MELO, 2005).

Assim, embora esta planta tenha sido utilizada em larga escala pela população, desde o início da civilização brasileira, não há nenhum registro clínico de eficácia e segurança com o gel obtido a partir do extrato bruto da casca de *Anacardium occidentale* Linn.. De acordo com as normas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e a Food and Drug Administration (FDA), a primeira etapa para experimentação de medicamentos em seres humanos, se inicia por questões éticas, pela avaliação da segurança em uma amostra de voluntários saudáveis para depois verificar a sua eficácia, estabelecer o perfil farmacocinético e, se possível, farmacodinâmico do novo fármaco. O objetivo do presente estudo foi avaliar a toxicologia clínica deste fitoterápico em vários órgãos e sistemas. Para tanto, procuramos identificar desde possíveis efeitos adversos locais (na pele do voluntário) e sistêmicos, além de avaliar alterações laboratoriais, de significado clínico, que pudessem identificar comprometimento das funções hematológicas, metabólica, renal e hepática em voluntários adultos sadios de ambos os sexos.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Desenho experimental

O desenho consistiu de um estudo aberto, não randomizado, com 40 voluntários sadios, de ambos os sexos, adultos. Neste estudo cada voluntário foi seu próprio controle, pois seus dados coletados no período inicial do estudo foram comparados com os obtidos

durante e após o tratamento. Assim, foram formulados convites a pessoas adultas, a formarem grupos de, no mínimo, 28 integrantes (14 do sexo masculino e 14 do sexo feminino), entre 18 a 40 anos, aparentemente saudáveis, sem discriminação de cor. O experimento foi explicado, e concordado com os voluntários que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido de participação, após anamnese e exame físico que os considerem em aparente estado de boa saúde.

Foram avaliados laboratorialmente através de hemograma completo, Beta HCG (mulheres), creatinina sérica e transaminases: aspartato aminotransferase (TGO) e alanina aminotransferase (TGP). A dosagem de transaminases foi realizada após oitava semana do estudo. Inclusive sua pele avaliada por dermatologista para possíveis reações adversas. O gel obtido da casca do cajueiro foi utilizado na pele destes indivíduos durante 3 semanas e, a cada semana, foram avaliados pelo pesquisador.

#### *Critérios de exclusão*

Foram considerados critérios de exclusão, os pacientes com alterações laboratoriais nos exames de análises clínicas, que revelam disfunção renal, diabetes, alterações cardíacas, grávidas, alcoólatras (80 mg/dia), fumantes ou em uso de alguma medicação nos últimos 3 meses e homens com barba. A via de administração – Dermal.

#### *Composição do fitoterápico*

##### **Hidrogel de *Anacardium occidentale* Linn.**

Estudos anteriores demonstraram a viabilidade do gel a partir do extrato bruto seco (EBS) da casca do caule de *Anacardium occidentale* Linn. O hidrogel foi obtido tendo como gelificante o carbopol 940, o solvente utilizado foi água destilada e o tenso ativo a trietanolamina. Depois do gel pronto incorporou-se o extrato de *Anacardium occidentale* Linn. (MELO, 2005).

Formulação ideal do gel de extrato bruto da casca do caule de *A. occidentale* Linn.

Carbopol 940 .....	2,5 g
Trietanolamina .....	2,5 ml
Extrato vegetal .....	4,0 ml
Água destilada q.s.p .....	100,0 ml

No controle de qualidade do hidrogel foi observado que na determinação do índice de tanino encontrou-se uma concentração de 12,512%, concentração esta suficiente para fazer a inibição de bactérias

que contribuem para a formação da acne, além de ser suficiente também para a diminuição da oleosidade da pele, fator preponderante para o controle da acne. (MELO, 2005).

O estudo Reológico confirmou que a massa gelificada é não-newtoniana e plástica. Estas características estão de acordo com a literatura, ou seja, o hidrogel do extrato bruto seco (EBS) da casca de *Anacardium occidentale* Linn. mostrou-se uma forma farmacêutica de boa qualidade (MELO, 2005). Nestas condições, o hidrogel de *A. occidentale* foi fornecido pelo laboratório de toxicologia da UFPE.

#### *Administração do fitoterápico*

O gel obtido da casca do cajueiro foi utilizado na pele dos voluntários durante 3 semanas e a cada semana foram avaliados pelo pesquisador e observado os efeitos adversos, utilizando formulário padrão e requisitados os exames laboratoriais específicos.

#### *Aspectos éticos*

O estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinki e da Boa Prática Clínica, e observando as normas de segurança requeridas. O protocolo (protocolo número 010D 09) de estudo foi revisado e aprovado por comitê ético em pesquisa com seres Humanos do Hospital Lauro Wanderley da Universidade Federal da Paraíba, com base na resolução número 196D 96 do CNSD MS que regulamenta a ética da pesquisa em seres humanos.

Antes de iniciar o estudo, as pacientes foram informadas sobre o objetivo e a natureza do mesmo e assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido em duas vias (uma do pesquisador e outra do paciente), oficializando sua participação na pesquisa e autorizando a publicação dos resultados obtidos.

#### **ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Para a análise estatística dos resultados obtidos foram utilizados o Teste de ANOVA com medidas repetidas, seguido do pós-teste de Dunnett, pelo test-*t* de Student ou através do teste de Fisher. Os dados numéricos foram aplicados no programa Graph Pad Prism versão 4,02. Os valores obtidos foram expressos em média  $\pm$  erro padrão da média (e.p.m.), sendo os resultados considerados significativos quando apresentaram um valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Foram selecionados 40 voluntários saudáveis de ambos os sexos, sendo 22 (55%) do sexo feminino e 18 (45%) do sexo masculino. A média  $\pm$  EPM das idades dos participantes do sexo masculino foi de  $23,1 \pm 0,83$  anos (19–30 anos mínimo/máximo) e a média  $\pm$  EPM das idades dos participantes do sexo feminino foi de  $23,3 \pm 0,52$  anos (19–28 anos mínimo/máximo).

A formulação a base do gel de *Anacardium occidentale* Linn. foi utilizada na face de todos os

voluntários diariamente, por um período de 3 semanas e foi bem tolerado por todos, não sendo registrado nenhum efeito adverso na pele dos mesmos.

Os exames laboratoriais foram, em geral, dentro dos limites de normalidade durante cada semana de administração (Figuras 1 a 6). Não foram observadas variações estatisticamente significantes quando se comparou a avaliação durante a administração com o período basal dos voluntários ( $p < 0,05$ ) tanto do sexo masculino como no sexo feminino conforme observado nas Tabelas 1 e 2, e das figura 5.1 a 5.6.

**Tabela 1.** Ensaio farmacológico clínico de fase I (parâmetros bioquímicos e hematológicos) com gel obtido da casca do caule de *Anacardium occidentale* Linn. Resultados dos exames laboratoriais obtidos dos 39 voluntários saudáveis do sexo masculino durante o período de tratamento por via tópica (na face), comparados aos valores observados antes e após a administração do fitoterápico

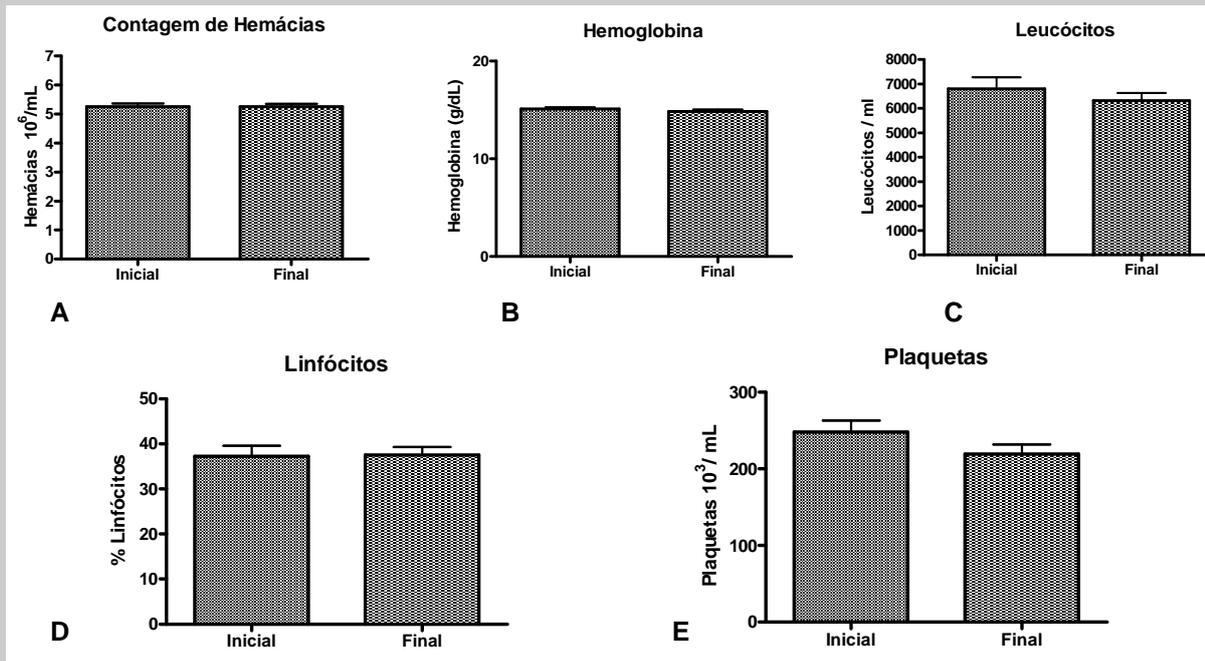
Sexo masculino			
Parâmetro	Inicial	Final	Valores normais
Hemácias ( $10^6/\text{mL}$ )	$5,3 \pm 0,11$	$5,2 \pm 0,09$	4,5 a 6,5
Hemoglobina (g/dL)	$15,1 \pm 0,18$	$14,86 \pm 0,17$	13,5 a 18
Leucócitos / mL	$6804,0 \pm 469,5$	$6326,0 \pm 312,6$	4.000 a 10.000
Linfócitos %	$37,3 \pm 2,3$	$37,5 \pm 1,79$	22 a 40
Plaquetas ( $10^3/\text{mL}$ )	$247,8 \pm 15,10$	$219,2 \pm 12,57^*$	130 a 370
Glicemia (mg/dL)	$82,6 \pm 2,2$	$78,8 \pm 1,7$	70 a 100
Uréia (mg/dL)	$26,4 \pm 2,1$	$25,7 \pm 1,7$	10,0 a 50,0
Creatinina (mg/dL)	$0,88 \pm 0,04$	$0,78 \pm 0,05^{***}$	0,60 a 1,30
Colesterol total (mg/dL)	$152,9 \pm 6,4$	$152,2 \pm 7,1$	< 200
HDL (mg/dL)	$51,2 \pm 2,0$	$49,9 \pm 2,2$	> 40
Triglicerídeos (mg/dL)	$101,6 \pm 12,9$	$96,3 \pm 10,4$	< 160
AST (u/L)	$20,0 \pm 1,5$	$20,1 \pm 1,4$	Até 42
ALT (u/L)	$17,1 \pm 0,85$	$16,2 \pm 1,4$	Até 41
Fosfatase Alcalina (u/L)	$85,0 \pm 11,8$	$67,1 \pm 6,2$	27 a 150
Beta HCG	-	-	-

Os valores representam média  $\pm$  e.p.m. (n=18); \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  (Teste t-Student).

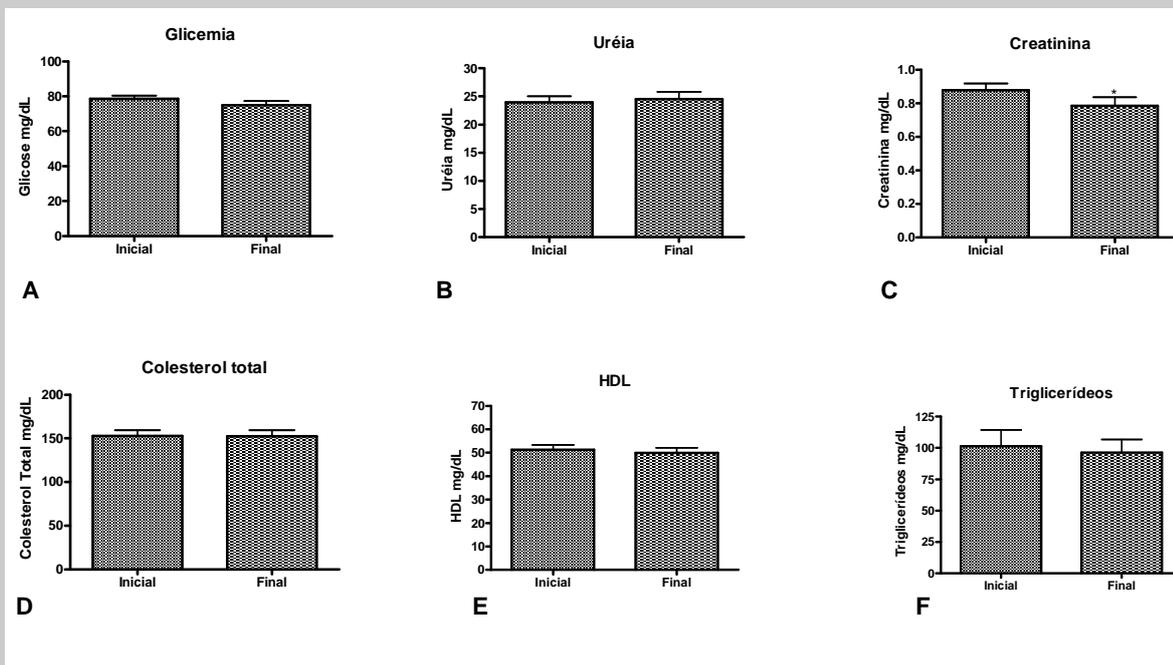
**Tabela 2.** Ensaio farmacológico clínico de fase I (parâmetros bioquímicos e hematológicos) com gel obtido da casca do caule de *Anacardium occidentale* Linn. Resultados dos exames laboratoriais obtidos dos 39 voluntários saudáveis do sexo feminino durante o período de tratamento por via tópica (na face), comparados aos valores observados antes e após a administração do fitoterápico

Sexo feminino			
Parâmetro	Inicial	Final	Valores normais
Hemácias ( $10^6/\text{mL}$ )	$4,4 \pm 0,09$	$4,5 \pm 0,07$	4,6 a 6,2
Hemoglobina (g/dL)	$12,7 \pm 0,25$	$12,8 \pm 0,19$	12 a 16
Leucócitos / mL	$6553,0 \pm 403,8$	$6784,0 \pm 358,5$	4.000 a 10.000
Linfócitos %	$38,7 \pm 1,6$	$34,8 \pm 1,8^*$	22 - 40
Plaquetas ( $10^3/\text{mL}$ )	$261,3 \pm 14,0$	$266,9 \pm 12,4$	130 - 370
Glicemia (mg/dL)	$78,6 \pm 1,8$	$74,9 \pm 2,4$	70 a 100
Uréia (mg/dL)	$23,9 \pm 1,1$	$24,5 \pm 1,3$	10 a 50
Creatinina (mg/dL)	$0,72 \pm 0,03$	$0,74 \pm 0,02$	0,50 a 1,10
Colesterol total (mg/dL)	$181,8 \pm 8,3$	$186,8 \pm 6,3$	< 200
HDL (mg/dL)	$57,4 \pm 2,7$	$56,1 \pm 2,4$	> 40
Triglicerídeos (mg/dL)	$85,1 \pm 5,4$	$80,2 \pm 4,0$	< 160
AST (u/L)	$21,8 \pm 1,6$	$21,3 \pm 1,4$	Até 42
ALT (u/L)	$20,1 \pm 1,7$	$17,2 \pm 1,6$	Até 41
Beta HCG	100% negativos	100% negativos	negativo

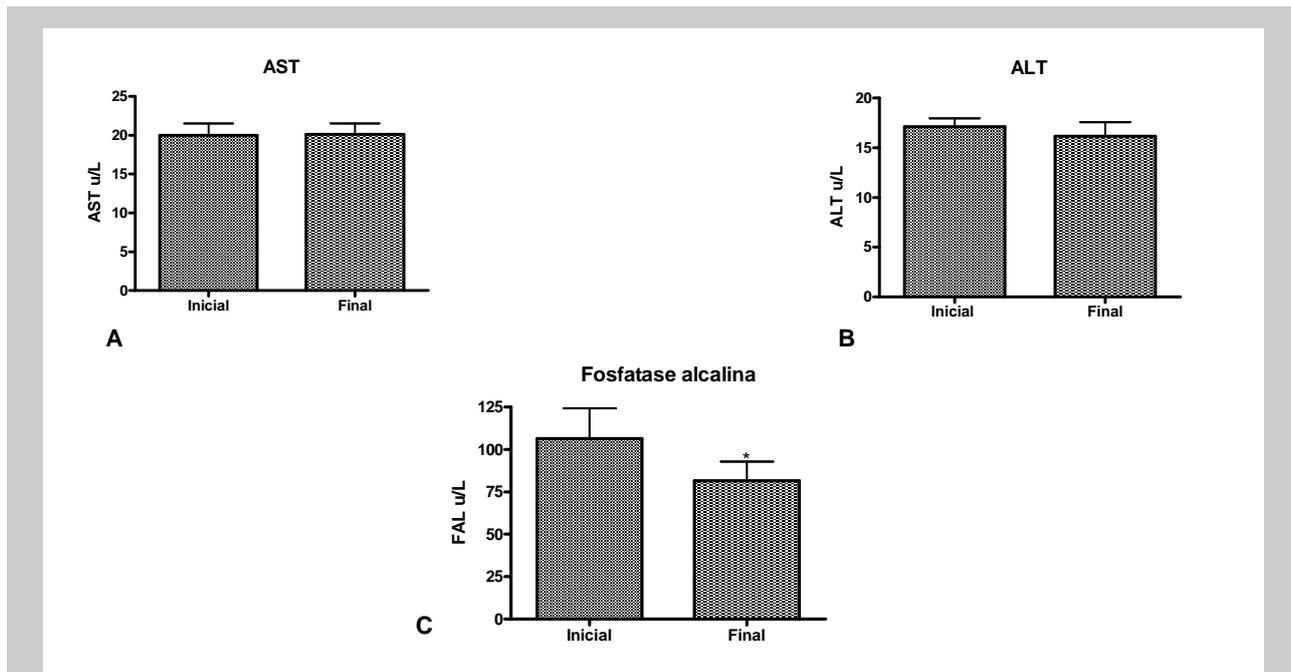
Os valores representam média  $\pm$  e.p.m. (n=22); \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  (Teste t-Student).



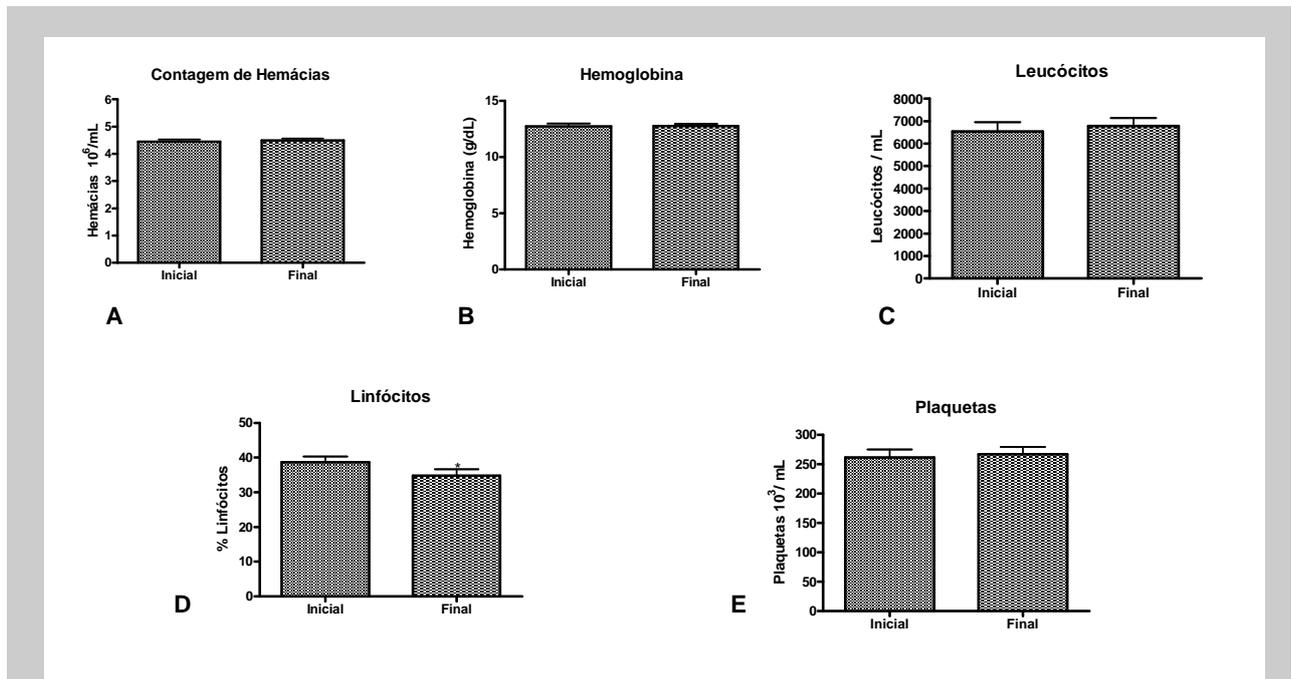
**Figura 1.** Análise da função hematológica (média  $\pm$  DP) no início e no final do tratamento em voluntários saudáveis do sexo masculino ( $p < 0,05$ ).



**Figura 2.** Análise das funções renal e metabólica (média  $\pm$  DP) no início e no final do tratamento em voluntários saudáveis do sexo masculino ( $p < 0,05$ ).



**Figura 3.** Análise da função hepática (média ± DP) no início e no final do tratamento em voluntários saudáveis do sexo masculino ( $p < 0,05$ ).



**Figura 4.** Análise da função hematológica (média ± DP) no início e no final do tratamento em voluntários saudáveis do sexo feminino ( $p < 0,05$ ).

## DISCUSSÃO

A fitoterapia tem crescido de importância nos últimos anos, porém são necessárias, para o seu uso seguro, pesquisas científicas que avaliem seus riscos e benefícios. E desta forma torna-se num recurso terapêutico seguro, eficaz e de baixo custo. Os estudos pré-clínicos e clínicos de fase I e II podem avaliar a toxicidade, a eficácia e segurança de um medicamento, tomando como base os protocolos e resoluções contidas nas leis que regem a pesquisa científica (196/96 do 251/97 (Conselho Nacional de Saúde) avaliação de segurança do uso em pacientes sadios) e de acordo com a Declaração de Helsink de 1964. Assim é possível validar eticamente os fitoterápicos com benefícios amplos para a população geral e, em especial, para classes sociais menos favorecidas, pois os fitoterápicos constituem, via de regra, medicamentos de baixo custo.

O ensaio farmacológico de fase I investiga a segurança de um medicamento em voluntários sadios. Nesse sentido, este estudo avaliou o uso tópico de gel de *Anacardium occidentale* na face de voluntários sadios. A avaliação da toxicidade se deu através do exame clínico dos pacientes e da realização de exames laboratoriais hematológicos, hepáticos, renais e metabólicos.

Durante a realização do ensaio clínico, não foram observados nenhum evento adverso na pele dos voluntários. E a análise dos exames laboratoriais comparados ao período basal do tratamento (Tabelas e figuras de 1 a 6) não mostrou toxicidade estatisticamente significativa nos diversos órgãos e sistemas avaliados. Alguns

exames apresentaram algumas variações dentro da faixa de normalidade para cada parâmetro e as taxas não sofreram alterações significativas ao longo do tratamento.

Os resultados desse estudo são consistentes com os estudos pré-clínicos realizados com gel obtido da casca de *Anacardium occidentale* Linn. e observados em várias pesquisas (BARBOSA, 1985; BARRET, 1994; MELO, 2002; MELO, 2004; MELO, 2005), as quais demonstraram que este produto possui baixa toxicidade em animais de laboratório.

O estudo clínico-farmacológico de fase I demonstrou a segurança do uso do gel da casca de *Anacardium occidentale* aplicado na face de voluntários sadios. Estudos mais amplos (Fases III e IV) são necessários para confirmar estes achados, com maior número de indivíduos para garantir a ausência de efeitos colaterais, principalmente aqueles de baixa incidência somente observados após utilização de grande número de indivíduos com variações genéticas e ambientais.

## CONCLUSÃO

Conclui-se, portanto, que a administração do gel obtido da casca de *Anacardium occidentale* Linn. na face de voluntários sadios uma vez ao dia, durante 3 semanas não evidenciou sinais de toxicidade nos diversos órgãos e sistemas avaliados de acordo com os exames clínicos e laboratoriais. Esses resultados permitem a realização de novos estudos para realização de sua eficácia terapêutica e indicações clínicas.

## REFERÊNCIAS

- AGRA MF, BARBOSA-FILHO JM. Levantamento da Flora Medicinal da Paraíba e Triagem Fitoquímica, *Rev Bras Farmácia*, 71(3): 72-76, 1999.
- AGRA MF, FRANÇA PF, BARBOSA-FILHO JM. Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast of Brazil, *Rev Bras Farmacogn*, 17(1):114-140, 2007.
- AGUIAR FJC, LINS LJC. Ação hipoglicemiante da entrecasca de *Anacardium occidentale* L., *An. Fac. Med. Univ. Recife*, 18(1):263, 1958.
- AGUIAR FJC, CARDOSO JV, AZOUBEL R. Novas considerações sobre o efeito hipoglicemiante da *Anacardium occidentale* L., *An. Fac. Med. Univ. Recife*, 19(1):353, 1959.
- AKINPELU DA. Antimicrobial activity of *Anacardium occidentale* Bark, *Fitoterapia*, 72(3): 286-287, 2001.
- ALLÉ JL. *O totum em fitoterapia*, São Paulo: Editorial Robe, 1996, 239.
- ARAÚJO CRF, PEREIRA MSV, HIGINO JS, PEREIRA JV, MARTINS AB. Atividade antifúngica in vitro da casca do *Anacardium occidentale* Linn. sobre leveduras do gênero *Candida*, *Arquivos em Odontologia de Belo Horizonte*, 41(3): 193-272, 2005.
- ARAÚJO CRF, PEREIRA MSV, HIGINO JS, PEREIRA JV, MARTINS AB. Concentração mínima bactericida do extrato do cajueiro sobre bactérias do biofilme dental / Bactericidal minimum concentration of extract of popularly known as cajueiro upon bacterias of dental biofilm, *Pesqui. Bras. Odontopediatria clín. Integr.*, 9(2):71-90, 2009.
- ARQUIMEDES FMM, SANTOS EJV, SOUZALFC, PEREIRA MSV, HIGINO JS. Atividade antimicrobiana in vitro do extrato de *Anacardium occidentale* L. sobre espécies de *Streptococcus*, *Rev. bras. Farmacogn*, 16(2):42-51, 2006.
- BALDESSARINI RJ. Fármacos e o Tratamento dos Distúrbios Psiquiátricos, In: GOODMAN, GILMAN A, *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 9. ed, Rio de Janeiro: Editora Mc Graw Hill Interamericana do Brasil, 1996, 314-334.
- BARBOSA-FILHO JM. Contribuição à farmacologia de *Menispermaceae jussieu*, [Tese para concurso de professor titular]. João Pessoa: Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba; 1996.
- BARBOSA-FILHO JM, MEDEIROS KCP, DINIZ MFFM, BATISTA LM, ATHAYDE-FILHO PF, SILVA MS. Natural products inhibitors of the enzyme acetylcholinesterase, *Rev Bras Farmacogn*, 16(4):258-285, 2006.
- BARRET B. Medical Plants of Nicaragua's Atlantic Coast, *Econ Bot*, 50(1): 8-20, 1994.
- CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Resolução 196/96: Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, Brasília/DF, 10 de outubro de 1996.
- CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Resolução 251/97: Normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos, *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, Brasília/DF, 07 de agosto de 1997.
- CORRÊA MP. *Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas*, Rio de Janeiro: IBDF, 1984.
- DEMÉTRIO FN, SANTANA APM, LEITE OI. Estudo de toxicologia clínica de um fitoterápico contendo *Passiflora incarnata* L., *Crataegus oxyacantha* L., *Salix Alba* L. em voluntários saudáveis, *Rev. bras. farmacogn*, 19(1b): 261-268, 2009.
- FALCÃO HS, LIMA IO, SANTOS VL, DANTAS HF, DINIZ MFFM, BARBOSA-FILHO JM. Review of the plants with anti-inflammatory activity studied in Brazil, *Rev Bras Farmacogn*, 15(4):381-391, 2005.
- FRANSWORTH NR, AKELELE O, BINGELAS. Las plantas medicinales em La terapêutica. *Bol of Sanit Panam*, 107(4): 37-43, 1989.
- FRANSWORTH NR, SOEJARTO DD. Potencial consequence of plant extinction in the United States on the current and future availability of prescription drugs, *Econ Bot*, 39(1):231-240, 1985.
- HISLAN E. *Chemistry of vegetable tannins*, London: Academic Press, 1966, 68.
- KAMTCHOUING P, SOKENG DS, MOUNDIPA FP, WATCHO P, JATSA BH, LONTSI D. Protective role of *Anacardium occidentale* extract against streptozotocin-induced in rats, *J Ethnopharmacol*, 62(3):95-99, 1998.
- KUBO I, KINST-HORI I, YOKOKAWA Y. Tyrosinase inhibitors from *Anacardium occidentale* fruits, *J Nat Prod*, 57(1):545-551, 1994.
- MATOS FJA. *Farmácias vivas*, Fortaleza: UFC Edições, 1998, 219.
- MELO AFM. Ensaio toxicológicos pré-clínicos com a casca do caule de *Anacardium occidentale* Linn, [Tese de Doutorado]. João Pessoa: Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba; 2005.
- MELO DINIZ MFF. *Memento Fitoterápico*, João Pessoa: Editora Universitária/ UFPB, 1997, 205.
- MELO DINIZ AFM. Estudo Galênico de forma plástica (gel e creme) do extrato bruto de *Anacardium occidentale* L., [Dissertação de Mestrado]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco; 2002. 103p.
- MELO AFM, MELO DINIZ MFF, SANTOS HB, SILVA MVB, MEDEIROS IA. Ensaio toxicológicos pré-clínicos agudos do extrato bruto da casca do caule de *Anacardium occidentale* L. em Ratos / Acute Pre-clinical Toxicological Assays of the Raw Extract of the Bark of *Anacardium occidentale* L. on Mice, *Rev. bras. ciênc. saúde*, 8(3): 217-222, 2004.
- MORAIS SM, DANTAS JDP, SILVA ARA, MAGALHÃES EF. Plantas medicinais usadas pelos índios Tapebas do Ceará, *Rev Bras Farmacogn*, 15(4):169-177, 2005.
- MOTAM. *O cajueiro nordestino*, 3. ed, Recife: Fundação de Cultura da Cidade do Recife, 1982, 183.
- OLAJIDE OA, ADEROGBA MA, ADEDAPO AD, MAKINDE JM. Effects of *Anacardium occidentale* stem bark extract on in vivo inflammatory models, *J Ethnopharmacol*, 95(1):139-142, 2004.
- OLIVEIRA F, SALTO ML. Alguns vegetais brasileiros empregados no tratamento de diabetes, *Rev Bras Farmacogn*, 2(4): 170-196, 1987/1989.
- SEIDLER EM, KIMBALL AB. Meta-analysis comparing efficacy of benzoyl peroxide, clindamycin, benzoyl peroxide with salicylic acid, and combination benzoyl peroxide/clindamycin in acne, *J Am Acad Dermatol*, 63(1): 52-62, 2010.

34. SILVA JG, SOUZA IA, HIGINO JS, SIQUEIRA JP, PEREIRA JV, PEREIRA MS. Atividade antimicrobiana do extrato de *Anacardium occidentale* Linn. em amostras multiresistentes de *Staphylococcus aureus*, *Ver Brás Farmacogn*, 12(4): 11-20, 2007.
35. SOBRAL JFF. *Acne Vulgar*, João Pessoa: Editora Universitária/UFPB, 1993, 87.
36. SOBRAL JFF, NUNESMAIA HGS, FONSECA ESVB, DAMIÃO RV. Aspectos epidemiológicos e genéticos da acne vulgar em universitários de João Pessoa-PB, *An Bras Dermatol*, 68(4): 225-228, 1993.
37. XAVIER MN. *A fitoterapia no combate às afecções bucais*, João Pessoa: Editora Idéia, 1995, 211.

## CORRESPONDÊNCIA

Jader Freire Sobral Filho  
Av. Eptácio Pessoa 2526, tambauzinho.  
58045000 João Pessoa – Paraíba – Brasil

E-mail  
jaderfreire@uol.com.br