

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Informações Sistematizadas  
da Relação Nacional de

# PLANTAS MEDICINAIS DE INTERESSE AO SUS



*RHAMNUS PURSHIANA DC.*  
*RHAMNACEAE – CÂSCARA-SAGRADA*

Brasília – DF  
2021

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde  
Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos

Informações Sistematizadas  
da Relação Nacional de

# PLANTAS MEDICINAIS DE INTERESSE AO SUS



*RHAMNUS PURSHIANA DC.*  
*RHAMNACEAE – CÁSCARA-SAGRADA*

Brasília – DF  
2021

2021 Ministério da Saúde.



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: [bvsm.saude.gov.br](http://bvsm.saude.gov.br). O conteúdo desta e de outras obras da Editora do Ministério da Saúde pode ser acessado na página: <http://editora.saude.gov.br>.

Tiragem: 1ª edição – 2021 – versão eletrônica

*Elaboração, distribuição e informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação  
e Insumos Estratégicos em Saúde  
Departamento de Assistência Farmacêutica  
e Insumos Estratégicos  
Coordenação-Geral de Assistência  
Farmacêutica Básica  
Esplanada dos Ministérios, bloco  
G, Edifício Sede, sobreloja  
CEP: 70058-900 – Brasília/DF  
Tels.: (61) 3315-7881 / 3315-8816  
Site: [www.saude.gov.br/fitoterapicos](http://www.saude.gov.br/fitoterapicos)  
E-mail: [fitodaf@saude.gov.br](mailto:fitodaf@saude.gov.br)

*Coordenação do trabalho:*

Benilson Beloti Barreto  
Clarissa Giesel Heldwein  
Daniel César Nunes Cardoso  
Katia Regina Torres  
Letícia Mendes Ricardo  
Lucas Junqueira de Freitas Morel

*Elaboração:*

Dâmaris Silveira

*Fotografias da capa:*

Tropicos.org

*Colaboração técnica:*

Fabielle Zorzin  
Rachel Bedatt

*Política e Programa Nacional de Plantas  
Medicinais e Fitoterápicos*

*Equipe Ministério da Saúde:*

Benilson Beloti Barreto  
Daniel César Nunes Cardoso  
Daniella Magalhães de Carrara Grillo  
Ediane de Assis Bastos  
Lucas Junqueira de Freitas Morel  
Sandra de Castro Barros

*Editora responsável:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Secretaria-Executiva  
Subsecretaria de Assuntos Administrativos  
Coordenação-Geral de Documentação e Informação  
Coordenação de Gestão Editorial  
SIA, Trecho 4, lotes 540/610  
CEP: 71200-040 – Brasília/DF  
Tels.: (61) 3315-7790 / 3315-7794  
Site: <http://editora.saude.gov.br>  
E-mail: [editora.ms@saude.gov.br](mailto:editora.ms@saude.gov.br)

*Equipe editorial:*

Normalização: Delano de Aquino Silva  
Revisão: Khamila Silva  
Capa, projeto gráfico e diagramação: Renato Carvalho

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.  
Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos.

Informações Sistematizadas da Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS : *Rhamnus purshiana* DC., *Rhamnaceae* (Cáscara-sagrada) [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília : Ministério da Saúde, 2021.

109 p. : il.

Modo de acesso: World Wide Web: [http://bvsm.saude.gov.br/bvs/publicacoes/informacoes\\_sistematizadas\\_relacao\\_rhamnus\\_purshiana.pdf](http://bvsm.saude.gov.br/bvs/publicacoes/informacoes_sistematizadas_relacao_rhamnus_purshiana.pdf)  
ISBN 978-65-5993-007-4

1. Cáscara-sagrada. 2. Plantas medicinais e fitoterápicos. 3. Sistema Único de Saúde (SUS). I. Título.

CDU 633.88

Catalogação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2020/0039

*Título para indexação:*

Systematized Information on the National List of Medicinal Plants of Interest to SUS: *Rhamnus purshiana* DC., *Rhamnaceae* (Cáscara-sagrada)

# LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> – Aspecto geral da espécie <i>Rhamnus purshiana</i> DC. 1A: planta; 1B: casca do caule; 1C: folhas e flores; 1D: folhas e frutos .....	9
<b>Figura 2</b> – Aspecto geral da droga vegetal (cascas) de <i>Rhamnus purshiana</i> DC. ....	14
<b>Figura 3</b> – Estruturas encontradas no pó da droga vegetal <i>Rhamnus purshiana</i> DC. 1 e 1A: fibras circundadas por prismas de oxalato de cálcio. 2: esclereides, mostrando um fragmento de camada de cristal (cr.) 3: fragmentos de cortiça e córtex em corte seccional, mostrando grupamento de cristais de oxalato de cálcio. 4: prismas e grupos de cristais de oxalato de cálcio. 5: vista superficial de fragmentos de células corticais. 6: fragmento de musgo. 7. parte de um raio medular em corte tangencial longitudinal com parênquima contendo pontuações. 8. floema em corte radial longitudinal mostrando um tubo crivado com placas crivadas (s.p.), parênquima contendo aglomerados de cristais de oxalato de cálcio e raio medular. 9: colênquima do córtex mostrando pontuações (pt.). 10: parênquima contendo grãos de amido. 11: células de floema parenquimatoso, mostrando excrescências na parede. 12: fragmentos de hepáticas .....	16
<b>Figura 4</b> – Principais metabólitos secundários encontrados em <i>Rhamnus purshiana</i> DC. ....	28
<b>Figura 5</b> – Esquema de biossíntese de derivados antracênicos .....	30

# LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características da droga vegetal <i>Rhamnus purshiana</i> presentes no anexo da RDC n.º 10/2010 .....	49
Tabela 2 – Características da droga vegetal <i>Rhamnus purshiana</i> presentes no anexo da IN n.º 2/2014 (Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado)..	58
Tabela 3 – Estudos pré-clínicos, <i>in vitro</i> , de atividade farmacológica da espécie <i>Rhamnus purshiana</i> .....	54
Tabela 4 – Estudos não clínicos, <i>in vivo</i> , de atividade farmacológica da espécie <i>Rhamnus purshiana</i> .....	56
Tabela 5 – Medicamentos fitoterápicos que apresentam em sua formulação ativa derivados da espécie <i>Rhamnus purshiana</i> .....	68
Tabela 6 – Patentes solicitadas para a espécie <i>Rhamnus purshiana</i> no banco de dados EPO .....	71
Tabela 7 – Patentes solicitadas para a espécie <i>Rhamnus purshiana</i> no banco de dados USPTO .....	77
Tabela 8 – Patentes solicitadas para a espécie <i>Rhamnus purshiana</i> no banco de dados WIPO .....	86
Tabela 9 – Patentes solicitadas para a espécie <i>Rhamnus purshiana</i> no banco de dados JPO .....	90
Tabela 10 – Patentes solicitadas para a espécie <i>Rhamnus purshiana</i> no banco de dados Google Patents .....	90

# LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ADME</b>	Absorção, distribuição, metabolismo e excreção
<b>Anvisa</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>ANMAT</b>	<i>Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos e Tecnologías Medicas</i>
<b>BHP</b>	Farmacopeia Homeopática Britânica
<b>Bi</b>	Bismuto
<b>BP</b>	Farmacopeia Britânica
<b>Bq</b>	Becquerel
<b>CCD</b>	Cromatografia de Camada Delgada
<b>Cd</b>	Cádmio
<b>°C</b>	Grau Celsius
<b>CIP</b>	Citocromo P
<b>Clae</b>	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
<b>Clae-DAD</b>	Cromatografia líquida de Alta Eficiência Acoplada a Detector de Arranjo de Diodo
<b>cm</b>	Centímetro
<b>Cs</b>	Césio
<b>col.</b>	Colher
<b>D-NAME</b>	Éster metílico de N <sup>G</sup> -nitro-D-arginina
<b>ed.</b>	Edição
<b>ELSD</b>	Detector de dispersão de luz ( <i>Evaporating Light Scattering Detector</i> )
<b>EM</b>	Espectrometria de massas
<b>EPO</b>	<i>European Patent Office</i>
<b>FAO</b>	<i>Food and Agriculture Organization of the United Nations</i>
<b>FCA</b>	Foco de criptas aberrantes
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>FPS</b>	Fator de Proteção Solar
<b>g</b>	Grama
<b>GRASE</b>	Geralmente reconhecidos como seguros e efetivos
<b>IAEA</b>	Agência Internacional de Energia Atômica
<b>IARC</b>	Agência Internacional para Pesquisa em Câncer
<b>IBHP</b>	Farmacopeia Homeopática Britânica
<b>IN</b>	Instrução Normativa
<b>Inpi</b>	Instituto Nacional da Propriedade Industrial
<b>i.p.</b>	intraperitoneal
<b>JPO</b>	<i>Japanese Patente Office</i>
<b>K</b>	Potássio
<b>kg</b>	Quilograma
<b>kgf</b>	Quilograma-força
<b>L</b>	Litro
<b>L-NAME</b>	Éster metílico de N <sup>G</sup> -Nitro-L-arginina
<b>m</b>	Massa
<b>M</b>	Molar
<b>mg</b>	Miligrama
<b>min</b>	Minuto
<b>µg</b>	Micrograma
<b>mL</b>	Mililitro
<b>mm</b>	Milímetro
<b>nm</b>	Nanômetro
<b>NO</b>	Óxido nitroso
<b>NP/PEG</b>	Natural Products/Polietilenoglicol
<b>ODS</b>	Octadecilsilano
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>OTC</b>	<i>Over-the-counter</i>
<b>p</b>	Peso
<b>Pb</b>	Chumbo
<b>Ph Eur</b>	Farmacopeia Europeia
<b>Po</b>	Polônio
<b>p.o.</b>	<i>Per os</i>
<b>ppm</b>	Partes por milhão
<b>Ra</b>	Rádio
<b>RDC</b>	Resolução da Diretoria Colegiada
<b>Rf</b>	Fator de retenção
<b>rpm</b>	Rotações por minuto
<b>SR</b>	Solução reagente
<b>U</b>	Urânio
<b>UFC</b>	Unidades Formadoras de Colônia
<b>USDA</b>	<i>United States Department of Agriculture</i>
<b>USP</b>	<i>United States Pharmacopeia</i>
<b>USPTO</b>	<i>United States Patent and Trademarks</i>
<b>UV</b>	Ultravioleta
<b>V</b>	Volume
<b>WIPO</b>	<i>World Intellectual Property Organization</i>
<b>xíc.</b>	Xícara

# SUMÁRIO

<b>1 IDENTIFICAÇÃO</b> .....	<b>8</b>
1.1 NOMENCLATURA BOTÂNICA.....	9
1.2 SINONÍMIA BOTÂNICA.....	9
1.3 FAMÍLIA .....	9
1.4 FOTO DA PLANTA .....	9
1.5 NOMENCLATURA POPULAR .....	10
1.6 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA .....	10
1.7 OUTRAS ESPÉCIES CORRELATAS DO GÊNERO, NATIVAS OU EXÓTICAS ADAPTADAS .....	10
<b>2 INFORMAÇÕES BOTÂNICAS</b> .....	<b>12</b>
2.1 PARTE UTILIZADA / ÓRGÃO VEGETAL .....	13
2.2 DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA .....	13
2.3 DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA .....	14
2.4 INFORMAÇÕES SOBRE POSSÍVEIS ESPÉCIES VEGETAIS SIMILARES QUE POSSAM SER UTILIZADAS COMO ADULTERANTES.....	17
<b>3 INFORMAÇÕES DE CONTROLE DA QUALIDADE</b> .....	<b>18</b>
3.1 ESPÉCIE VEGETAL / DROGA VEGETAL.....	19
3.1.1 Caracteres organolépticos.....	19
3.1.2 Requisitos de pureza .....	19
3.1.3 Granulometria .....	22
3.1.4 Prospecção fitoquímica.....	22
3.1.5 Testes físico-químicos .....	23
3.1.6 Testes de identificação.....	23
3.1.7 Testes de quantificação.....	25
3.1.8 Outras informações úteis para o controle de qualidade .....	31
3.2 DERIVADO VEGETAL .....	32
3.2.1 Descrição .....	33
3.2.2 Método de obtenção .....	34
3.2.3 Caracteres organolépticos.....	35
3.2.4 Requisitos de pureza .....	36
3.2.5 Testes físico-químicos .....	37
3.2.6 Prospecção fitoquímica.....	37
3.2.7 Testes de identificação.....	37
3.2.8 Testes de quantificação.....	38
3.3 PRODUTO FINAL .....	39
3.3.1 Forma farmacêutica .....	40
3.3.2 Testes específicos por forma farmacêutica.....	40
3.3.3 Requisitos de pureza .....	41

3.3.4	Resíduos químicos .....	41
3.3.5	Prospecção fitoquímica.....	42
3.3.6	Testes de identificação.....	42
3.3.7	Testes de quantificação.....	43
<b>4</b>	<b>INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA E EFICÁCIA .....</b>	<b>46</b>
4.1	USOS POPULARES / TRADICIONAIS.....	47
4.2	PRESENÇA NA NOTIFICAÇÃO DE DROGAS VEGETAIS .....	48
4.3	PRESENÇA NA LISTA DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS DE REGISTRO SIMPLIFICADO OU NA LISTA DE PRODUTOS TRADICIONAIS FITOTERÁPICOS DE REGISTRO SIMPLIFICADO .....	49
4.4	ESTUDOS NÃO CLÍNICOS .....	50
4.4.1	Estudos toxicológicos.....	50
4.4.2	Estudos farmacológicos .....	52
4.5	ESTUDOS CLÍNICOS .....	60
4.5.1	Fase I.....	60
4.5.2	Fase II.....	60
4.5.3	Fase III.....	60
4.5.4	Fase IV.....	60
4.5.5	Estudos observacionais .....	60
4.6	RESUMO DAS AÇÕES E INDICAÇÕES POR DERIVADO DE DROGA ESTUDADO.....	61
4.6.1	Vias de administração.....	61
4.6.2	Dose diária .....	61
4.6.3	Posologia (dose e intervalo) .....	61
4.6.4	Período de utilização .....	61
4.6.5	Contraindicações .....	62
4.6.6	Grupos de risco .....	62
4.6.7	Precauções de uso .....	62
4.6.8	Efeitos adversos relatados.....	63
4.6.9	Interações medicamentosas.....	64
4.6.10	Informações de superdosagem.....	64
<b>5</b>	<b>INFORMAÇÕES GERAIS .....</b>	<b>66</b>
5.1	FORMAS FARMACÊUTICAS / FORMULAÇÕES DESCRITAS NA LITERATURA .....	67
5.2	PRODUTOS REGISTRADOS NA ANVISA E OUTRAS AGÊNCIAS REGULADORAS.....	67
5.3	EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO .....	69
5.4	ROTULAGEM.....	69
5.5	MONOGRAFIAS EM COMPÊNDIOS OFICIAIS E NÃO OFICIAIS .....	69
5.6	PATENTES SOLICITADAS PARA A ESPÉCIE VEGETAL.....	70
5.7	DIVERSOS .....	90
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>92</b>





**1**

**IDENTIFICAÇÃO**

## ■ 1.1 NOMENCLATURA BOTÂNICA

*Rhamnus purshiana* DC.<sup>1,2</sup>

## ■ 1.2 SINONÍMIA BOTÂNICA

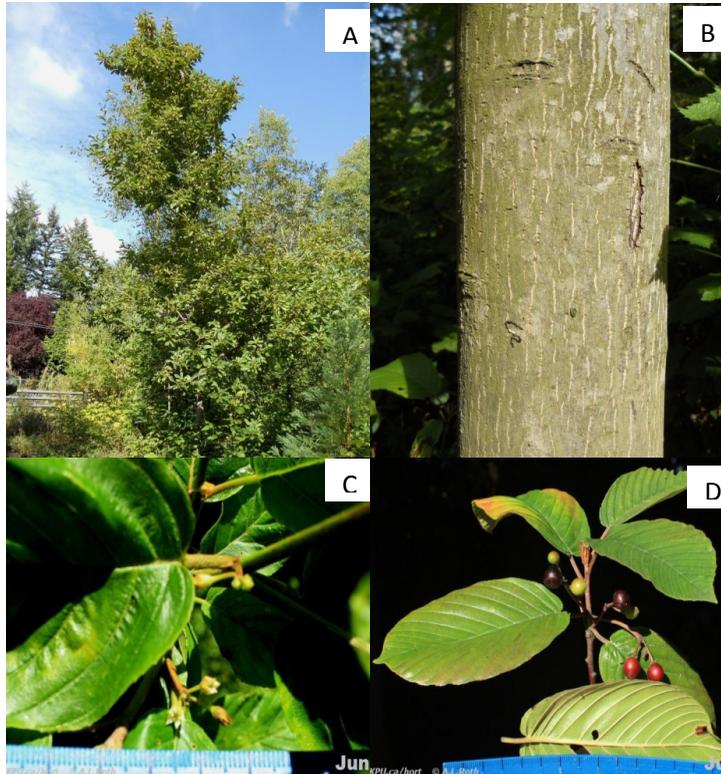
*Frangula purshiana* (DC.) A. Gray.<sup>2,3</sup>

## ■ 1.3 FAMÍLIA

*Rhamnaceae*.<sup>1,2,4</sup>

## ■ 1.4 FOTO DA PLANTA

Figura 1 – Aspecto geral da espécie *Rhamnus purshiana* DC. 1A: planta;  
1B: casca do caule; 1C: folhas e flores; 1D: folhas e frutos<sup>5</sup>



## ■ 1.5 NOMENCLATURA POPULAR

Cáscara-sagrada;<sup>4,6-9</sup> cascara;<sup>10-12</sup> *bulkthorn*;<sup>4</sup> *cascara bulkthorn*;<sup>13</sup> *chittem bark*;<sup>9,14</sup> *sacred bark*;<sup>9,14</sup> *bitter bark*;<sup>14</sup> *bearwood*.<sup>14</sup>

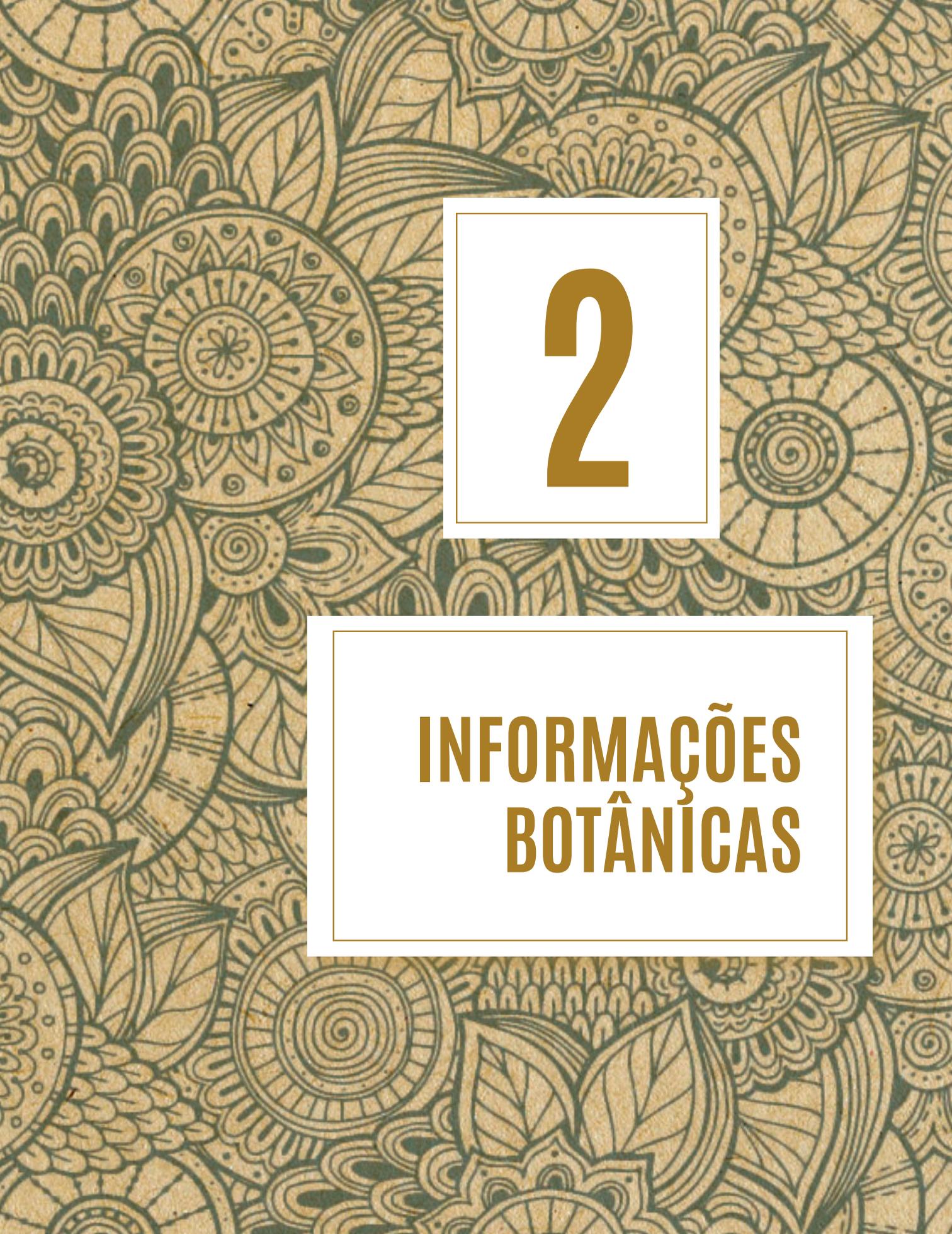
## ■ 1.6 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

O gênero *Rhamnus* compreende mais de 125 espécies,<sup>15</sup> que ocorrem geralmente nas regiões temperadas e subtropicais do hemisfério Norte.<sup>15,16</sup> *Rhamnus purshiana* é originária do sudoeste do Canadá e do noroeste do Pacífico dos Estados Unidos da América.<sup>6,14,17</sup>

## ■ 1.7 OUTRAS ESPÉCIES CORRELATAS DO GÊNERO, NATIVAS OU EXÓTICAS ADAPTADAS

A espécie *Rhamnus frangula* que cresce na região nordeste dos Estados Unidos da América e Europa (exceto a região Mediterrânea e extremo Norte),<sup>17</sup> cujas sinonímias populares são frângula e *alder buckthorn*. Quanto à estrutura, a casca de *R. frangula* é muito semelhante à casca de *R. purshiana*, mas pode ser diferenciada dessa pela ausência de grupos de esclereídes.<sup>14</sup> Outra espécie semelhante é a *R. catharticus* (*commom buckthorn*). Quanto a espécies brasileiras correlatas, não há descrição na literatura.





**2**

**INFORMAÇÕES  
BOTÂNICAS**

A família *Rhamnaceae*, na qual está inserido o gênero *Rhamnus*, compreende, aproximadamente, 52 gêneros abrangendo mais de 900 espécies.<sup>18-20</sup> Linneus em 1873-1974 reconhecia somente três gêneros na família, um dos quais *Rhamnus* (plantas com frutos indeiscentes, mais ou menos druposos).<sup>15</sup> O gênero *Rhamnus* L. contém aproximadamente 200 espécies,<sup>21</sup> sendo seis espécies nativas brasileiras.<sup>22</sup>

A planta ocorre como um arbusto ou uma árvore pequena, com altura entre 4,5 a 10 m, com folhas elípticas, flores esverdeadas e frutos negros. A casca do caule tem coloração marrom-avermelhada.<sup>4</sup>

Devido à rápida destruição de *R. purshiana* silvestre em 1920, o governo dos Estados Unidos da América, por meio do Departamento de Agricultura (USDA), estabeleceu plantações no noroeste do Pacífico e em alguns Estados do Leste. Essas árvores foram exploradas comercialmente nos anos 1940, o que reduziu a ameaça às populações naturais.<sup>23</sup>

## ■ 2.1 PARTE UTILIZADA / ÓRGÃO VEGETAL

Casca do caule e dos ramos.<sup>4,6,10,11,24-30</sup> A única referência à cáscara-sagrada como sendo raiz de *Rhamnus purshiana* DC foi encontrada nos trabalhos de Koyama e colaboradores.<sup>31,32</sup>

## ■ 2.2 DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA

A *Farmacopeia Brasileira* 5ª ed.<sup>33</sup> não contempla a monografia de *R. purshiana*. Contudo, a *Farmacopeia Brasileira* 4ª ed.<sup>1</sup> continha a monografia da Cáscara-sagrada (*Rhamni purshianae cortex*) no fascículo 1 da Parte II.<sup>25</sup>

De acordo com a *Farmacopeia Brasileira* 4ª ed., a droga vegetal é constituída de peças acanaladas ou quase achatadas, de 1-5 mm de espessura, de comprimento e largura variáveis, às vezes partidas em fragmentos pequenos, achatados e quase uniformes. A superfície externa é quase lisa, casca de cor marrom-púrpura escura, com lenticelas esparsas e, eventualmente, coberta com camada branca de líquen, musgo ou hepáticas. A superfície interna varia entre cor amarela a marrom-avermelhada, ou quase negra, com estrias longitudinais e corrugações

<sup>1</sup> Nota dos organizadores: A 4ª e a 5ª edições da *Farmacopeia Brasileira* não são mais vigentes. Em 2019, foi publicada a 6ª edição e o seu volume II contém a monografia de Cáscara-sagrada (*Rhamni purshianae cortex*), com texto semelhante ao da 4ª edição.

transversas, fracas. Fratura breve e granular na parte externa, algo fibroso na parte interna.<sup>25</sup>

Figura 2 – Aspecto geral da droga vegetal (cascas) de *Rhamnus purshiana* DC.<sup>25</sup>



### ■ 2.3 DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA

Segundo a *Farmacopeia Brasileira* 4ª ed.,<sup>11</sup> a casca é constituída de poucas camadas de células prismáticas, achatadas, com paredes finas, contendo massas amorfas marrom-amareladas. O córtex é estreito consistindo de poucas camadas externas de células colenquimáticas e de região parenquimática interna. O córtex, e menos frequentemente, o floema, apresentam grupos irregulares de células pétreas. O floema é largo e composto por faixas tangenciais de tecido, alternado com zonas de parênquima, cada uma contendo um cordão, ou um grupo menor de até 30 fibras de floema. As fibras individuais têm de 8 a 15 mm de largura. Os raios parenquimáticos são multisseriados. Bainhas parenquimáticas circundam grupos de células pétreas e fibras de floema com prismas de oxalato de cálcio em muitas das células. Encontram-se numerosas células de parênquima cortical, contendo agrupamentos de cristais de oxalato de cálcio de 10 a 25 mm, raramente 45 mm, de diâmetro, outras contendo grânulos de amido de cerca de 6 mm de diâmetro e matéria corante amarela, mudando para vermelho-escuro quando tratada com

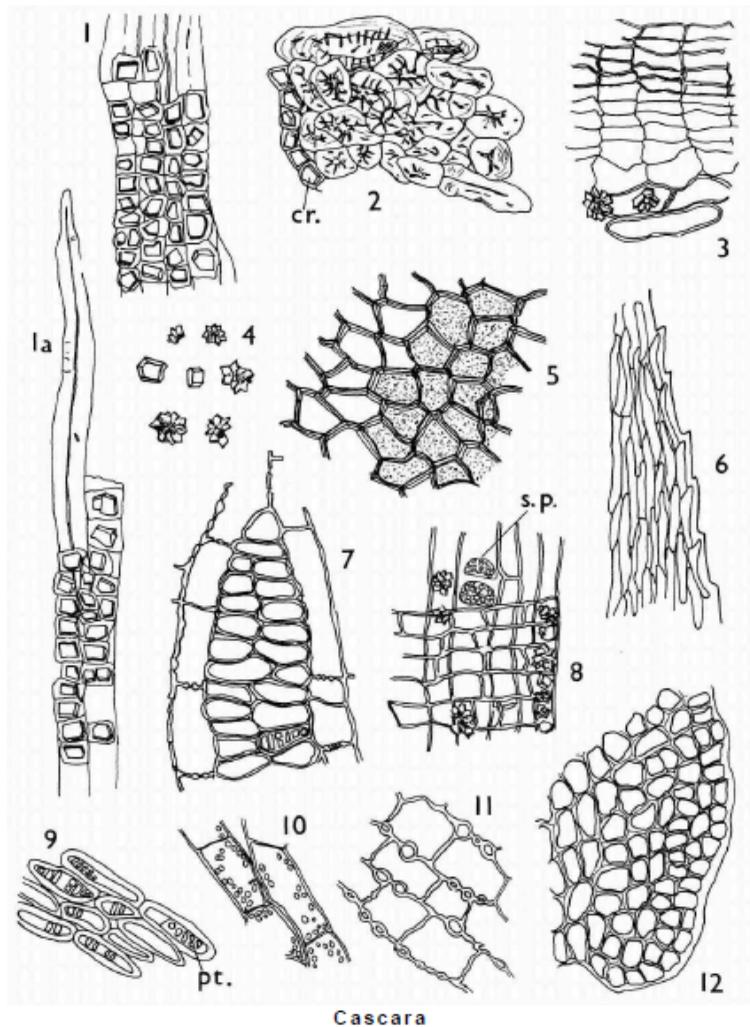
<sup>1</sup> Nota dos organizadores: A *Farmacopeia Brasileira* 4ª edição não é mais vigente. Em 2019, foi publicada a 6ª edição e o seu volume II contém a monografia de cáscara-sagrada (*Rhamni purshianae cortex*), com texto atualizado.

solução de hidróxido de sódio 0,5% (p/v). Sobre a periderme dos ramos jovens ocorre epiderme persistente com tricomas cônicos, na maior parte unicelulares, com até 200 µm de comprimento.<sup>25</sup>

De acordo com a *Farmacopeia Brasileira*, o pó possui coloração amarelada a marrom-avermelhada, com sabor e odor característicos da droga vegetal íntegra. Apresenta numerosos grupos de fibras, cada grupo circundado por uma bainha parenquimática, com prismas de oxalato de cálcio. As fibras individuais são estreitas, com paredes grossas, lignificadas, com poucas pontuações e lúmen pequeno, frequentemente inconspícuo. São encontrados grupos densos de células pétreas, compostos de grandes números de células, cuja estrutura é frequentemente difícil de diferenciar. As células individuais são pequenas, arredondadas ou alongadas. As paredes são espessas e parcialmente atravessadas por numerosas pontuações ramificadas, que se abrem no lúmen, dando um aspecto característico, irregularmente estrelado. Os grupos de células pétreas são circundados por bainha de prismas de oxalato de cálcio. O floema consiste de tubos crivados de paredes finas com placas crivadas nas extremidades e parênquima de paredes espessas. As paredes das células parenquimáticas são irregularmente engrossadas e apresentam intumescimentos característicos. Contêm também agrupamentos de cristais ou, ocasionalmente, prismas de oxalato de cálcio preenchidos com conteúdo marrom-amarelado. Raios parenquimáticos geralmente ocorrem no floema em seção radial ou tangencial, preenchidos com conteúdo marrom-amarelado, podendo ocasionalmente apresentar campos primários de pontuações conspícuas. O parênquima e o colênquima do córtex são compostos de células com conteúdo marrom-amarelado, apresentando, frequentemente, grânulos de amido e agrupamentos de cristais de oxalato de cálcio. O parênquima tem paredes finas e muitas das células do colênquima apresentam grandes pontuações ovais nas paredes tangenciais.<sup>25</sup>

Os fragmentos da casca são compostos células de paredes finas, poligonais em vista frontal e preenchidas com denso conteúdo marrom-avermelhado. Os prismas e aglomerados de cristais de oxalato de cálcio são encontrados tanto dispersos quanto no tecido parenquimático. Os grânulos de amido, esféricos e pequenos estão presentes na maioria das células do parênquima. Ocorrem fragmentos ocasionais de hepáticas, consistindo de células arredondadas dispostas em única camada, com células irregularmente engrossadas e fragmentos de musgo constituídos de pequenas células alongadas de parede estreita, geralmente em uma camada ou, ocasionalmente, em duas ou três.<sup>25</sup>

Figura 3 – Estruturas encontradas no pó da droga vegetal *Rhamnus purshiana* DC. 1 e 1A: fibras circundadas por prismas de oxalato de cálcio. 2: esclereides, mostrando um fragmento de camada de cristal (cr.) 3: fragmentos de cortiça e córtex em corte seccional, mostrando grupamento de cristais de oxalato de cálcio. 4: prismas e grupos de cristais de oxalato de cálcio. 5: vista superficial de fragmentos de células corticais. 6: fragmento de musgo. 7: parte de um raio medular em corte tangencial longitudinal com parênquima contendo pontuações. 8: floema em corte radial longitudinal mostrando um tubo crivado com placas crivadas (s.p.), parênquima contendo aglomerados de cristais de oxalato de cálcio e raio medular. 9: colênquima do córtex mostrando pontuações (pt.). 10: parênquima contendo grãos de amido. 11: células de floema parenquimatoso, mostrando excrescências na parede. 12: fragmentos de hepáticas<sup>28</sup>



## ■ 2.4 INFORMAÇÕES SOBRE POSSÍVEIS ESPÉCIES VEGETAIS SIMILARES QUE POSSAM SER UTILIZADAS COMO ADULTERANTES

No mercado de fitoterápicos, adulterações da matéria-prima vegetal ocorrem, comumente, sob a forma de substituições e falsificações. Frequentemente, espécies diferentes são comercializadas em substituição à espécie farmacopeica, devido à dificuldade de obtenção desta ou, até mesmo, pelo emprego intencional de espécies de valor econômico inferior.

Há poucos relatos de adulteração da droga vegetal *R. purshiana*, com outras espécies. Contudo, como há uma tendência mundial de crescimento no consumo de fitoterápicos, pode haver também um aumento na possibilidade de adulterações e falsificações.

A falsificação de cascas de *R. purshiana* usualmente ocorre com cascas de *R. californica* Resch.<sup>34-36</sup> Contudo, uma análise farmacobotânica permite diferenciar as duas espécies. Uma característica a ser observada é o tamanho dos raios medulares. Em *R. purshiana* consistem em duas camadas de células, enquanto em *R. californica* consistem de três a cinco camadas.<sup>34</sup>

Borri e colaboradores compararam a casca de *R. purshiana* (cáscara-sagrada), *R. frangula* (frângula) e *R. cathartica* (cervina ou cáscara-comum) quanto às características microscópicas, permitindo assim diferenciar as três espécies.<sup>37</sup> Esclereídes são encontradas em *R. purshiana* e estão ausentes em *R. frangula* e *R. cathartica*. Contudo, os demais elementos foram comuns às três espécies. Foi possível observar que as células suberosas são poligonais, quadrangulares e mais curtas em *R. purshiana*, poligonais e irregulares em *R. frangula*; e hexagonais e maiores em *R. cathartica*. As drusas são pequenas em *R. frangula* (cerca de 10 mm, em fileiras paralelas às fibras cristalíferas), de tamanho médio em *R. purshiana* (cerca de 17 mm em fileiras paralelas às fibras cristalíferas) e de dois tamanhos diferentes em *R. cathartica* (de 7-9 mm e 15-19 mm, distribuídos aleatoriamente entre os cristais).<sup>37</sup>



**3**

**INFORMAÇÕES  
DE CONTROLE  
DA QUALIDADE**

## ■ 3.1 ESPÉCIE VEGETAL / DROGA VEGETAL

A droga vegetal é constituída de cascas secas de caule e ramos, contendo no mínimo 8% de heterosídeos hidroxiantracênicos, dos quais, no mínimo 60% consistem em cascarosídeos, calculados como cascarosídeo A. Não deve ser utilizada antes de decorrido um ano de sua coleta, salvo se for submetida a processo de oxidação acelerada por aquecimento a 100-105°C em estufa, por 1 hora.<sup>25</sup>

### 3.1.1 Caracteres organolépticos

Odor característico, levemente aromático. Sabor amargo, nauseante e persistente.<sup>25,27</sup>

### 3.1.2 Requisitos de pureza

#### 3.1.2.1 Perfil de contaminantes comuns

Conforme métodos gerais descritos na *Farmacopeia Brasileira* 5ª ed.,<sup>III</sup> devem ser avaliados os contaminantes macroscópicos. A porcentagem de elementos estranhos não deve ser superior a 2%.<sup>33</sup> Contudo, a monografia de Cáscara-sagrada contida na *Farmacopeia Brasileira* 4ª ed.,<sup>IV</sup> e a publicada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) preconizam que a porcentagem de elementos estranhos não deve ser superior a 1%.<sup>25,27</sup>

O procedimento consta da separação manual de materiais estranhos à droga vegetal, inicialmente a olho nu e, em seguida, com auxílio de lentes de aumento, a partir de uma quantidade específica da amostra. Para finalizar, deve-se pesar o material separado, e determinar sua porcentagem com base no peso da amostra submetida ao ensaio.<sup>33</sup>

#### 3.1.2.2 Microbiológico

Os métodos utilizados no controle microbiológico são aqueles presentes nas metodologias gerais da *Farmacopeia Brasileira*.<sup>33</sup>

Drogas vegetais utilizadas como matéria-prima de formulações magistrais em farmácias de Toledo, Paraná, foram avaliadas quanto à contaminação microbiana. Os resultados mostraram que das nove amostras de *R. purshiana*, três apresentaram contagem de unidades formadoras de colônia (UFC) superior àquela recomendada pela OMS.<sup>38</sup> Por outro lado, a avaliação de extrato seco de *R. purshiana* adquirido na região central do Estado do Rio Grande do Sul mostrou ausência de

<sup>III</sup> Nota dos organizadores: A 4ª e a 5ª edições da Farmacopeia Brasileira não são mais vigentes. Em 2019, foi publicada a 6ª edição e o seu volume II contém a monografia de cáscara-sagrada (*Rhamni purshianae cortex*), com texto semelhante ao da 4ª edição. Ou seja, a porcentagem de elementos estranhos não deve ser superior a 1%.

<sup>IV</sup> Idem.

contaminação por *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* sp., *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*.<sup>39</sup>

A partir da publicação da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n.º 26/2014, é necessária a avaliação da presença de micotoxinas.<sup>40</sup> Esse teste não precisa ser realizado em todas as matérias-primas, apenas naquelas que possuem histórico de contaminação por essas substâncias e também naquelas que possuem referências em monografias oficiais e literatura científica.<sup>33</sup>

Contudo, em um estudo que avaliou a susceptibilidade de *R. purshiana* à contaminação por aflatoxinas, mostrou que essa micotoxina foi detectada em duas das nove amostras da droga vegetal analisadas.<sup>41,42</sup> Dessa forma, parece que *R. purshiana* é um bom substrato para a contaminação fúngica com consequente produção de aflatoxinas e, assim, testes de detecção de micotoxinas devem ser utilizados.<sup>43</sup>

Por outro lado, em outro estudo que avaliou drogas vegetais comercializadas no Brasil, a aflatoxina B1 não foi detectada nas amostras de *R. purshiana*.<sup>44</sup> Da mesma forma, Rizzo e colaboradores, quando avaliaram drogas vegetais quanto à contaminação por espécies de *Aspergillus*, *Fusarium* e *Penicillium*, bem como quanto à presença de aflatoxinas, zearelenona, ocratoxinas, fumosininas e tricotecenos, não encontraram contaminação em *R. purshiana*.<sup>45</sup>

O procedimento recomendado pela OMS (e também por Rizzo e colaboradores, com pequena modificação) permite detectar aflatoxinas B1, B2, G1 e G2, por meio de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (Clae), utilizando fase móvel constituída de mistura de acetonitrila: metanol: água (1:3:6), coluna de octadecilsilano (ODS) e detecção por fluorescência. A detecção das aflatoxinas e derivados deve ser realizada nos comprimentos de onda 365 e 450 nm, respectivamente.<sup>41,46</sup>

Rizzo e colaboradores também propuseram ainda a detecção de aflatoxinas por Cromatografia em Camada Delgada (CCD) de sílica-gel, utilizando como eluente mistura de clorofórmio:acetona (9:1) e visualização sob luz ultravioleta (UV) a 360 nm.<sup>41</sup>

### 3.1.2.3 Teor de umidade

De acordo com a *Farmacopeia Brasileira* 4ª ed, o limite máximo de umidade para *R. purshiana* não pode ultrapassar 12%,<sup>25</sup> enquanto a OMS preconiza o limite máximo de 10%.<sup>27</sup> A *Farmacopeia Brasileira* 5ª ed.<sup>v</sup> preconiza três métodos para a determinação de água em drogas vegetais. O mais simples e rápido de ser executado é o método gravimétrico (perda por dessecação), porém, não é aplicável

<sup>v</sup> A Farmacopeia Brasileira 5ª edição não está mais vigente. Em 2019, foi publicada a 6ª edição e o seu volume I contém os Métodos Gerais de Farmacognosia, com texto atualizado.

quando a droga contém substâncias voláteis. O método azeotrópico (destilação com tolueno) e o volumétrico (Karl Fischer) também podem ser empregados para a determinação de teor de água, porém, compreendem técnicas mais complexas e necessitam de equipamentos especiais.<sup>33</sup>

#### 3.1.2.4 Metal pesado

A detecção de metais pesados em drogas vegetais deve ser realizada conforme os métodos gerais descritos na *Farmacopeia Brasileira* 5ª ed.<sup>VI,VII</sup><sup>33</sup> A OMS recomenda que o limite máximo para detecção de chumbo seja de 10 mg/kg (10 ppm), enquanto o de cádmio não deva ultrapassar 0,3 mg/kg (0,3 ppm) em todas as espécies vegetais medicinais. No Canadá e na China, os limites de detecção para metais pesados não devem ultrapassar 10 e 20 ppm, respectivamente<sup>47</sup>

Um estudo levou ao desenvolvimento de um método simples de redissolução anódica de pulso diferencial para a determinação simultânea de cádmio (Cd) e chumbo (Pb), utilizando um eletrodo de mercúrio. A preparação da amostra foi um importante passo a ser considerado e, a incineração utilizada no estudo mostrou-se adequada na etapa anterior à realização do teste. A determinação limite do método foi de 0,12 e 0,010 mg/kg (0,12 e 0,010 ppm) para chumbo e cádmio, respectivamente. O método foi aplicado para a quantificação desses metais em amostras de várias espécies vegetais e mostrou ser útil no controle de contaminantes em plantas medicinais.<sup>48</sup>

Santos e colaboradores propuseram um método utilizando voltametria catódica adsorptiva de redissolução para a detecção de alumínio em drogas vegetais. Por esse método, detectaram 309 mg/g de alumínio em *R. purshiana*.<sup>49</sup>

Caldas e Machado avaliaram mercúrio, chumbo e cádmio em drogas vegetais comercializadas no Brasil, incluindo amostras de cáscara-sagrada, por espectrometria de absorção atômica.<sup>50</sup> Os metais foram quantificados em comparação com curvas padrão. Os limites de quantificação foram 0,01 µg/g (mercúrio), 2 µg/g (chumbo) e 0,2 µg/g (cádmio). Por esse método, mercúrio foi detectado em três das 14 amostras de cáscara-sagrada analisadas, enquanto chumbo foi detectado em dois das amostras.<sup>50</sup>

Outro estudo mostrou a utilização da espectrometria de fluorescência de raios X polarizado para detecção de elementos essenciais e não essenciais em drogas vegetais. Por esse método, rubídio, estrôncio, estanho e chumbo foram detectados em *R. purshiana*.<sup>51</sup>

<sup>VI</sup> A Farmacopeia Brasileira 5ª edição não está mais vigente. Em 2019, foi publicada a 6ª edição e o seu volume I contém os Métodos Gerais de Farmacognosia, com texto atualizado.

<sup>VII</sup> Nota dos organizadores: A Farmacopeia Brasileira 5ª edição não é mais vigente. Em 2019, foi publicada a 6ª edição e o seu volume II contém a monografia de cáscara-sagrada (*Rhamni purshianae cortex*), com texto atualizado.

### 3.1.2.5 Resíduos químicos

Não há metodologia descrita ou limite máximo na monografia de *R. purshiana* contida na *Farmacopeia Brasileira* 4ª ed.<sup>viii</sup> Na monografia da OMS, contudo, há a recomendação do limite máximo equivalente a 0,05 mg/kg para os praguicidas aldrin ou dieldrin.<sup>27</sup>

Não foram encontradas informações sobre a existência de um protocolo específico para detecção de pesticidas em plantas medicinais. Conforme disposto no Guia da OMS, os limites de quantidade máxima de resíduos químicos permitida são individualizados e podem ser obtidos de pesquisas relacionadas a alimentos.<sup>47</sup>

### 3.1.2.6 Cinzas

O teste deve ser realizado conforme a descrição contida na *Farmacopeia Brasileira* 5ª ed.,<sup>ix</sup> métodos gerais.<sup>33</sup> De acordo com a monografia contida na *Farmacopeia Brasileira* 4ª ed.,<sup>x</sup> o limite de cinzas totais para *R. purshiana* é equivalente a 6% e o máximo permitido para cinzas insolúveis em ácido é 2%.<sup>25</sup> O limite para cinzas totais difere ligeiramente do preconizado na monografia de *R. purshiana* publicada pela OMS, na qual o limite é 7%.<sup>27</sup> Na monografia da OMS não há limite definido para cinzas insolúveis em ácido.

Westman e Rowat encontram 0,0137-0,0223% em cinzas de *R. purshiana*.<sup>52</sup>

## 3.1.3 Granulometria

O teste deve ser realizado conforme a descrição contida na *Farmacopeia Brasileira* 5ª ed.,<sup>xi</sup> métodos gerais.<sup>33</sup> Informações específicas sobre limites farmacopeicos para a espécie não foram encontradas na literatura pesquisada. Não há metodologia descrita na monografia de *R. purshiana*. A única referência à granulometria do pó encontra-se no método de identificação por CCD, na qual o pó da droga vegetal é descrito como 180 µm.<sup>25</sup>

## 3.1.4 Prospecção fitoquímica

A espécie tem sido extensivamente estudada quanto à composição química e é rica em compostos antracênicos na forma de O- e C-glicosídeos,<sup>4,53</sup> além de ácidos graxos de cadeia longa e compostos fenólicos diversos.<sup>26</sup> Nas cascas frescas são encontradas antronas e nas cascas secas, antraquinonas.<sup>54</sup> Das folhas foram isolados ácidos tartárico, cítrico e málico.<sup>55</sup>

<sup>viii</sup> Nota dos organizadores: A *Farmacopeia Brasileira* 4ª edição não é mais vigente. Em 2019, foi publicada a 6ª edição e o seu volume II contém a monografia de cáscara-sagrada (*Rhamni purshianae cortex*), com texto atualizado.

<sup>ix</sup> A *Farmacopeia Brasileira* 5ª edição não está mais vigente. Em 2019, foi publicada a 6ª edição e o seu volume I contém os Métodos Gerais de Farmacognosia, com texto atualizado.

<sup>x</sup> Nota dos organizadores: A 4ª e 5ª edições da *Farmacopeia Brasileira* não são mais vigentes. Em 2019, foi publicada a 6ª edição e o seu volume II contém a monografia de cáscara-sagrada (*Rhamni purshianae cortex*), com texto atualizado. O limite máximo para cinzas totais é 7,0%.

<sup>xi</sup> A *Farmacopeia Brasileira* 5ª edição não está mais vigente. Em 2019, foi publicada a 6ª edição e o seu volume I contém os Métodos Gerais de Farmacognosia, com texto atualizado.

Signoretti e colaboradores citaram um método para Clae-DAD, útil para separação e identificação dos principais componentes de *R. purshiana* (cascarosídeo), utilizando coluna ODS, e um gradiente em cinco etapas utilizando etanol, água (pH 3,2, por adição de ácido fosfórico, acetonitrila e metanol).<sup>11</sup>

### 3.1.5 Testes físico-químicos

Informação específica não encontrada na literatura pesquisada. Os testes devem ser realizados conforme descrições contidas na *Farmacopeia Brasileira*, em seus métodos gerais.<sup>33</sup>

### 3.1.6 Testes de identificação

A *Farmacopeia Brasileira* descreve vários métodos que podem ser utilizados para identificação de espécies e de substâncias, por exemplo, cromatografia em papel e cromatografia em coluna.<sup>33</sup> A *Farmacopeia Brasileira* 4ª ed.,<sup>XII</sup> preconizava quatro testes de identificação para *R. purshiana*,<sup>25</sup> semelhantes aos métodos contidos na monografia de *R. purshiana* da *Farmacopeia dos Estados Unidos da América* 29ª ed.,<sup>56</sup> a saber:

- a) Umedecer um corte transversal da casca com uma solução de hidróxido de amônio 6 M. O teste é positivo quando há desenvolvimento de coloração avermelhada.<sup>25</sup>
- b) A 1 g da droga vegetal pulverizada, adicionar 10 mL de água em ebulição e manter sob agitação por 5 min. Após o resfriamento, filtrar e diluir o filtrado com 10 mL de água, e adicionar 10 mL de hidróxido de amônio 6 M. O teste é positivo quando há desenvolvimento de coloração alaranjada.<sup>25</sup> Adicionar 100 mg de cáscara-sagrada pulverizada a 10 mL de água quente. Misturar ocasionalmente até resfriamento. Filtrar, completar o volume para 10 mL, com água e adicionar 10 mL de hidróxido de amônio 6 M. O teste é positivo quando há desenvolvimento de coloração alaranjada, que passa a vermelha ou marrom-avermelhando quando adicionado de hidróxido de amônio 6 M.<sup>56</sup>
- c) Aquecer 1 g da droga vegetal pulverizada com 50 mL de água em banho-maria, por 15 min. Resfriar e filtrar. Tomar 10 mL do filtrado, adicionar 20 mL de solução de ácido clorídrico 7 M e aquecer em banho-maria por 15 min. Resfriar, transferir para um funil de separação e extrair com 20 mL de éter etílico. Reservar a fase aquosa. Agitar a fase orgânica com 10 mL de hidróxido de amônio 2 M. Há o desenvolvimento de cor vermelha-púrpura, positivo para O-heterosídeos hidroxiantracênicos. À fase aquosa, adicionar

<sup>XII</sup> Nota dos organizadores: A *Farmacopeia Brasileira* 4ª edição não é mais vigente. Em 2019, foi publicada a 6ª edição e o seu volume II contém a monografia de cáscara-sagrada (*Rhamni purshianae cortex*), com texto atualizado.

5 g de cloreto férrico e aquecer em banho-maria por 30 min. Resfriar, transferir para funil de separação e extrair com 15 mL de clorofórmio. Lavar a fase clorofórmica com 10 mL de água e agitar a fase orgânica com 5 mL de hidróxido de amônio 2 M. Há o desenvolvimento de cor avermelhada, indicando a presença de C-heterosídeos hidróxiantracênicos.<sup>25</sup>

- d) Aquecer 0,5 g da droga vegetal pulverizada (180 µm) com 50 mL de etanol por 30 min. Filtrar e evaporar até *secura*. Dissolver o resíduo em 2 mL de etanol. Utilizar essa solução para análise por CCD em sílica-gel GF254, com espessura de 250 µm e mistura acetato de etila: metanol: água (100:17:13) como fase móvel, em comparação com padrão de aloína (solução de 20 mg de aloína em etanol 70%). Utilizar como revelador uma solução recentemente preparada de p-nitrosodimetilanilina 0,1% em piridina. Não deve aparecer banda de cor castanha-azulada (antronas). Em seguida, nebulizar com solução hidroalcoólica (50%) de hidróxido de potássio 5%. Aquecer a 100-105°C por 15 min. Há formação de banda de coloração castanha-avermelhada em *R<sub>f</sub>* aproximadamente 0,5, correspondente à aloína, que aparece sob luz UV (365 nm) como fluorescência intensa de cor amarela-amarronzada. Outras bandas aparecem com a mesma cor de fluorescência, correspondentes a cascarosídeos e outras antraquinonas livres. O cromatograma não deve apresentar bandas de fluorescência azul com *R<sub>f</sub>* na faixa de 0,35-0,75 correspondentes a naftalenos e derivados ou vermelho-alaranjadas em *R<sub>f</sub>* próximo à aloína e cascarosídeos, indicativo de contaminação com *R. frangula*.<sup>25</sup>

Macerar 100 mg de cáscara-sagrada pulverizada com 1 mL de etanol e adicionar 10 mL de água. Aquecer a mistura à ebulição, esfriar, filtrar e particionar o filtrado com 10 mL de éter etílico: a fração etérea apresentará cor amarela-esverdeada. Particionar a fração etérea com 3 mL de solução de hidróxido de amônio 6 M e diluir a fração aquosa com 20 mL de água. Haverá a formação de cor alaranjada característica.

Informações encontradas na literatura pesquisada reforçam o que é preconizado pela Farmacopeia.<sup>57</sup> Entretanto, outros estudos utilizaram Clae com detector de varredura de diodo (DAD)<sup>58,59</sup> ou por dispersão de luz (ELSD)<sup>59</sup> a fim de avaliar o perfil cromatográfico das amostras.

### 3.1.7 Testes de quantificação

De acordo com a monografia farmacopeica,<sup>25</sup> a análise é realizada por método espectrofotométrico. A preparação da amostra permite quantificar cascarosídeos e heterosídeos não cascarosídeos (aloína). A *Farmacopeia dos Estados Unidos da América* (USP), 29ª ed. apresentava um método semelhante àquele da *Farmacopeia Brasileira* 4ª ed.,<sup>xiii</sup> de forma mais simplificada e utilizando solventes menos tóxicos e menos prejudiciais ao meio ambiente.<sup>56</sup>

Ao proceder ao ensaio, todas as extrações líquido-líquido devem ser processadas com agitação vigorosa e todas as fases devem estar completamente separadas antes da transferência. Limites de agliconas na fase aquosa em valores menores que 2,7 na relação da absorbância da solução final, entre 515 nm e 440 nm podem levar a resultados falsos. Utilizar solução de hidróxido de sódio 1 M preparada sem adição de íons de bário. A solução de cloreto férrico deverá ser preparada pela dissolução de 100 g de cloreto férrico em 100 mL de água.

Adicionar cerca de 1,0 g, exatamente pesado, de cáscara-sagrada pulverizada à 70 mL de água em ebulição, mantendo o aquecimento por alguns minutos, sob agitação. Deixar arrefecer e transferir, com auxílio de água, para balão volumétrico de 100 mL. Completar o volume, agitar e filtrar. Pipetar 10 mL do filtrado e transferir para um funil de separação (I) contendo 5 mL de água e 2 gotas de ácido clorídrico 1 M. Extrair com 40 mL de diclorometano e transferir a fase orgânica para um outro funil de separação (II). Adicionar ao segundo funil (II), contendo a fase orgânica, 10 mL de água, agitar e após a separação das fases, descartar a fase inferior (orgânica). Transferir a fase aquosa para o funil de separação (I) e extrair as fases aquosas combinadas com porções de 30 mL de acetato de etila límpido, recentemente saturado com água. Agitar, separar e adicionar 5 mL de água à fração orgânica. Agitar, aguardar a separação das fases e descartar a fase orgânica. Transferir a fase aquosa para um balão de 50 mL, completar o volume com água e homogeneizar.

- a) Teste para cascarosídeos: pipetar 15 mL dessa solução para um recipiente contendo 2 mL de solução de cloreto férrico e 12 mL de ácido clorídrico. Aquecer sob refluxo por 3 horas. Esfriar, lavar o condensador e transferir para um funil de separação com o auxílio de 4 mL de hidróxido de sódio 1M e 5 porções de 6 mL de água. Extrair com 20 mL de diclorometano e transferir a fase inferior para outro funil de separação. Repetir a extração três vezes com 20 mL de diclorometano. Lavar a fase orgânica combinada

<sup>xiii</sup> Nota dos organizadores: A Farmacopeia Brasileira 4ª edição não é mais vigente. Em 2019, foi publicada a 6ª edição e o seu volume II contém a monografia de cáscara-sagrada (*Rhamni purshianae cortex*), com texto atualizado.

com 10 mL de água, agitando por 2 min, e descartar a fase aquosa. Repetir. Transferir a fase orgânica para um balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com diclorometano e agitar. Evaporar até à secura 20 mL dessa solução, em banho-maria, e dissolver o resíduo em 10 mL de solução metanólica de acetato de magnésio 0,5%. Determinar a absorvância, utilizando metanol como referência, em cubeta de 1 cm, no comprimento de onda de 515 nm. Calcular a quantidade, em mg, de cascarosídeos utilizando a fórmula:

$$\text{Cascarosídeos (mg)} = 103,5 \times A$$

Onde: A é a absorvância da solução.

- b) Teste para derivados hidroxiantracênicos totais: pipetar 10 mL da solução para um funil de separação contendo 5 mL de água e 2 gotas de ácido clorídrico 1 M. Extrair com 40 mL de diclorometano e transferir a fase orgânica para um outro funil de separação. Adicionar 10 mL à fração orgânica e agitar. Após a separação das fases, descartar a fase inferior e transferir a fase aquosa para o primeiro funil de separação. Extrair as fases aquosas combinadas com 40 mL de diclorometano e transferir a fase inferior para o segundo funil de separação. Adicionar 10 mL de água e agitar. Após a separação, descartar a fase inferior. Transferir quantitativamente a fase aquosa para um balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com água e agitar. Proceder como indicado no Teste para cascarosídeos, exceto pela quantidade evaporada da solução diclorometanólica (evaporar 15 mL em vez de 20 mL). Calcular a quantidade, em mg, de hidroxiantracênicos totais por meio da fórmula

$$\text{Hidroxiantracênicos totais (mg)} = 138 \times A$$

Onde: A é a absorvância da solução.

### 3.1.7.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não

Entre os componentes de *R. purshiana* podem ser encontrados compostos antracênicos na forma de O- e C-glicosídeos,<sup>4, 53</sup> além de ácidos graxos de cadeia longa, compostos fenólicos diversos.<sup>26</sup> As cascas contêm cerca de 6% a 9% de derivados antracênicos, dos quais 80-90% são C-glicosídeos de antronas. Os constituintes majoritários são cascarosídeos A (**1**), B (**2**), C (**3**), D (**4**),<sup>54,60</sup> E (**5**), F (**6**)<sup>61</sup> que contêm tanto C- quanto O-glicosídeos; crisaloína (**7**), aloínas A (**8**) e B (**9**);<sup>62</sup> rheinosídeos A-D (**10-13**);<sup>62</sup> glicosídeos de fisciona (**14**), crisofanol (**15**) e aloe-emodina (**16**),<sup>63</sup> bem como emodina (**17**)<sup>64-66</sup> e frangulina (**18**).<sup>67</sup> Podem ser encontrados ainda glicosídeos de ficionantrona (**19**) crisofanolantrona (**20**) e

emodinantrona (**21**).<sup>68</sup> Crisofanol-8-O-glicosídeo e aloe-emodina-8-O-glicosídeo estão entre os compostos mais abundantes (10-20%).<sup>4</sup> Diantronas também estão presentes, tais como palmidinas A-C (**22-24**),<sup>69,70</sup> emodina-diantrona (**25**), aloe-emodina-diantrona (**26**).<sup>70</sup>

Quanto aos ácidos graxos, as cascas contêm ácidos palmítico e esteárico.<sup>64</sup> Contém ainda purshianina (**27**).<sup>64</sup>

O efeito laxante induzido por compostos antracênicos, componentes majoritários e responsáveis pela atividade de *R. purshiana*, é devido a dois mecanismos independentes: mudança na mobilidade do cólon levando a um trânsito intestinal acelerado; e alterações na absorção e secreção no cólon, resultando em uma acumulação de fluido. Ambos os mecanismos dependem de interações com o epitélio do cólon.<sup>71</sup>

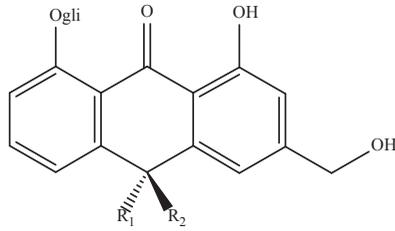
A mudança na mobilidade intestinal é causada indiretamente por dano epitelial. A alteração na integridade da mucosa aciona a liberação de citocinas, que ativam células imunes, tais como monócitos, linfócitos e mastócitos, para a liberação de histamina e serotonina. Histamina promove uma resposta contrátil da musculatura do cólon e em pacientes com concentrações elevadas de serotonina devido à síndrome carcinoide, o trânsito colônico é acelerado. Além disso, tanto histamina quanto serotonina atuam na biossíntese de prostaglandina E2, que por sua vez, também acelera o trânsito do intestino grosso, sem afetar o trânsito no íleo.<sup>72</sup>

O efeito dos compostos antracênicos na secreção e na absorção é principalmente devido à interação direta entre o laxante e as células epiteliais. Os compostos antracênicos desacoplam a fosforilação oxidativa mitocondrial, resultando na redução da produção de ATP. A baixa concentração de ATP intracelular combinada com a inibição direta do sistema Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPase na membrana basolateral da célula leva à inativação do gradiente iônico da membrana das células epiteliais, o que impede a absorção de sódio e de água do lúmen do intestino para a circulação.<sup>73</sup>

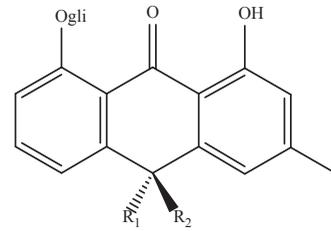
É de fundamental importância o conhecimento sobre quais fatores podem influenciar a composição química da espécie vegetal. A produção e, conseqüentemente, a proporção dos metabólitos secundários podem variar com alterações sazonais e circadianas, além de dependerem também da idade e do desenvolvimento da planta.<sup>74</sup> Por exemplo, o conteúdo de C-glicosídeos, O-glicosídeos e antraquinonas livres nos brotos e folhas de *R. purshiana* variam marcadamente durante o ano.<sup>75</sup>

Figura 4 – Principais metabólitos secundários encontrados em *Rhamnus purshiana* DC<sup>26</sup>

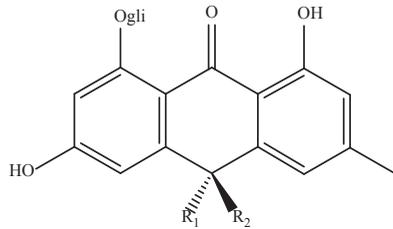
gli = glicose; rham= rhamnose; OMe = metoxila; Me= metila



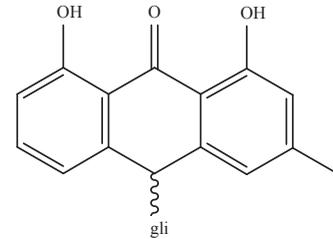
	R1	R2
1 cascarosídeo A	H	gli (10S)
2 cascarosídeo B	gli	H (10R)



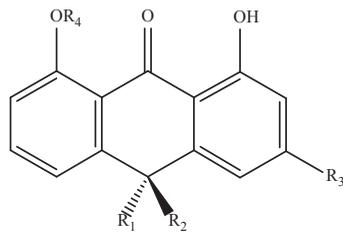
	R1	R2
3 cascarosídeo C	H	gli (10S)
4 cascarosídeo D	gli	H (10R)



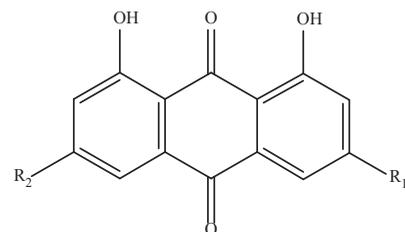
	R1	R2
5 cascarosídeo E	H	gli
6 cascarosídeo F	gli	H



7 crisaloína (desoxibarbaloina)

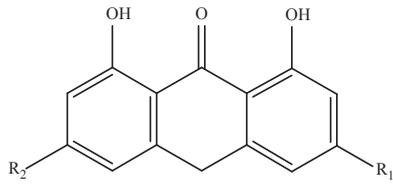


	R1	R2	R3	R4
8 aloína A	H	gli	CH <sub>2</sub> OH	H
9 aloína B	gli	H	CH <sub>2</sub> OH	H
10 rheinosídeo B	OH	gli	CO <sub>2</sub> H	gli
11 rheinosídeo A	gli	OH	CO <sub>2</sub> H	gli
12 rheinosídeo C	gli	H	CO <sub>2</sub> H	gli
13 rheinosídeo D	H	gli	CO <sub>2</sub> H	gli

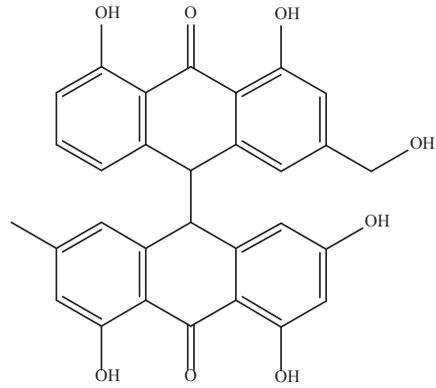


	R1	R2
14 fisciona	OMe	H
15 crisofanol	Me	H
16 aloce-omodina	CH <sub>2</sub> OH	H
17 emodina	Me	OH
18 frangulin	Me	O-rham

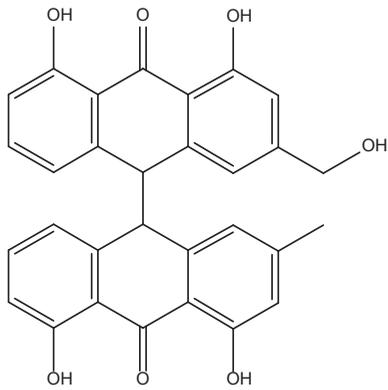
conclusão



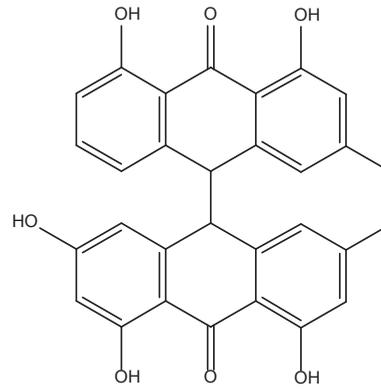
	R1	R2
19	fiscionantrona	OMe
20	crisofanolantrona	Me
21	emodinantrona	Me



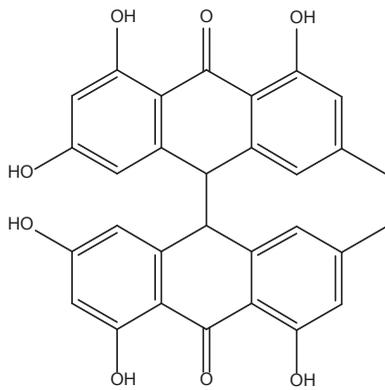
22 palmidina A



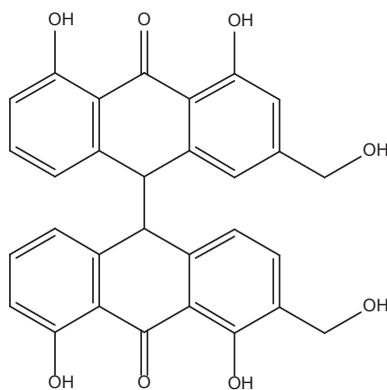
23 palmidina B



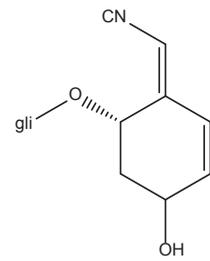
24 palmidina C



25 emodina-diantrona

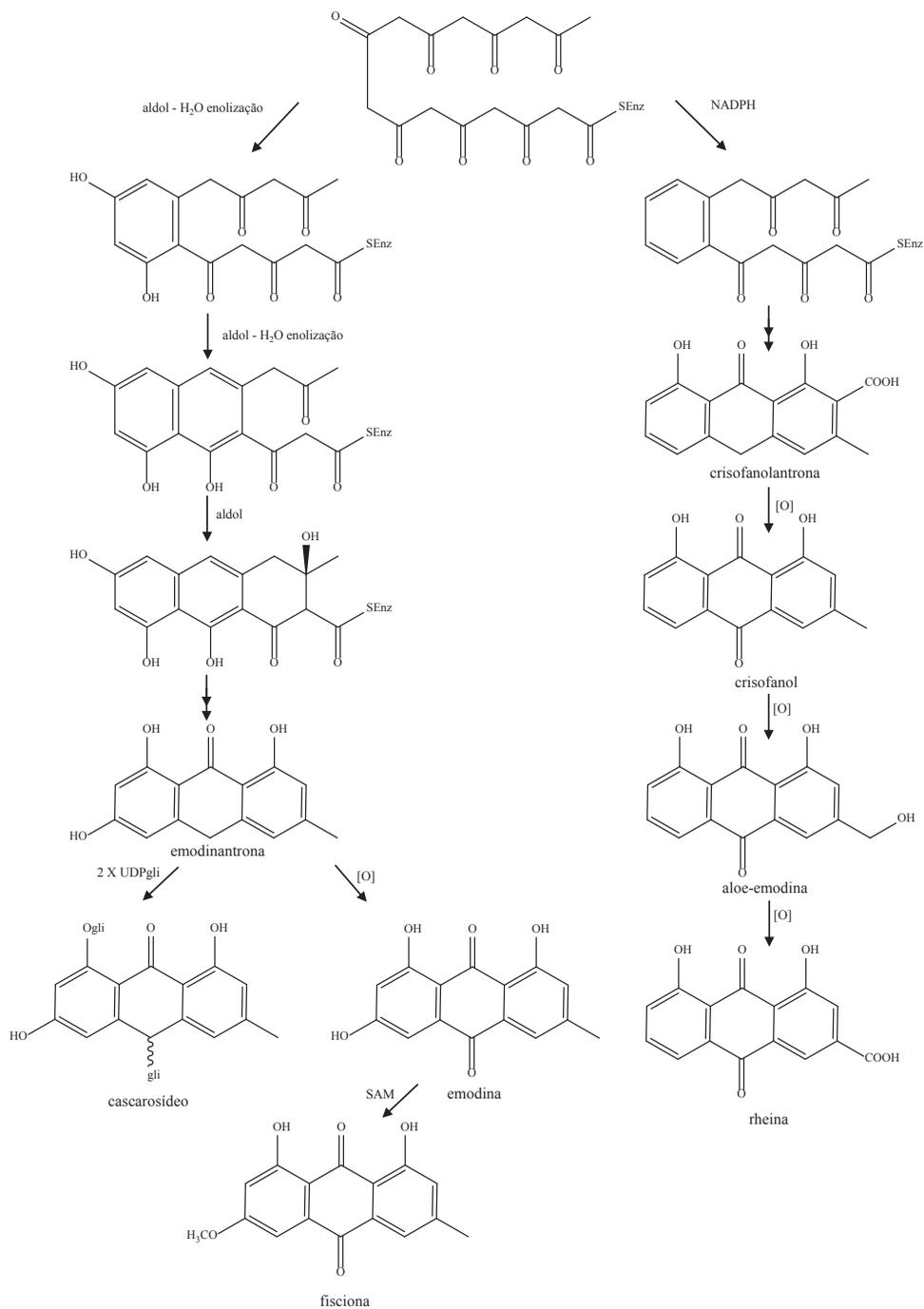


26 aloemodina-diantrona



27 purshianina

Figura 5 – Esquema de biossíntese de derivados antracênicos<sup>54</sup>



Em muitas espécies de uso medicinal também têm sido constatada certa plasticidade fisiológica e anatômica, em função das condições ambientais de cultivo.<sup>76</sup> Há uma relação importante entre intensidade da luz e produção de metabólitos secundários. Por exemplo, em um experimento utilizando células de *R. purshiana* cultivadas em fotoperíodo de 12 horas, a produção de derivados antracênicos foi aumentada. Foi observado que a produção de emodina foi significativamente aumentada, enquanto a produção de fisciona não foi afetada. Em contrapartida, a produção de derivados antracênicos foi afetada negativamente quando a cultura de células foi mantida sob luminosidade constante.<sup>77</sup>

A biossíntese de derivados antracênicos ocorre via rota acetato-malonato, por meio de condensações aldólicas, ciclizações e enolizações. A Figura 5 mostra o esquema da biossíntese de compostos antracênicos.

### 3.1.8 Outras informações úteis para o controle de qualidade

Usualmente, apesar de estar preconizada na RDC n.º 26/2014,<sup>40</sup> a avaliação de possível contaminação radioativa em plantas medicinais/drogas vegetais não é realizada, por ser considerado que a ingestão de material radioativo por essa via é insignificante. Contudo, com o aumento do consumo de plantas medicinais e seus derivados, o estudo da concentração de radionuclídeos pode se tornar relevante.<sup>78</sup> Como radionuclídeos oriundos de descarga acidental variam, não existe um método geral de análise.<sup>46</sup> A OMS recomenda que a concentração de atividade de radioisótopos em plantas medicinais deve ser avaliada por laboratórios nacionais com competência para a realização de tais ensaios e que as análises devem seguir as recomendações de organizações internacionais,<sup>46</sup> tais como *Codex Alimentarius*,<sup>79</sup> *Food and Agriculture Organization of the United Nations* (FAO),<sup>80</sup> *International Atomic Energy Agency* (IAEA).<sup>81</sup>

Nesse sentido, 35 drogas vegetais (com teor de umidade variando entre 8% e 13%) oriundas de diferentes países foram avaliadas, entre as quais *R. purshiana* oriunda dos Estados Unidos da América, utilizando duas técnicas analíticas diferentes para determinar a presença de radionuclídeos naturais e artificiais:  $\alpha$ -espectrometria, para 238U e 210Po, e  $\gamma$ -espectrometria para 40K, 214Pb-Bi, 210Pb e 137Cs.

Foi observado que as maiores atividades de 137Cs foram encontradas nas amostras oriundas da Europa Oriental (Polônia, Hungria e Eslováquia). Contudo, a amostra de *R. purshiana* analisada também apresentou uma atividade considerável (1,7 Bq/kg). Além disso, *R. purshiana* apresentou resultado positivo para os radionuclídeos 214Pb-Bi, 210Pb, 40K e 210Po.<sup>78</sup>

Outro estudo avaliou a contaminação em drogas vegetais comercializadas no Brasil, uma das quais *R. purshiana*. A análise por separação radioquímica e contagem total de  $\alpha$  e  $\beta$ , mostrou a presença de  $^{228}\text{Ra}$  e  $^{210}\text{Pb}$  na amostra analisada.<sup>82</sup>

A adaptação de espécies vegetais às mudanças ambientais pode resultar em eventos integrados que ocorrem em todos os níveis de organização, desde o anatômico, o celular, o bioquímico, até o molecular. Diante desse fato, é de extrema importância a execução de pesquisas de biomonitoramento, considerando as alterações anatômicas, químicas e fisiológicas em vegetais de interesse medicinal, sob diferentes condições de crescimento.<sup>76</sup>

## ■ 3.2 DERIVADO VEGETAL

Na literatura consultada foram encontradas citações para os seguintes derivados:

- Extrato bruto.<sup>6,32,83</sup>
- Extrato fluido:<sup>84</sup> é o extrato aquoso da casca de *R. purshiana*, preparado com água em ebulição, parcialmente evaporado (volume reduzido) e preservado com 20% de etanol.<sup>85</sup> Rowson e colaboradores (1968) descrevem concentração de etanol na faixa 21-24%.<sup>86</sup> Cada 1 mL de extrato corresponde a 1 g de casca seca.<sup>85</sup>
- Extrato fluido aromático: é o extrato aquoso da casca de *R. purshiana* e óxido de magnésio. O extrato é preparado com água em ebulição, parcialmente evaporado (volume reduzido), adicionado com agentes edulcorantes adequados, óleos essenciais e flavorizantes, e preservado com 20% de etanol. Cada 1 mL de extrato corresponde a 1 g de casca seca.<sup>85</sup>
- Tintura-mãe: preparada com etanol 65% (v/v), contendo no mínimo 0,2% (m/m) de heterosídeos hidroxiantracênicos, com o mínimo de 60% (m/m) de cascarosídeos. Ambos os grupos são expressos em cascarosídeo A.<sup>87</sup>
- Extrato seco:<sup>86,88</sup> preparado pela maceração e percolação da casca seca em água em ebulição. Deve conter 10-12% de derivados hidroxiantracênicos, dos quais ao menos 50% correspondem a cascarosídeos.<sup>85</sup>
- Extrato seco aromático.<sup>86</sup>

- Extrato seco padronizado.<sup>6,89</sup>
- Casantranol: mistura purificada de glicosídeos de antranóis extraídos de cáscara-sagrada, contendo não menos que 20% de derivados hidroxiantracênicos totais, calculados como cascarosídeo A, dos quais ao menos 80% consistem em cascarosídeos.<sup>85</sup>

O sabor amargo e a atividade catártica são consideravelmente reduzidos pelo tratamento dos extratos com óxido de magnésio ou com alcalinos terrosos.<sup>90</sup>

Não existe, na *Farmacopeia Brasileira*, monografia para derivados da espécie *R. purshiana*.<sup>xiv</sup> Diante disso, devem ser empregados os métodos gerais descritos e estabelecidos para droga vegetal, disponíveis na *Farmacopeia Brasileira*. Podem ser empregados ainda, os métodos e as especificações existentes na literatura científica.

O extrato aquoso de *R. purshiana* (0,9 g da droga vegetal em 5 L de água) foi analisado no sentido de identificar seus compostos ativos (principalmente cascarosídeos A e B), por CCD, utilizando como eluente uma mistura de acetato de etila:metanol:água (100:13,5:10). Para a quantificação dos cascarosídeos foi utilizado 1 g do extrato submetido à secagem por *spray-dryer* sem excipientes.<sup>6</sup> O extrato seco pulverizado (por *spray-dryer*) foi submetido à análise térmica, e avaliado quanto à higroscopia, tamanho de partícula, ângulo de repouso, compressibilidade e teor de cascarosídeos.<sup>6</sup>

Extrato da planta (resíduo sólido) e dióxido de silício coloidal foram os ingredientes usados para preparar a dispersão a ser seca por aspersão. A proporção de dióxido de silício coloidal: extrato foi de 0,5:1 e 1:1. Uma barra de agitação magnética, girando a 1.000 rpm, foi usada durante 30 minutos antes da atomização da dispersão, de modo a manter a mistura homogênea.

### 3.2.1 Descrição

A parte utilizada de *R. purshiana* é a casca do caule, que deve ser utilizada após um ano da coleta.<sup>4,6,10,11,24-30</sup> A única referência à cáscara-sagrada como sendo raiz de *Rhamnus purshiana* DC foi encontrada nos trabalhos de Koyama e colaboradores.<sup>31,32</sup>

<sup>xiv</sup> Em 2019, foi publicada a 6ª edição e o seu volume II estão presentes as monografias para tintura (*Rhamni purshianae* tinctura) e extrato fluido (*Rhamni purshianae* extracta fluida) de Cáscara-sagrada.

### 3.2.2 Método de obtenção

Extratos hidroalcoólicos de *R. purshiana* são utilizados, quer para uso direto, quer como matéria-prima para a obtenção de derivados mais elaborados. Por exemplo, extrato fluido utilizando como solvente uma mistura hidroalcoólica 20% e proporção droga vegetal: solvente 1:1; extrato hidroalcoólico (60%) seco, preparado com proporção droga vegetal: solvente 1:6.<sup>91</sup>

A droga vegetal foi seca a 60°C por sete dias, pulverizada e extraída por maceração passiva em solução hidroalcoólica 70% por sete dias.<sup>82</sup>

A droga vegetal pulverizada (raiz, 10 g) foi extraída exaustivamente em Soxhlet, utilizando metanol (100 mL) como solvente, por 10 horas. Após eliminação do solvente, o extrato foi diluído com metanol até 100 mL e a solução foi filtrada em filtro de 0,45 mm e então centrifugada. Esse extrato foi utilizado para quantificação de compostos antracênicos por eletroforese capilar.<sup>32</sup>

O extrato seco de *R. purshiana* pode ser obtido ao extrair a droga vegetal com solução hidroalcoólica 57% (p/v), por 48 horas, e em seguida, empacotar a mistura em um percolador. Fazer a percolação com água até o volume definido e evaporar a solução extrativa em banho-maria até o extrato atingir a consistência adequada.<sup>88</sup>

Ramos e colaboradores obtiveram extratos fluidos (100 mL), utilizando 100 g de *R. purshiana* por dois métodos distintos: repercolação, que consistiu na percolação da droga vegetal com etanol e o percolado foi utilizado para uma extração sucessiva exaustiva; e por aquecimento por micro-ondas, por 5 minutos e potência mínima.<sup>84</sup> A partir desses extratos foram obtidos extratos secos por evaporação total do solvente sob pressão reduzida e temperatura de 30-40°C, seguido de liofilização.

A decocção também é utilizada para a obtenção de extratos de *R. purshiana*. A droga vegetal foi extraída por esse método, utilizando água em ebulição por 1 hora, por três vezes. Após filtração, o decocto foi congelado e submetido à liofilização, fornecendo o extrato aquoso bruto liofilizado com 15,8% de rendimento.<sup>83</sup>

Para um experimento realizado para avaliar a ingestão de extratos vegetais por cervos, extrato aquoso de cáscara foi preparado por maceração em água fria. O material vegetal (1,3 kg) foi triturado com água (3,0 mL) e em seguida a parte sólida foi separada do extrato por expressão através de gaze. A solução extrativa foi mantida sob refrigeração por dois dias e os sedimentos formados foram separados

do extrato. Os sedimentos foram centrifugados e o sobrenadante foi adicionado ao extrato.<sup>92</sup>

Gallo e colaboradores obtiveram o extrato aquoso de cascas de *R. purshiana* (0,9 kg) por maceração com água em ebulição (4 L), por três horas. A mistura foi então transferida para um percolador e água em ebulição foi utilizada como solvente e percolada, até a obtenção de 5 L de extrato.<sup>6,89</sup> A evaporação do solvente sob pressão reduzida, seguida de secagem em estufa a 80°C rendeu 3,8% de resíduo sólido. O extrato fluido foi utilizado para a preparação de extrato seco padronizado, utilizando dióxido de silício coloidal como excipiente.<sup>89</sup> A proporção de dióxido de silício coloidal:SR foi de 0,5:1 e 1:1. Uma barra de agitação magnética, girando a 1.000 rpm, foi usada durante 30 min antes da atomização da dispersão, de modo a mantê-lo homogêneo.

Bruce e Whittet descreveram a obtenção do extrato aquoso da droga vegetal por percolação exaustiva. O extrato obtido deve ser posteriormente levado à secura por aquecimento em banho-maria ou por pressão reduzida.<sup>88</sup> Os autores descrevem uma modificação no método de secagem, que consiste em deixar o extrato evaporar até líquido viscoso à temperatura ambiente, e em seguida, secar sob pressão reduzida e temperatura que não ultrapasse 100°C.<sup>88</sup>

A utilização de glicerina como solvente extrator para cascas de *R. purshiana* também é relatada na literatura.<sup>24</sup> O extrato foi preparado misturando 0,3 g da droga vegetal pulverizada com 3 mL de glicerina e aquecimento a 105°C por 20 min. Após a filtração, o extrato foi diluído para uma concentração final de 1 mg/mL em glicerina 50%. Esse extrato foi utilizado para ensaios biológicos.<sup>24</sup>

A tintura-mãe para preparações homeopáticas deve ser preparada a partir das cascas rasuradas, pela extração com solução hidroalcoólica 65% (v/v). Deve conter no mínimo 0,2% de heterosídeos antracênicos dos quais 60% no mínimo devem ser constituídos de cascarosídeos.<sup>87</sup>

### 3.2.3 Caracteres organolépticos

Os extratos de *R. purshiana* apresentam cor marrom-alaranjada e sabor amargo<sup>86,93</sup> devido à presença de aloínas. A exceção reside no extrato seco aromático, que é preparado de forma a eliminar resinas que conferem ao extrato o sabor amargo.

### 3.2.4 Requisitos de pureza

#### 3.2.4.1 Perfil de contaminantes comuns

Informação específica não encontrada na literatura pesquisada. Os testes devem ser realizados conforme descrições contidas na *Farmacopeia Brasileira*, em seus métodos gerais.

#### 3.2.4.2 Microbiológico

Informação específica não encontrada na literatura pesquisada. Os testes devem ser realizados segundo descrições contidas na *Farmacopeia Brasileira*, em seus métodos gerais.<sup>94</sup>

Os métodos utilizados no controle microbiológico são aqueles presentes nas metodologias gerais da *Farmacopeia Brasileira*.<sup>33</sup>

A partir da publicação da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n.º 26/2014, é necessária a avaliação da presença de micotoxinas.<sup>40</sup> Esse teste não precisa ser realizado em todas as matérias-primas, apenas naquelas que possuem histórico de contaminação por essas substâncias e também naquelas que possuem referências em monografias oficiais e literatura científica.<sup>40</sup>

Contudo, um estudo que avaliou a susceptibilidade *R. purshiana* à contaminação por *Aspergillus flavus* e aflatoxinas mostrou que essa espécie parece ser um bom substrato para a produção dessas toxinas<sup>41-43</sup> e, assim, testes de detecção de micotoxinas devem ser utilizados na avaliação dos derivados dessa droga vegetal.

#### 3.2.4.3 Teor de umidade

Informação específica não encontrada na literatura pesquisada. Os testes devem ser realizados conforme descrições contidas na *Farmacopeia Brasileira*, em seus métodos gerais.<sup>33</sup>

#### 3.2.4.4 Metal pesado

Informação específica não encontrada na literatura pesquisada. Os testes devem ser realizados segundo descrições contidas na *Farmacopeia Brasileira*, em seus métodos gerais.<sup>33</sup>

#### 3.2.4.5 Resíduos químicos

Os testes devem ser realizados conforme descrições contidas na *Farmacopeia Brasileira*, em seus métodos gerais.<sup>33</sup>

### 3.2.5 Testes físico-químicos

Informação específica não encontrada na literatura pesquisada. Os testes devem ser realizados conforme descrições contidas na *Farmacopeia Brasileira*, em seus métodos gerais.<sup>33</sup>

Para o extrato seco de *R. purshiana*, os seguintes parâmetros foram avaliados: morfologia (por microscopia eletrônica) e distribuição das partículas por tamanho (por difração de luz); densidade, curva de compactação, ângulo de repouso, teor de umidade, viscosidade, análise térmica, tensão superficial, padrão de difração de raios X, rendimento.<sup>6</sup>

### 3.2.6 Prospecção fitoquímica

A avaliação da constituição química dos derivados vegetais da espécie *R. purshiana* deve ser realizada por meio de metodologias específicas como CCD e Clae.<sup>6,84</sup>

O extrato fluido foi analisado por CCD para identificação dos compostos presentes, utilizando a mistura acetato de etila:metanol:água (100:13,5:10), como eluente, e solução etanólica de hidróxido de potássio 10% como reagente de visualização sob luz UV (365 nm).<sup>6</sup>

### 3.2.7 Testes de identificação

Informações encontradas na literatura pesquisada reforçam a utilização dos mesmos testes de identificação utilizados para a droga vegetal e preconizados pela *Farmacopeia*.<sup>57</sup> Entretanto, outros estudos utilizaram Clae com detector de varredura de diodo (DAD)<sup>58,59</sup> ou por dispersão de luz (ELSD)<sup>59</sup> a fim de avaliar o perfil cromatográfico das amostras.

Compostos antracênicos O-glicosilados podem ser caracterizados pela combinação de CCD bidimensional com hidrólise ácida em placa de camada fina. Por essa técnica, o extrato é cromatografado em uma direção. Após o desenvolvimento, a placa é umedecida com uma solução de ácido clorídrico 25%. A placa é então coberta com uma placa de vidro e aquecida a 110°C por 15 min. Após esse período, a placa deve ser deixada a arrefecer e secar, e em seguida, ser submetida ao desenvolvimento na segunda direção.<sup>14</sup>

Santana e colaboradores avaliaram 14 extratos secos de drogas vegetais, um dos quais derivado de *R. purshiana*, adquiridos em Goiânia, utilizando CCD. Os autores propuseram o eluente acetato de etila:metanol:água (100:17:13) e como

revelador o reagente NP/PEG e visualização sob UV (365 nm), o que permitiu visualizar cascarosídeo A e B, como banda amarela fluorescente com valor de  $R_f \sim 0,1-0,15$ ; cascarosídeos C e D ( $R_f 0,2-0,25$ ), além de outras bandas em  $R_f 0,3$  a  $0,8$ .<sup>95</sup>

### 3.2.8 Testes de quantificação

Os testes de quantificação de compostos antracênicos em derivados da droga vegetal *R. purshiana* são os mesmos utilizados para a quantificação da droga vegetal, diferindo basicamente na massa da amostra utilizada e no volume dos solventes.

A análise do extrato fluido foi realizada com amostra exatamente pesada de 3,0 g, adicionada de etanol 70% até o volume de 100 mL. Uma alíquota de 10 mL dessa solução foi utilizada para as análises subsequentes.<sup>86</sup>

A análise de extrato seco foi realizada com uma amostra de 0,5 g exatamente pesada, transferida para um balão volumétrico de 100 mL contendo 80 mL de etanol 70%. Agitar a mistura ocasionalmente, deixar em repouso por 12 horas e filtrar, utilizando papel de filtro Whatman N.4. O procedimento foi realizado conforme a descrição a seguir.<sup>29</sup>

Transferir 10 mL do filtrado para um funil de separação, adicionar 10 mL de água e 2 gotas de ácido clorídrico 1 M. Extrair com duas porções de 40 mL de tetracloreto de carbono. Lavar as frações orgânicas combinadas com 5 mL de água e adicionar o lavado à fração aquosa. Descartar a fração orgânica. Extrair a fração aquosa com quatro porções de 30 mL de acetato de etila saturado com água recém-preparado. Reunir as frações de acetato de etila e reservar as duas fases (orgânica e aquosa) para os ensaios.

- Determinação de aloínas: evaporar a fase acetato de etila à secura. Dissolver o resíduo em 0,3-0,5 mL de metanol, transferir a solução com água morna para um balão volumétrico de 50 mL, resfriar e completar o volume com água. Transferir 20 mL da solução para um balão de fundo redondo com capacidade para 100 mL contendo 1-2 g de cloreto férrico anidro (ou 2 mL de uma solução de cloreto férrico 60% m/v) e 12 mL de ácido clorídrico 36% m/m. Aquecer sob refluxo por 4 horas. Deixar resfriar, transferir a solução para um funil de separação, utilizando 3-4 mL de solução de hidróxido de sódio 1 M e 3-4 mL de água. Extrair com três porções de 30 mL de tetracloreto de carbono. Reunir as fases orgânicas e lavar com duas porções de 10 mL de água. Descartar a fase aquosa e diluir a fase orgânica com tetracloreto de carbono até 100 mL. Transferir 20 mL dessa solução para um frasco adequado e evaporar a

secura cuidadosamente em banho-maria. Dissolver o resíduo em 10 mL de solução de hidróxido de sódio 1 M e após 5 min, medir a extinção da solução a 440 nm em um máximo de cerca de 50 nm em cuveta de 1 cm, utilizando como referência solução de hidróxido de sódio 1 M. Calcular a porcentagem de aloínas na amostra, como cascarosídeo A, assumindo que  $\epsilon_{440\text{ nm}}^1\% \approx \epsilon_{500\text{ nm}}^1\%$  a 500 nm da solução vermelha obtida de cascarosídeo A é igual a 125. Se a razão da extinção a 500 nm e a 440 nm for menor que 1,7 rejeitar o resultado.

- Determinação de cascarosídeos: transferir a fase aquosa para balão de 50 mL e completar o volume com água. Tomar 20 mL dessa solução e proceder como descrito para a determinação de aloínas. Calcular a porcentagem de cascarosídeos presentes, como cascarosídeo A, assumindo que  $\epsilon_{440\text{ nm}}^1\% \approx \epsilon_{500\text{ nm}}^1\%$  a 500 nm da solução vermelha obtida de cascarosídeo A é igual a 125. Se a razão da extinção a 500 nm e a 440 nm for menor que 1,8, rejeitar o resultado.

### 3.2.8.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não

Os componentes químicos majoritários dos derivados vegetais são os compostos antracênicos (Figura 4), dos quais devem ter no mínimo 8%. Os cascarosídeos compreendem de 60% a 70% do complexo hidroxiantracênico total. Aloínas e crisaloínas correspondem a 10-30% e os 10-20% remanescentes são uma mistura de O-glicosídeos hidroxiantracênicos.<sup>26</sup>

## ■ 3.3 PRODUTO FINAL

A Instrução Normativa IN n.º 5/2008, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), apresentava a Lista de Medicamentos Fitoterápicos de Registro Simplificado, na qual extratos e tintura de cascas de *R. purshiana* estavam inseridos.<sup>96</sup> Em maio de 2014, foi publicada a IN n.º 2/2014 da Anvisa, que apresenta a Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado e a Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado,<sup>97</sup> que manteve a espécie, contudo, alterando a nomenclatura para sinonímia *Frangula purshiana* DC, que define o derivado vegetal da forma genérica “extratos”.

Não há monografia na *Farmacopeia Brasileira*<sup>xv</sup> sobre formas farmacêuticas contendo *R. purshiana* e nem a descrição de testes específicos de controle da qualidade para produtos finais contendo essa droga vegetal. Entretanto, de acordo

<sup>xv</sup> Nota dos Organizadores: a 6ª edição da Farmacopeia Brasileira inclui tintura e extrato fluido de cáscara-sagrada.

com Barnes e colaboradores, a *British Pharmacopeia* 1980 descreve o extrato líquido.<sup>26</sup> *Rhamnus purshiana* é um dos ingredientes de algumas especialidades farmacêuticas laxantes.<sup>98</sup>

Diante disso, devem ser realizados os testes gerais para produtos finais constantes nas farmacopeias oficiais e, também, aqueles descritos em literatura científica.

### 3.3.1 Forma farmacêutica

### 3.3.2 Testes específicos por forma farmacêutica

Um estudo avaliou a susceptibilidade de comprimidos de *R. purshiana* à contaminação por aflatoxinas. Foram avaliados diferentes lotes de um mesmo produto. Nenhuma das amostras apresentava contaminação fúngica (*Aspergillus flavus*) e a análise por CCD e Clae-DAD não mostrou a presença de aflatoxina.<sup>41-43</sup> No entanto, como os mesmos autores mostraram que a droga vegetal *R. purshiana* é um bom substrato para a produção de aflatoxinas,<sup>41-43</sup> testes de detecção de micotoxinas devem ser utilizados no produto acabado.

Comprimidos contendo extrato seco padronizado de *R. purshiana*<sup>6</sup> foram avaliados quanto aos seguintes parâmetros: a) estabilidade do extrato: a avaliação do extrato mantido em duas condições (25°C por 6 horas e -20°C por cinco semanas) foi realizada utilizando quantificação por Clae com detector de fluorescência e por Clae-DAD, método isocrático, utilizando a mistura metanol: água: ácido acético (25:75:1) como eluente. As amostras permaneceram estáveis. Os tempos de retenção de cascarosídeos e a área dos picos permaneceram praticamente inalterados nas duas condições de estocagem. b) friabilidade: os comprimidos apresentaram resistência mecânica, mostrando 1% de friabilidade (abaixo dos limites aceitáveis). c) dureza: a compressão foi ajustada para a obtenção de comprimidos com dureza aproximada de 5 kgf, satisfatória para essa forma farmacêutica. d) desintegração: todas as formulações avaliadas para os comprimidos apresentaram tempo de desintegração abaixo de 60 min, mesmo aquelas sem agentes desintegrantes (aproximadamente 12 min). e) dissolução: para todas as formulações o ensaio mostrou uma rápida liberação do extrato, sendo adequada para formas farmacêuticas de liberação imediata.<sup>89</sup>

### 3.3.3 Requisitos de pureza

Informação específica não encontrada na literatura pesquisada. Os testes devem ser realizados conforme descrições contidas na *Farmacopeia Brasileira*, em seus métodos gerais.<sup>33</sup>

### 3.3.4 Resíduos químicos

Informação específica não encontrada na literatura pesquisada. Os testes devem ser realizados segundo descrições contidas na *Farmacopeia Brasileira*, em seus métodos gerais.<sup>33</sup>

Um método eletroquímico de estado sólido foi utilizado para avaliar a adulteração de formulações fitoterápicas adquiridas em farmácias de diferentes regiões do Brasil. O método teve como base a voltametria de micropartículas, e permitiu distinguir diferentes adulterantes tais como anorexígenos, ansiolíticos, antidepressivos, diuréticos, hipoglicemiantes, com base nos sinais voltamétricos característicos de cada um, gravados em micro ou nanoamostras sólidas em eletrodos de grafite imersos em solução aquosa contendo eletrólitos.<sup>99,100</sup> Por esse método foram avaliados vários produtos, entre os quais formulações contendo *R. purshiana*. As amostras avaliadas apresentaram-se adulteradas com ansiolíticos ou diuréticos.<sup>99,100</sup>

Em outro trabalho, amostras de formulações adquiridas em farmácias do Brasil foram avaliadas quanto à adulteração por diuréticos, utilizando cromatografia de par iônico e detector amperométrico pulsado. O detector eletroquímico consistiu em um disco de ouro como eletrodo de trabalho; aço, como eletrodo auxiliar; e hidrogênio de fase-sólida como eletrodo de referência. A separação dos adulterantes foi realizada utilizando coluna ODS, por método isocrático.<sup>101</sup> Das nove formulações contendo *R. purshiana*, foi detectada a presença de diuréticos em quatro. De acordo com os autores, o método permite a detecção dos adulterantes mesmo em concentrações muito baixas.<sup>101</sup>

Voltametria catódica adsortiva de redissolução foi empregada para a determinação simultânea de benzodiazepinas e anfepramona, utilizados como adulterantes em formulações para emagrecimento comercializadas no Brasil. Das formulações analisadas, aquela contendo *R. purshiana* não apresentou adulteração.<sup>102</sup>

Cianchino e colaboradores propuseram um método para identificação de adulterantes em fitoterápicos e suplementos alimentares, entre eles uma tintura

contendo *R. purshiana*, utilizando eletroforese capilar.<sup>103</sup> Para a análise, 10 mL da amostra foram transferidos para um balão volumétrico de 100 mL e o volume foi completado com água ultrapura. Cafeína foi identificada como adulterante.<sup>103</sup>

Fitoterápicos comercializados em farmácia, entre eles *R. purshiana*, foram avaliados quanto à adulteração por anorexígenos, utilizando CCD. A amostra foi extraída por metanol (20 mg/5 mL) e o extrato obtido foi evaporado à secura e dissolvido em 0,2 mL de metanol. O eluente utilizado foi clorofórmio: acetona (9:1) ou acetato de etila: metanol: hidróxido de amônio (85:10:5). A amostra foi comparada com padrões de anorexígenos.<sup>100, 104</sup>

### 3.3.5 Prospecção fitoquímica

Informação específica não encontrada na literatura pesquisada. Os testes devem ser realizados conforme descrições contidas na *Farmacopeia Brasileira*, em seus métodos gerais.<sup>33</sup>

### 3.3.6 Testes de identificação

Os testes de identificação de comprimidos, revestidos ou não, de *R. purshiana* são realizados utilizando as mesmas técnicas preconizadas para os ensaios de derivados vegetais. A amostra consistiu em número de comprimidos equivalentes a cerca de 2,5 g de extrato seco. Os comprimidos foram desintegrados por trituração em 5-8 mL de água e a mistura foi transferida para um balão volumétrico de 500 mL com o auxílio de 150 mL de água. O volume foi completado com etanol absoluto e filtrado.<sup>86</sup>

Transferir 10 mL do filtrado para um funil de separação, adicionar 10 mL de água e 2 gotas de ácido clorídrico 1 M. Extrair com duas porções de 40 mL de tetracloreto de carbono. Lavar as frações orgânicas combinadas com 5 mL de água e adicionar o lavado à fração aquosa. Descartar a fração orgânica. Extrair a fração aquosa com quatro porções de 30 mL de acetato de etila saturado com água recém-preparado. Reunir as frações de acetato de etila e reservar as duas fases (orgânica e aquosa) para os ensaios.

- Determinação de aloínas: evaporar a fase acetato de etila à secura. Dissolver o resíduo em 0,3-0,5 mL de metanol, transferir a solução com água morna para um balão volumétrico de 50 mL, resfriar e completar o volume com água. Transferir 20 mL da solução para um balão de fundo redondo com capacidade para 100 mL contendo 1-2 g de cloreto férrico anidro (ou 2 mL de uma solução de cloreto férrico 60% m/v) e 12 mL de ácido clorídrico

36% m/m. Aquecer sob refluxo por 4 horas. Deixar resfriar, transferir a solução para um funil de separação, utilizando 3-4 mL de solução de hidróxido de sódio 1M e 3-4 mL de água. Extrair com três porções de 30 mL de tetracloreto de carbono. Reunir as fases orgânicas e lavar com duas porções de 10 mL de água. Descartar a fase aquosa e diluir a fase orgânica com tetracloreto de carbono até 100 mL. Transferir 20 mL dessa solução para um frasco adequado e evaporar a secura cuidadosamente em banho-maria. Dissolver o resíduo em 10 mL de solução de hidróxido de sódio 1 M e após 5 min. medir a extinção da solução a 440 nm em no máximo 50 nm em cubeta de 1 cm, utilizando como referência solução de hidróxido de sódio 1 M. Calcular a porcentagem de aloínas na amostra, como cascarosídeo A, assumindo que  $\epsilon_{1\text{ cm}}^{1\%}$  a 500 nm da solução vermelha obtida de cascarosídeo A é igual a 125. Se a razão da extinção a 500 nm e a 440 nm for menor que 1,7, rejeitar o resultado.

- Determinação de cascarosídeos: transferir a fase aquosa para balão de 50 mL e completar o volume com água. Tomar 20 mL dessa solução e proceder como descrito para a determinação de aloínas. Calcular a porcentagem de cascarosídeos presentes, como cascarosídeo A, assumindo que  $\epsilon_{1\text{ cm}}^{1\%}$  a 500 nm da solução vermelha obtida de cascarosídeo A é igual a 125. Se a razão da extinção a 500 nm e a 440 nm for menor que 1,8, rejeitar o resultado.

Os resultados são expressos em massa de aloínas, cascarosídeos e glicosídeos totais em mg/comprimido.<sup>86</sup>

Deconinck e colaboradores propuseram um método de identificação de extratos vegetais em suplementos, mas que pode ser útil na identificação de medicamentos fitoterápicos. O método combina Clae com três tipos de detecção: DAD, ELSD e espectrometria de massas (EM). A amostra consiste em comprimidos ou cápsulas extraídos por 25 mL de água. O perfil cromatográfico foi obtido por Clae-DAD-ELSD, utilizando um gradiente de eluição consistindo em água: (metanol: ácido fórmico) e os resultados foram confirmados por Clae-EM.<sup>59</sup>

### 3.3.7 Testes de quantificação

As técnicas espectrofotométricas e Clae são as mais utilizadas para quantificar metabólitos de *R. purshiana* em formas farmacêuticas.

A amostra consistiu em um número de comprimidos equivalentes aproximadamente 2,5 g de extrato seco. Os comprimidos foram desintegrados por

trituração em 5-8 mL de água e a mistura foi transferida para um balão volumétrico de 500 mL com o auxílio de 150 mL de água. O volume foi completado com etanol absoluto e filtrado.<sup>86</sup>

Transferir 10 mL do filtrado para um funil de separação, adicionar 10 mL de água e 2 gotas de ácido clorídrico 1 M. Extrair com duas porções de 40 mL de tetracloreto de carbono. Lavar as frações orgânicas combinadas com 5 mL de água e adicionar o lavado à fração aquosa. Descartar a fração orgânica. Extrair a fração aquosa com quatro porções de 30 mL de acetato de etila saturado com água recém-preparado. Reunir as frações de acetato de etila e reservar as duas fases (orgânica e aquosa) para os ensaios.

- Determinação de aloínas: evaporar a fase acetato de etila à secura. Dissolver o resíduo em 0,3-0,5 mL de metanol, transferir a solução com água morna para um balão volumétrico de 50 mL, resfriar e completar o volume com água. Transferir 20 mL da solução para um balão de fundo redondo com capacidade para 100 mL contendo 1-2 g de cloreto férrico anidro (ou 2 mL de uma solução de cloreto férrico 60% m/v) e 12 mL de ácido clorídrico 36% m/m. Aquecer sob refluxo por 4 horas. Deixar resfriar, transferir a solução para um funil de separação, utilizando 3-4 mL de solução de hidróxido de sódio 1M e 3-4 mL de água. Extrair com três porções de 30 mL de tetracloreto de carbono. Reunir as fases orgânicas e lavar com duas porções de 10 mL de água. Descartar a fase aquosa e diluir a fase orgânica com tetracloreto de carbono até 100 mL. Transferir 20 mL dessa solução para um frasco adequado e evaporar à secura cuidadosamente em banho-maria. Dissolver o resíduo em 10 mL de solução de hidróxido de sódio 1 M e após 5 min medir a extinção da solução a 440 nm em no máximo 50 nm em cubeta de 1 cm, utilizando como referência solução de hidróxido de sódio 1 M. Calcular a porcentagem de aloínas na amostra, como cascarosídeo A, assumindo que  $\epsilon_{440}^{1\%1\text{cm}}/\epsilon_{500}^{1\%1\text{cm}}$  a 500 nm da solução vermelha obtida de cascarosídeo A é igual a 125. Se a razão da extinção a 500 nm e a 440 nm for menor que 1,7, rejeitar o resultado.
- Determinação de cascarosídeos: transferir a fase aquosa para balão de 50 mL e completar o volume com água. Tomar 20 mL dessa solução e proceder como descrito para a determinação de aloínas. Calcular a porcentagem de cascarosídeos presentes, como cascarosídeo A, assumindo que  $\epsilon_{440}^{1\%1\text{cm}}/\epsilon_{500}^{1\%1\text{cm}}$  a 500 nm da solução vermelha obtida de cascarosídeo A é igual a 125. Se a razão da extinção a 500 nm e a 440 nm for menor que 1,8, rejeitar o resultado. Os resultados são

expressos em massa de aloínas, cascarosídeos e glicosídeos totais em mg/comprimido.<sup>86</sup>

### **3.3.7.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não**

Em todos os trabalhos encontrados que se referiam às formas farmacêuticas derivadas de *R. purshiana*, foram realizadas apenas a identificação e a quantificação de compostos antracênicos (Figura 4). As formulações devem conter no mínimo 8% de glicosídeos hidroxiantracênicos, sendo que os cascarosídeos devem constituir 60-70% do complexo hidroxiantracênico total. Aloínas e crisaloínas correspondem a 10-30% e os 10-20% remanescentes são uma mistura de O-glicosídeos hidroxiantracênicos.<sup>26</sup>



**4**

**INFORMAÇÕES  
DE SEGURANÇA  
E EFICÁCIA**

## ■ 4.1 USOS POPULARES / TRADICIONAIS

Muitos registros do uso medicinal de *R. purshiana* têm mostrado que a espécie é utilizada desde a antiguidade por povos nativos americanos,<sup>105,106</sup> como remédio laxativo ou purgativo leve no tratamento da constipação.<sup>107-109</sup> Norton e Gill também relataram a utilização universal da espécie como laxante por nativos norte-americanos, por exemplo, os Chinook.<sup>110</sup> Os Okanagan-Colville, habitantes pré-colombianos do Canadá e Estados Unidos da América, utilizavam a espécie como laxante, para o tratamento de reumatismo e artrite, bem como remédio depurativo. Os Makah utilizavam como curativo em feridas.<sup>110</sup>

Em um levantamento sobre plantas medicinais em Himachal Pradesh, Índia, *R. purshiana* foi citada como regulador das fezes, laxante de uso não habitual e estimulante do pâncreas.<sup>111</sup>

Em um levantamento da medicina tradicional da comunidade de Asquímon, México, *R. purshiana* foi uma das 73 espécies de plantas medicinais citadas. A decocção é utilizada topicamente para pruridos e em dores estomacais.<sup>112</sup> Outro levantamento, na Cidade de México, sobre plantas utilizadas para perda de peso, *R. purshiana* foi uma das espécies citadas pelos vendedores de ervanarias.<sup>113</sup>

Índios da Costa Oeste da América do Norte (Quillayute) utilizavam as cascas do caule ou da raiz na forma de chá para vários tipos de doença, por exemplo, para gonorreia e como catártico.<sup>114</sup> Os índios Clallam, habitantes da Península Olímpica, Washington, utilizavam o decocto da casca como laxante. A casca também era utilizada sob a forma de cataplasma em feridas.<sup>115</sup> Da mesma forma, habitantes do Upper Skagit Valley, utilizavam *R. purshiana*: os índios Skagit utilizavam o decocto da casca como laxante; os colonizadores euroamericanos que ocuparam o vale, por sua vez, além da utilização medicinal como laxante, utilizavam os frutos como alimento para as crianças. Porém, a ingestão era moderada, pois os frutos também apresentam um efeito laxativo.<sup>116</sup>

Em um estudo nos Estados Unidos da América envolvendo pacientes dialisados quanto ao uso de suplementos alimentares, *R. purshiana* foi uma das espécies citadas.<sup>117</sup>

No Brasil, essa espécie é muito utilizada. Um levantamento realizado entre 15 raizeiros da cidade de Goiânia, Goiás, mostrou que *R. purshiana* (cáscara-sagrada) foi citada por mais de 90% dos entrevistados.<sup>118</sup> Outro levantamento, em farmácias e supermercados de Recife, mostrou que *R. purshiana*, bem como a sinonímia vernacular (cáscara-sagrada), foi uma das plantas citadas.<sup>119</sup> *Rhamnus purshiana*

também foi citada em levantamento de fitoterápicos e plantas medicinais dispensados em farmácias e drogarias de Porto Alegre, com a indicação como laxante,<sup>120</sup> bem como em farmácias de Belo Horizonte, Minas Gerais.<sup>121</sup> Em Boa Esperança, Paraná, *R. purshiana* foi uma das drogas vegetais mais frequentemente presentes em formulações e medicamentos fitoterápicos dispensados em farmácias, no período de março a agosto de 2009.<sup>122</sup>

Num levantamento de plantas medicinais utilizadas por idosos em Belo Horizonte, *R. purshiana* foi uma das espécies citadas.<sup>123</sup> Outro levantamento, em feiras populares de Campina Grande, Paraíba, essa espécie foi citada como uma das mais comercializadas.<sup>124</sup> Entre estudantes de ensino médio de escola pública em Curitiba, Paraná, *R. purshiana* foi uma das plantas citadas como medicinais.<sup>125</sup>

*Rhamnus purshiana* é um dos ingredientes da Fórmula de Hoxsey, que também contém *Trifolium pratense* L., *Glycyrriza glabra* L., *Arctium lappa* L., *Berberis vulgaris* L., *Phytolacca decandra* L., *Stillingia sylvatica* L., *Xanthoxylum americanum* Miller e *Rhamnus frangula* L., além de iodeto de potássio.<sup>126</sup> O "tratamento Hoxsey" foi muito famoso na década de 1950 como tratamento alternativo do câncer<sup>127</sup> e ainda tem sido utilizado no México, apesar da ausência de evidências científicas que comprovem a sua eficácia.<sup>126</sup>

Prado e colaboradores citaram *R. purshiana* como uma das drogas vegetais úteis no tratamento da obesidade.<sup>128</sup> Contudo, não existem evidências de que essa droga vegetal e outros laxantes levem à perda de peso real; o que ocorre é a perda de massa fecal e de líquidos, e com a interrupção do tratamento o organismo recupera o que perdeu.<sup>129</sup>

## ■ 4.2 PRESENÇA NA NOTIFICAÇÃO DE DROGAS VEGETAIS

A espécie *Rhamnus purshiana* foi incluída na RDC n.º 10/2010,<sup>xvi</sup> que "dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Anvisa",<sup>130</sup> conforme mostrado na Tabela 1.

<sup>xvi</sup> Nota dos Organizadores: a RDC n.º 10/2010 foi revogada por meio da RDC n.º 26/2014, entretanto o presente trabalho registra suas informações.

### ■ 4.3 PRESENÇA NA LISTA DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS DE REGISTRO SIMPLIFICADO OU NA LISTA DE PRODUTOS TRADICIONAIS FITOTERÁPICOS DE REGISTRO SIMPLIFICADO

A espécie *R. purshiana* está incluída na IN n.º 2/2014, que dispõe sobre a Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado e a Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado.<sup>97</sup>

**Tabela 1 – Características da droga vegetal *Rhamnus purshiana* presentes no anexo da RDC n.º 10/2010<sup>130</sup>**

<b>Nomenclatura Botânica</b>	<i>Rhamnus purshiana</i>
<b>Nomenclatura Popular</b>	Cáscara-sagrada
<b>Parte utilizada</b>	Casca
<b>Formas de utilização</b>	Decocção: 0,5 g (col. café) em 150 mL (xíc. chá).
<b>Posologia e modo de usar</b>	Utilizar de ½ a 1 xíc. chá, antes de dormir.
<b>Via</b>	Oral
<b>Uso</b>	A
<b>Alegações</b>	Constipação intestinal eventual
<b>Contraindicações</b>	Não deve ser usado por pessoas com obstrução intestinal, refluxo, inflamação intestinal aguda (doença de Crohn), colite, apendicite ou dor abdominal de origem desconhecida, pacientes com histórico de pólipos intestinais. Não utilizar na lactação, gravidez e menores de 12 anos.
<b>Efeitos adversos</b>	Pode ocorrer desconforto no trato gastrointestinal, principalmente em pacientes com cólon irritável, além de mudança de coloração da urina.
<b>Informações adicionais em embalagem</b>	Não fazer uso crônico (mais de uma semana). O uso contínuo pode promover diarreia, perda de eletrólitos e dependência.

g: grama; mL: mililitro; col.: colher; xíc.: xícara; x: vezes; A: adulto.

**Tabela 2 – Características da droga vegetal *Rhamnus purshiana* presentes no anexo da IN n.º 2/2014 (Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado)<sup>97</sup>**

<b>Nomenclatura botânica</b>	<i>Frangula purshiana</i> (DC.)
<b>Nomenclatura popular</b>	Cáscara-sagrada
<b>Parte usada</b>	Casca
<b>Padronização/marcador</b>	Derivados hidroxiantracênicos expressos em cascarosídeo A.
<b>Derivado vegetal</b>	Extratos
<b>Indicações/ação terapêutica</b>	Constipação ocasional
<b>Dose diária</b>	20 a 30 mg de derivados hidroxiantracênicos expressos em cascarosídeo A.
<b>Via</b>	Oral
<b>Restrição de uso</b>	Venda sem prescrição médica. Não utilizar continuamente por mais de uma semana.

mg = miligrama.

## ■ 4.4 ESTUDOS NÃO CLÍNICOS

### 4.4.1 Estudos toxicológicos

Em uma revisão da literatura sobre a toxicidade de algumas plantas medicinais utilizadas na terapêutica, Turolla e Nascimento não encontraram relatos de toxicidade por *R. purshiana*. Os relatos, escassos, referiam-se aos compostos antracênicos presentes, com ênfase em emodina e aloínas.<sup>131</sup> Cortez e Castañer relataram casos de hepatotoxicidade devido ao consumo de *R. purshiana*.<sup>132</sup>

#### 4.4.1.1 Toxicidade aguda

*Rhamnus purshiana* pode promover diarreia grave.<sup>133</sup> Cortés e colaboradores relataram o caso da ocorrência de icterícia, suspeito de ser devido à utilização de *R. purshiana*. O paciente teve os achados bioquímicos alterados de forma significativa, com danos hepatocelulares evidentes. A resolução da icterícia ocorreu após aproximadamente 45 dias de interrupção do uso.<sup>134</sup>

#### 4.4.1.2 Toxicidade subcrônica

A formulação fitoterápica contendo *Aloe ferox*, *Quassia amara*, *Cynara scolymus*, *Gentiana lutea*, *Peumus boldus*, *Rhamnus purshiana*, *Solanum paniculatum* e *Valeriana officinalis* foi avaliada quanto aos efeitos tóxicos em doses repetidas

per os a ratas Wistar (44 dias, correspondendo à gestação e à amamentação), ratos Wistar, e coelhos Nova Zelândia machos e fêmeas, por 30 dias.<sup>8</sup>

As ratas não apresentaram alterações comportamentais, de deambulação, de frequência e de ritmo respiratório. Não foi observada interferência significativa na gestação. O desenvolvimento ponderal, o consumo de água e ração, os indicadores de intoxicação sistêmica também não apresentaram alterações significativas. Também não foram observadas alterações na prole. A avaliação anatomopatológica não mostrou alterações. Da mesma forma, não foram observadas alterações significativas nos machos avaliados, bem como nos coelhos. Dessa forma, os autores consideraram a formulação não tóxica.<sup>8</sup>

#### **4.4.1.3 Toxicidade crônica**

Giavina-Biachi Jr e colaboradores relataram a ocorrência de asma e rinite mediadas por IgE, induzidas pela manipulação de *R. purshiana* em farmácias. A ocorrência de sensibilização foi observada tanto por experimentos *in vitro* quanto *in vivo*, por meio de Western Blot e teste de sensibilidade cutânea, respectivamente.<sup>135</sup>

O uso crônico ou abuso no uso dos laxantes contendo antracênicos tais como *R. purshiana*, pode levar a dor abdominal, diarreia, náusea, vômito e hipocalcemia. Também está relacionado ao desenvolvimento do cólon catártico, uma condição na qual o cólon se torna atônico e dilatado, que parece ser devido a danos e à perda do plexo mesentérico do intestino grosso.<sup>71</sup> O abuso no uso de laxantes contendo compostos antracênicos, tais como *R. purshiana*, parece estar envolvido no aumento do risco do aparecimento de câncer colorretal.<sup>73, 136</sup>

#### **4.4.1.4 Genotoxicidade**

Na literatura pesquisada, os ensaios de genotoxicidade foram realizados com compostos antracênicos isolados.<sup>137-139</sup> O uso crônico de laxantes antracênicos, tais como *R. purshiana*, tem sido considerado como fator de aumento no risco de câncer colorretal, quer pelo efeito desses compostos na bomba de efluxo, reduzindo os mecanismos de defesa fisiológicos do epitélio do cólon, quer por um efeito citotóxico direto nas células humanas.<sup>72</sup>

#### **4.4.1.5 Sensibilização dérmica**

Informação não encontrada na literatura pesquisada.

#### **4.4.1.6 Irritação cutânea**

Informação não encontrada na literatura pesquisada.

#### 4.4.1.7 Irritação ocular

Informação não encontrada na literatura pesquisada.

A falta de estudos de avaliação dérmica, como os três itens anteriores, pode ser justificada pelo fato de que, conforme a literatura pesquisada, não há estudos com a utilização de *R. purshiana* em formulações tópicas.

### 4.4.2 Estudos farmacológicos

#### 4.4.2.1 Ensaios in vitro

A maioria dos estudos com extratos de *R. purshiana* foi realizado na área de Farmacologia pré-clínica, cujos trabalhos com experimentos *in vitro* foram os mais encontrados na literatura pesquisada.<sup>137,140,141</sup>

Um estudo avaliou 15 drogas vegetais utilizadas na medicina popular do Canadá, entre as quais *R. purshiana*, quanto à atividade anti-hepatoma, utilizando cinco linhagens celulares de câncer hepático humano (HepG2/C3A, SK=Hep-1, H22T/VGH, Hep3B e PLC/PRF/56).<sup>83</sup> As células foram incubadas com diferentes concentrações de extrato aquoso liofilizado de cascas de *R. purshiana*, variando de 15,6 a 2.000 mg/mL. O extrato inibiu o crescimento de todas as cinco linhagens, mas os resultados mais expressivos foram observados com a concentração de 2.000 mg/mL, nas linhagens HA22/VGH (61,6 %) e ORC/PRF/5 (55,6%).<sup>83</sup>

O decocto de *R. purshiana* não apresentou citotoxicidade significativa em células HeLa.<sup>142</sup>

Ramos e colaboradores avaliaram extratos de plantas medicinais com o objetivo de detectar extratos potencialmente úteis como protetores solar, entre as quais *R. purshiana*.<sup>84</sup> Os autores avaliaram os extratos obtidos por três técnicas distintas. Os resultados mostraram que extratos obtidos com a utilização de micro-ondas apresentaram maior atividade que aqueles obtidos por percolação ou maceração (FPS 2 e FPS 4, respectivamente); e os extratos secos foram mais ativos que os extratos fluidos. Os extratos de *R. purshiana* estavam entre aqueles que apresentaram maior fator de proteção solar (FPS). Os autores observaram ainda que a adição de solução etanólica de metoxicinamato de octila 2% ao extrato mostrou um efeito aditivo no FPS, passando de FPS 4 para FPS 7.<sup>84</sup>

#### 4.4.2.2 Ensaios in vivo

Em uma avaliação do potencial carcinogênico de laxantes foram avaliados bisacodil (4,3 e 43 mg/kg) e *R. purshiana* (120 e 240 mg/kg) por meio de foco de criptas aberrantes (FCA) e tumores induzidos por azoximetacina em ratos.

Os animais foram tratados com azoximetacina e laxantes (sozinhos ou em combinação), por 13 semanas. Os resultados mostraram que *R. purshiana* não induziu o desenvolvimento de FCA e tumores colônicos, nem modificou o número de tumores e FCA induzidos por azoximetacina.<sup>143</sup>

Ratos Wistar foram tratados com 800 mg/kg de *R. purshiana per os* (p.o). Os animais foram sacrificados após 8 horas de tratamento e segmentos do colón foram examinados. Aumento significativo da atividade de NO sintase cálcio-dependente, mostrando que NO está envolvido na diarreia e o aumento da secreção induzidos por *R. purshiana*.<sup>144</sup>

Em um trabalho anterior, o papel da NO sintase na atividade de cáscara-sagrada foi avaliado pelos mesmos autores, utilizando como parâmetro a produção de fluido. O éster metílico de NG-Nitro-L-arginina (L-NAME), um inibidor da NO sintase foi administrado (2,5- 25 mg/kg, i.p) 15 min antes e 4 horas depois da administração de 800 mg/kg de cáscara-sagrada, p.o. Foi observado que L-NAME foi capaz de reduzir a diarreia induzida por cáscara. Contudo, o efeito de L-NAME foi anulado pela administração de L-arginina (600 e 1.500 mg/kg, i.p.), precursor de óxido nítrico (NO), 15 min. antes da administração de cáscara. Os autores observaram que o efeito inibidor da diarreia não ocorreu quando o estereoisômero de L-NAME (D-NAME, éster metílico de NG-nitro-D-arginina, 25 mg/kg, i.p.) foi administrado. Os resultados sugeriram que NO esteja envolvido na diarreia e na secreção de fluidos promovidas por cáscara-sagrada.<sup>145</sup>

Os mesmos autores avaliaram o efeito da dexametasona em diarreia provocada por *R. purshiana*. Ratos Wistar foram tratados por via intraperitoneal (i.p.) com dexametazona (0,03-0,3 mg/kg) antes da administração de cáscara-sagrada p.o. (800 mg/kg). Após 8 horas da administração de cáscara, foi observada a presença ou ausência de diarreia. Todos os animais mostraram sinais evidentes de diarreia após 8 horas de administração de cáscara. Contudo, dexametasona de uma forma dose-dependente foi capaz de proteger contra a indução de diarreia (60% de proteção).<sup>144</sup>

Ratos Wistar foram tratados com 800 mg/kg de *R. purshiana* p.o. Após 6,5 horas do tratamento, os ratos foram anestesiados e o cólon foi lavado com solução salina morna, para remoção do conteúdo. Após 30 min, o cólon foi isolado e preenchido com 2,5 mL de solução Tyrode. Os animais foram sacrificados após 60 min e o cólon foi removido. O transporte de água foi calculado a partir do volume de fluido gerado menos 2,5 mL da solução utilizada para preencher o cólon. Dexametasona (0,03-0,3 mg/kg) foi administrada 2 horas após a administração de cáscara. Foi observado que cáscara-sagrada inibiu a absorção intestinal de

água, em comparação com o grupo controle (1 mL absorvido no controle, 0,15 mL absorvido no grupo tratado). Dexametasona, de forma dose-dependente, reverteu a acumulação de fluido luminal promovida por cáscara, e não afetou a movimentação de água no grupo controle.<sup>144</sup>

**Tabela 3 – Estudos não clínicos, *in vitro*, de atividade farmacológica da espécie *Rhamnus purshiana***

Parte da planta	Extrato	Padronização do extrato	Concentração do extrato utilizada	
Atividade de proteção contra raios ultravioleta				
Casca do caule	Aquoso liofilizado	0,5 g /150 mL	150-550 mg/mL	
Atividade Citotóxica				
Cascas do caule	Extrato etanólico	Não informado	As concentrações utilizadas foram 3%, 10% e 40%. Para o ensaio de interação aditiva, foi utilizado o extrato a 10%.	
Casca do caule	Aquoso liofilizado	Não informado	A concentração variou de 15,6 a 2.000 mg/mL.	
Casca do caule	Aquoso liofilizado	0,5 g /150 mL	150-550 mg/mL	
Casca do caule	Aquoso liofilizado	0,5 g /150 mL	150-550 mg/mL	

Fonte: Autoria própria.  
FPS= fator de proteção solar.

	Metodologia	Resultado	Referência
	Atividade de proteção contra raios ultravioleta		
	Ensaio gene repórter para avaliar o efeito no receptor nuclear Pregnano X (PXR).	Não houve ativação significativa no PXR, o que sugeriu que os compostos presentes não são capazes de agir como agonistas em receptores PXR.	(142)
	Atividade Citotóxica		
	Os extratos foram avaliados espectrofotometricamente na faixa de 290-320 nm, em comparação com o padrão de metoxicinamato de octila (FPS 4).	O extrato de <i>R. purshiana</i> apresentou FPS equivalente a 4 e mostrou efeito aditivo quando adicionado de metoxicinamato de octila, apresentando FPS 7.	(84)
	Foram utilizadas cinco linhagens celulares humanas de câncer de fígado. As células foram incubadas com as diferentes concentrações do extrato em atmosfera de CO <sub>2</sub> e 100% de umidade. Foi feita a avaliação da viabilidade celular e a citotoxicidade foi determinada por comparação com o controle negativo.	O extrato (2.000 mg/mL) mostrou atividade de inibição de crescimento para as linhagens: HA22/VGH: 61,6% ORC/PRF/5: 55,6%	(83)
	Foi feita a avaliação da viabilidade celular em linhagem HeLa e a citotoxicidade foi determinada por comparação com o controle negativo.	O extrato só apresentou citotoxicidade em concentração superior a 500 mg/mL.	(142)
	Células HeLa foram transfectadas com 2 µg de pM e 4 µg de vetor repórter GAL4RE e tratadas com ligantes sintéticos e extratos durante 24 horas.	Não houve atividade transcricional por GAL4-DBD na presença de 400 mg/mL extratos.	(142)



**Tabela 4 – Estudos não clínicos, *in vivo*, de atividade farmacológica da espécie *Rhamnus purshiana***

Parte da planta	Extrato	Padronização do extrato	Concentração do extrato utilizada	
Potencial carcinogênico				
Cascas do caule	Não informado	Não informado	As concentrações utilizadas foram 120 e 240 mg/kg.	
Cascas do caule	Não informado	Não informado	800 mg/Kg	
Atividade diarreica				
Cascas do caule	Não informado	Não informado	800 mg/Kg	
Cascas do caule	Não informado	Não informado	800 mg/Kg	

continua

continuação

Metodologia	Resultado	Referência
<b>Potencial carcinogênico</b>		
<p>Cáscara-sagrada foi administrada em ratos, sozinha ou combinada com azoximetacina por 13 semanas para avaliar o potencial no desenvolvimento de foco de criptas aberrantes (FCA) e tumores induzidos por azoximetacina.</p>	<p>Cáscara-sagrada não induziu o desenvolvimento de FCA e tumor colônicos, nem modificou o número de tumores e FCA induzidos por azoximetacina.</p>	(143)
<p>Ratos Wistar foram tratados com 800 mg/kg de <i>R. purshiana per os</i>. Os animais foram sacrificados após 8 horas do tratamento e segmentos do cólon foram examinados.</p>	<p>Um aumento significativo da atividade de NO sintase cálcio-dependente, mostrando que NO está envolvido na diarreia e no aumento da secreção induzidos por <i>R. purshiana</i>.</p>	(144)
<b>Atividade diarreica</b>		
<p>Ratos Wistar foram tratados com dexametazona (0,03-0,3 mg/kg) e em seguida com cáscara-sagrada p.o. (800 mg/kg).</p>	<p>Após 8 horas da administração de cáscara, foi observada a presença ou ausência de diarreia. Todos os animais mostraram sinais evidentes de diarreia após 8 horas de administração de cáscara. Contudo, dexametazona, de uma forma dose-dependente, foi capaz de proteger contra a indução de diarreia (60% de proteção).</p>	(144)
<p>Ratos Wistar foram tratados com 800 mg/kg de <i>R. purshiana</i> p.o. Após 6,5 horas após o tratamento, os ratos foram anestesiados e o cólon foi lavado com solução salina morna, para remoção do conteúdo. Após 30 min, o cólon foi isolado e preenchido com 2,5 mL de solução Tyrode. Os animais foram sacrificados após 60 min e o cólon foi removido. O transporte de água foi calculado a partir do volume de fluido gerado menos 2,5 mL da solução utilizada para preencher o cólon.</p>	<p>Cáscara-sagrada inibiu a absorção intestinal de água, em comparação com o grupo controle (1 mL absorvido no controle, 0,15 mL absorvido no grupo tratado). Dexametazona, de forma dose-dependente, reverteu a acumulação de fluido luminal promovida por cáscara e não afetou a movimentação de água no grupo controle.</p>	(144)

continua



continuação

Parte da planta	Extrato	Padronização do extrato	Concentração do extrato utilizada	
Cascas do caule	Não informado	Não informado	800 mg/Kg	
Cascas do caule	Não informado	Não informado	800 mg/Kg	

continua

conclusão

	Metodologia	Resultado	Referência
	Ratos Wistar foram tratados com dexametasona (0,03-0,3 mg/kg) e em seguida com cáscara-sagrada p.o. (800 mg/kg).	Após 8 horas da administração de cáscara, foi observada a presença ou ausência de diarreia. Todos os animais mostraram sinais evidentes de diarreia após 8 horas de administração de cáscara. Contudo, dexametasona, de uma forma dose-dependente, foi capaz de proteger contra a indução de diarreia (60% de proteção).	(144)
	Ratos Wistar foram tratados com éster metílico de N <sup>G</sup> -Nitro-L-arginina (L-NAME, 2,5- 25 mg/kg, i.p) 15 min antes e 4 horas depois da administração de 800 mg/kg de cáscara-sagrada, p.o.	L-NAME foi capaz de reduzir a diarreia induzida por cáscara, sugerindo que NO esteja envolvido na diarreia e na secreção de fluidos promovidas por cáscara-sagrada.	(145)

Fonte: Autoria própria.

#### 4.4.2.3 *Ensaio ex vivo*

Informação não encontrada na literatura pesquisada.

## ■ 4.5 ESTUDOS CLÍNICOS

Em 2011, He e colaboradores publicaram um artigo de revisão sobre estudos de farmacocinética e absorção, distribuição, metabolismo e excreção (Adme) em humanos, para plantas medicinais. A revisão da literatura mostrou que, até aquele momento, não haviam sido publicados estudos sobre Adme e farmacocinética em humanos para *R. purshiana*.<sup>146</sup>

### 4.5.1 Fase I

Em uma avaliação da efetividade de laxantes utilizados pela população idosa, Petticrew e colaboradores concluíram que formulações contendo *R. purshiana* melhoram a constipação e aumentam a motilidade do intestino de forma significativa.<sup>147</sup>

### 4.5.2 Fase II

Informação não encontrada na literatura pesquisada.

### 4.5.3 Fase III

Informação não encontrada na literatura pesquisada.

### 4.5.4 Fase IV

Informação não encontrada na literatura pesquisada.

### 4.5.5 Estudos observacionais

Informação não encontrada na literatura pesquisada.

## ■ 4.6 RESUMO DAS AÇÕES E INDICAÇÕES POR DERIVADO DE DROGA ESTUDADO

A droga vegetal, os derivados vegetais e as formulações farmacêuticas contendo *Rhamnus purshiana* DC. são indicados como laxante suave, na constipação ocasional.

### 4.6.1 Vias de administração

Oral.<sup>26,97</sup>

### 4.6.2 Dose diária

Segundo a legislação brasileira, a dose diária deve estar entre 20 a 30 mg de derivados hidroxiantracênicos expressos em cascarosídeo A,<sup>97</sup> corroborada por Barnes e colaboradores e outros autores.<sup>4,26</sup>

### 4.6.3 Posologia (dose e intervalo)

A dose diária, preferencialmente, deve ser administrada à noite, antes de dormir.<sup>148</sup>

Pacientes utilizando outros medicamentos devem utilizar *R. purshiana* com intervalo de algumas horas, de forma a permitir que a absorção dos outros fármacos ocorra de forma adequada.<sup>149</sup>

### 4.6.4 Período de utilização

Devido ao risco carcinogênico, e também devido à nefrotoxicidade e hepatotoxicidade, *R. purshiana* não deve ser utilizada por longo período.<sup>150</sup> Por outro lado, Murillo e colaboradores relataram que *R. purshiana* possui efeito quimiopreventivo por interrupção do ciclo celular, apoptose e adesão celular.<sup>151</sup>

Rawat e colaboradores, em um artigo sobre laxantes sob o ponto de vista da medicina Ayurvedica, consideraram *R. purshiana* um dos purgantes e catárticos mais seguros e suaves, mas que deve ser utilizado somente de forma esporádica.<sup>152</sup>

O uso deve ser descontinuado, caso não seja observado o efeito esperado em dez dias de utilização.<sup>153</sup>

#### 4.6.5 Contraindicações

A utilização de *R. purshiana* é contraindicada para pacientes com doença renal. Antraquinonas podem se acumular no tecido renal e a capacidade desses compostos promoverem um desequilíbrio eletrolítico é significativa.<sup>154</sup>

#### 4.6.6 Grupos de risco

Não utilizar durante a gravidez e amamentação. Antraquinonas podem ser excretadas no leite, levando à intoxicação da criança.<sup>155</sup>

Não utilizar em crianças menores de 10 anos.<sup>26</sup>

Pacientes com problemas hepáticos podem apresentar toxicidade com o uso prolongado.<sup>156</sup>

#### 4.6.7 Precauções de uso

A Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (Iarc), por meio do programa para avaliar o potencial carcinogênico de fármacos e misturas, para humanos, considerou que havia evidências suficientes para classificar alguns remédios tradicionais, entre os quais *R. purshiana*, como risco 2B, ou seja, agentes para os quais há algum grau de probabilidade de ser carcinogênico.<sup>157</sup>

As cascas de *R. purshiana* só devem ser utilizadas um ano após a coleta ou após tratamento de envelhecimento acelerado. As cascas frescas apresentam antronas que podem causar quadros de intoxicação que incluem náusea, vômito e diarreia.<sup>158</sup>

*Rhamnus purshiana* pode reduzir o potássio sérico e assim, o uso concomitante com diuréticos e cardiotônicos deve ser evitado.<sup>156</sup>

O uso prolongado pode causar danos ao plexo nervoso do cólon, causando cólica, irritação da mucosa digestiva e redução da mobilidade intestinal.<sup>153</sup>

Stolk e Hoogtanders propuseram um método de detecção de uso abusivo de laxantes, por meio de análise da urina por Clae-DAD. Por esse método, glicuronídeo de emodina, metabólito excretado após a ingestão de *R. purshiana*, pode ser detectado na urina.<sup>159</sup>

#### 4.6.8 Efeitos adversos relatados

*Rhamnus purshiana* pode levar a distúrbios gastrointestinais, que incluem náusea, vômito e diarreia, devido à irritação da mucosa gástrica.<sup>160</sup> O uso crônico de laxantes contendo antraquinonas pode levar a vários sintomas e sinais tais como dor abdominal, diarreia, náusea, vômito e hipocalcemia.<sup>161</sup> Podem levar ao cólon catártico, uma condição na qual ele se torna atônico e dilatado.<sup>162</sup> A ocorrência de pseudomelanose coli<sup>163</sup> tem sido sugerida como marcador de uso abusivo de laxantes contendo antracênicos. Em um estudo envolvendo 33 pacientes com adenomas e carcinomas, 31 afirmaram utilizar laxantes antracênicos de forma abusiva por períodos entre 10 e 30 anos.<sup>136</sup>

A utilização de um fitoterápico contendo *R. purshiana*, como indicado pelo fabricante (usar por cinco dias), levou à ocorrência de nefrite túbulo-intersticial unilateral aguda, diarreia, dor abdominal e hematúria. Os sintomas desapareceram após hemodiálise.<sup>164</sup>

Nadir e colaboradores descreveram o caso de um homem de 48 anos que apresentou sintomas de distúrbios hepáticos após a ingestão de cápsulas contendo 425 mg de *R. purshiana* (teor em cascarosídeos igual a 5%), três vezes ao dia, por três dias. No segundo dia, apresentou distúrbios estomacais que evoluíram para um quadro mais severo, constituído de dor abdominal, vômito e fraqueza generalizada. O paciente apresentou hipertensão portal como resultado de hepatite colestática severa. Os sintomas de ascite e icterícia tiveram resolução após três meses da interrupção de uso das cápsulas de *R. purshiana*.<sup>165</sup>

O uso crônico de *R. purshiana*, além de provocar cólicas intestinais, altera o balanço eletrolítico, principalmente levando à deficiência de potássio, causando um círculo vicioso e uma dependência de laxantes.<sup>105</sup> Também pode elevar a pressão sanguínea.<sup>166</sup>

Em um estudo sobre pseudomelanose coli (pigmentação anormal do cólon devido à utilização de antranoides) envolvendo oito pacientes, mostrou-se que todos os sujeitos estavam utilizando laxantes contendo derivados antracênicos, entre os quais a droga vegetal *R. purshiana* e o derivado casantranol. Foi observado aumento significativo de corpos apoptóticos no epitélio do cólon, devido ao uso dos laxantes. O pigmento é devido à apoptose das células epiteliais da mucosa que são fagotizadas pelos macrófagos intra e subepiteliais.<sup>167, 168</sup> A pigmentação usualmente desaparece após 4-12 meses de interrupção de uso.<sup>4</sup>

## 4.6.9 Interações medicamentosas

O receptor de pregnanos X (PXR), em especial, exerce função crucial na homeostase de metabolização e eliminação de endobióticos e xenobióticos por meio da regulação de enzimas do citocromo P450, especialmente a CYP3A4. A utilização concomitante de fármacos, ou desses, com determinados tipos de alimentos ou fitoterápicos que apresentem agonismo ou antagonismo com receptores nucleares, pode interferir na terapêutica. Nesse sentido, o extrato aquoso de *R. purshiana* não apresentou interação com PXR em experimentos *in vivo*, indicando que essa droga vegetal parece não estar envolvida com interações medicamentosas via CYP 450.<sup>142</sup>

### 4.6.9.1 Descritas

A utilização concomitante com diuréticos da classe das tiazidas deve ser evitada<sup>169</sup> devido ao risco da ocorrência de redução acentuada de potássio sérico, levando à potencialização do efeito.<sup>156,161,170</sup> Também pode potencializar o efeito de fármacos esteroidais.<sup>165</sup>

Devido à ocorrência de hipocalcemia,<sup>171</sup> a utilização concomitante com antiarrítmicos e glicosídeos cardíacos deve ser evitada.<sup>169,172,173</sup>

### 4.6.9.2 Potenciais

A utilização de *R. purshiana* pode reduzir a absorção de fármacos dependentes de absorção entérica devido ao aumento da taxa do trânsito intestinal.<sup>170,174,175</sup> Assim, Patsalos e Perucca sugeriram que a possibilidade da interferência na absorção de fármacos antiepilépticos deve ser considerada.<sup>176</sup>

Pode interagir com anti-inflamatórios não esteroidais.<sup>177</sup>

## 4.6.10 Informações de superdosagem

### 4.6.10.1 Descrição do quadro clínico

Os sintomas mais evidentes são dor abdominal, contrações e diarreia severa, com a consequente perda de líquidos e eletrólitos.<sup>4</sup> Pode ocorrer nefrite e hematúria.<sup>164</sup>

### 4.6.10.2 Ações a serem tomadas

Deve-se interromper o uso e procurar orientação médica.<sup>156</sup>





**5**

**INFORMAÇÕES  
&  
GERAIS**

## ■ 5.1 FORMAS FARMACÊUTICAS / FORMULAÇÕES DESCRITAS NA LITERATURA

A espécie *R. purshiana* consta da 1ª Edição da *Farmacopeia Brasileira*.<sup>178</sup> Na *Farmacopeia Brasileira* 2ª ed.<sup>xvii</sup> são encontradas duas monografias: Cáscara-sagrada (*cortex rhamni purshianae*) e Pó de Cáscara-sagrada (*pulvis rhamni purshianae*);<sup>179</sup> na *Farmacopeia* 3ª ed. também contém a monografia da droga vegetal.<sup>180</sup> Todas recomendam a utilização da droga vegetal após um ano da coleta. A *Farmacopeia Brasileira* 4ª ed. apresenta a possibilidade de a droga vegetal ser submetida a um processo de oxidação acelerada, que consiste em secagem em estufa a 100-105°C, por 1 hora.<sup>25</sup> A droga vegetal deve ser mantida em local seco e ao abrigo da luz.<sup>25,179,180</sup>

Barnes e colaboradores citaram a utilização de 0,3 a 1,0 g de casca seca, em dose única diária, infusão e extrato líquido.<sup>26</sup> Para a preparação extemporânea, devem ser empregados 1,5-2,0 g de casca seca para cada 150 mL de água para o preparo de infusão.<sup>26</sup> Os mesmos autores orientam que a dose diária das formulações devem conter o equivalente a 20-30 mg de derivados hidroxiantracênicos, calculados em cascarosídeo A.

A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n.º 10/2010<sup>xviii</sup> orientava a preparação por decocção, utilizando 0,5 g de casca em 150 mL de água.<sup>181</sup> A utilização deveria ser realizada logo após o preparo, antes de dormir, apenas a partir dos 12 anos de idade.<sup>26,181</sup>

O modo de utilização do extrato líquido difere um pouco do infuso ou da decocção. A posologia indicada é 2-5 mL.<sup>26</sup>

## ■ 5.2 PRODUTOS REGISTRADOS NA ANVISA E OUTRAS AGÊNCIAS REGULADORAS

A agência norte americana Food and Drug Administration (FDA) publicou uma regulação, em 9 de maio de 2002, banindo o uso de *R. purshiana* como ingrediente laxativo em produtos *over-the-counter* (OTC). De acordo com essa regulação, os ingredientes relacionados à cáscara-sagrada (incluindo casantrol, extrato fluido de cáscara, extrato fluido aromático de cáscara, cascas de cáscara e extrato de cáscara-sagrada) não são considerados GRASE, ou seja, geralmente

<sup>xvii</sup> Nota dos organizadores: A 1ª, 2ª, 3ª, 4ª e 5ª edições da *Farmacopeia Brasileira* não são mais vigentes. Em 2019, foi publicada a 6ª edição e o seu volume II contém a monografia de cáscara-sagrada (*Rhamni purshianae cortex*), com texto atualizado. Também constam dessa edição monografias de tintura e extrato fluido de cáscara-sagrada.

<sup>xviii</sup> Nota dos Organizadores: a RDC nº 10/2010 foi revogada por meio da RDC nº 26/2014, entretanto suas informações sobre drogas vegetais são consideradas no presente trabalho.

reconhecidos como seguros e efetivos para uso como ingrediente estimulante laxativo em produtos vendidos sem prescrição médica.<sup>182, 183</sup>

*Rhamnus purshiana* está na lista de registro simplificado para medicamento fitoterápico na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).<sup>97</sup>

Produtos registrados na Anvisa e em outras agências reguladoras que possuem como ativo a *R. purshiana* estão descritos na Tabela 5.

**Tabela 5 – Medicamentos fitoterápicos que apresentam em sua formulação ativa derivados da espécie *Rhamnus purshiana***

Produto	Laboratório	Forma farmacêutica	Padronização
Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) <sup>184</sup>			
Cáscara sagrada	Bionatus Laboratorio Botânico Ltda.	Cápsulas contendo 380 mg de extrato seco de <i>Rhamnus purshiana</i>	Padronizado em 7,6 mg (2,0%) de cascarosídeo A
Cáscara sagrada	Herbarium Laboratório Botânico Ltda.	Cápsulas contendo 75 mg de extrato seco de <i>Rhamnus purshiana</i>	Equivalente a 12 mg (16 %) de cascarosídeo A
Heblax	Infan – Indústria Química Farmacêutica Nacional	Cápsulas	Não informado
Laxoherb	Laboratório Químico Farmacêutico Tiaraju Ltda.	Cápsulas	Não informado
Purgalax	Pronatus do Amazonas Indústria e Comércio de Produtos Farmacêuticos e Cosméticos Ltda.	Cápsulas	Não informado

continua

conclusão

Produto	Laboratório	Forma farmacêutica	Padronização
ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos e Tecnologías Medicas) <sup>185</sup>			
Cáscara sagrada*	La Serranita S.A.	Comprimidos contendo 120 mg de <i>Rhamnus purshiana</i>	Não informado
Cáscara sagrada + Aloe Saint Gottard	Laboratorios Pharmamerican SRL	Cápsulas contendo 150 mg de <i>Rhamnus purshiana</i>	Não informado
Cascara sagrada Oligoplex*	Laboratorios Dr Madaus y Co. S. C. A.	Comprimidos contendo 72,7 mg de de <i>Rhamnus purshiana</i>	Não informado

Fonte: Autoria própria.

\*Não é considerado medicamento fitoterápico de acordo com as normas brasileiras por conter outras substâncias em sua composição.

### ■ 5.3 EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

De acordo com a bula padronizada de *Rhamnus purshiana*, armazenar em temperatura ambiente, em local fresco, seco e ao abrigo da luz.<sup>184</sup>

### ■ 5.4 ROTULAGEM

Deve seguir as orientações constantes na RDC n.º 71/2009, que estabelece as regras para rotulagem de medicamentos.<sup>186</sup>

### ■ 5.5 MONOGRAFIAS EM COMPÊNDIOS OFICIAIS E NÃO OFICIAIS

A espécie *Rhamnus purshiana* DC possui monografia oficial na *Farmacopeia Brasileira*, 1ª Edição.<sup>XIX178</sup> Além disso, está presente também no Formulário de Fitoterápicos da *Farmacopeia Brasileira*, 1ª Edição. Neste documento, são citadas três formulações farmacêuticas derivadas da planta: preparações extemporâneas, tintura e xarope.<sup>187</sup>

<sup>XIX</sup> Nota dos organizadores: A 1ª edição da *Farmacopeia Brasileira* não é mais vigente. Em 2019, foi publicada a 6ª edição e o seu volume II contém a monografia de cáscara-sagrada (*Rhamni purshianae cortex*), com texto atualizado. Também constam dessa edição monografias de tintura e extrato fluido de cáscara-sagrada.

Barnes e colaboradores citam que *Rhamnus purshiana* está listada nos seguintes compêndios: *Farmacopeia Homeopática Britânica* (BHP 1996), *Farmacopeia Britânica* (BP 2007), *Complete German Commission E, ESCOP 2003*, *Martindale 35th ed.*, *Farmacopeia Europeia* (Ph Eur 2007), *Farmacopeia dos Estados Unidos da América* (USP 29/NF24).<sup>26</sup>

## ■ 5.6 PATENTES SOLICITADAS PARA A ESPÉCIE VEGETAL

As buscas por patentes foram realizadas utilizando-se a nomenclatura botânica e popular da espécie em dois diferentes escritórios de patentes: Instituto Nacional da Propriedade Industrial (Inpi) e *European Patent Office* (EPO), *United States Patent and Trademarks* (USPTO), *World Intellectual Property Organization* (WIPO), *Japanese Patent Office* (JPO). Não foram encontrados depósitos de patentes para diferentes extratos de *Rhamnus purshiana* ou seu sinônimo *Frangula purshiana*, ou para cáscara ou cáscara sagrada, em pesquisa realizada no banco de dados do Inpi, no dia 10/8/2014.<sup>188</sup> No banco de dados da EPO, a pesquisa foi realizada em 10/8/2014, primeiramente, com a utilização da nomenclatura botânica da espécie (*Rhamnus purshiana*, seguido de *Frangula purshiana*) e da sinonímia vernacular (cáscara sagrada e cáscara), sendo obtidos 68 resultados. Desses, duas solicitações não se referiam a *R. purshiana*. Os resultados obtidos estão listados na Tabela 6.

No banco de dados USPTO, a pesquisa foi realizada em 13/9/2014, primeiramente, com a utilização da nomenclatura botânica da espécie (*Rhamnus purshiana*, seguido de *Frangula purshiana*) e da sinonímia vernacular (cáscara-sagrada e cáscara), sendo obtidos 254 resultados. Desses, somente 64 solicitações referiam-se a *R. purshiana*. Os resultados obtidos estão listados na Tabela 7.

No banco de dados WIPO, a pesquisa foi realizada em 14/9/2014, primeiramente, com a utilização da nomenclatura botânica da espécie (*Rhamnus purshiana*, seguido de *Frangula purshiana*) e da sinonímia vernacular (cáscara-sagrada e cáscara), sendo obtidos 84 resultados, dos quais 37 referiam-se a *R. purshiana* e os resultados estão contidos na Tabela 8.

Da mesma forma foi realizada uma busca no banco de dados JPO em 14/9/2014. Foram encontrados quatro resultados listados na Tabela 9.

Adicionalmente, foi realizada uma pesquisa utilizando a ferramenta Google Patents, com os mesmos termos utilizados para as bases de dados Inpi e EPO, USPTO. Os resultados estão apresentados na Tabela 10. Foram excluídos aqueles já citados nas bases de dados supracitadas.

**Tabela 6 – Patentes solicitadas para a espécie  
*Rhamnus purshiana* no banco de dados EPO<sup>189</sup>**

Publicação	Títulos	Detalhes
24/10/2013	Pharmaceutical composition and method for reducing weight [US2013280347 (A1)]	A invenção refere-se ao método de redução de peso, envolvendo nutrientes e medicamentos homeopáticos contendo <i>Adonis vernalis</i> , <i>calcium carbonicum</i> Hahnemann, <i>Capsicum</i> , Cáscara, <i>Fucus vesiculosus</i> , grafites, kalium carbonicum e <i>Phytolacca</i> .
17/7/2013	Powder of treatment of scrotal eczema by using cascara sagrada [CN103202979 (A)]	Formulação em pó contendo, entre outros compostos, cáscara-sagrada.
23/1/2013	Pharmaceutical agente, nutrition for a patient and weight reduction method [EP 2548564 (A1)]	Resumo não disponível.
12/12/2012	Preparation method of chinese medicinal lotion treating insomnia type closed fractures [CN102813901 (A)]	Formulação contendo, entre outros compostos, cáscara-sagrada.
22/8/2012	Preparation method for Traditional chinese medicine for treating heat-toxin ecthyma [CN102641438 (A)]	Formulação contendo, entre outros compostos, cáscara-sagrada.
1º/8/2012	Preparation method for Traditional chinese medicine lotion for treating insect bite type ecthyma [CN102614395 (A)]	Formulação contendo, entre outros compostos, cáscara-sagrada.
1º/8/2012	Preparation method for Traditional chinese medicine for treating pus type ecthyma [CN102614415 (A)]	Formulação contendo, entre outros compostos, cáscara-sagrada.
25/1/2012	Method for preparing Traditional Chinese medicine lotion for treating diarrhea type bedsore [CN 102327444 (A)]	Formulação contendo, entre outros compostos, cáscara-sagrada.
25/8/2010	Chinese medicinal composition for treating diabetes and preparation method thereof [CN101810778 (A)]	Formulação contendo, entre outros compostos, cáscara-sagrada.
18/8/2010	Traditional medicine composition for treating hyperglycemia and preparation method thereof [CN 101804170 (A)]	Formulação contendo, entre outros compostos, cáscara-sagrada.

continua



continuação

Publicação	Títulos	Detalhes
17/3/2010	Improvement in medicinal products for introduction into intestines [GB 190918596 (A)]	Comprimidos de revestimento entérico contendo, entre outros componentes, cáscara-sagrada.
17/4/2004	Food for cleaning intestine and manufacturing method thereof [KR20040032718 (A)]	Método de obtenção de uma mistura de ervas contendo, entre outros componentes, cáscara-sagrada.
13/4/2004	Diet food composition blocking absorption of carbohydrate and lipid [KR20040031398 (A)]	Método de obtenção de um composto contendo, entre outros componentes, cáscara-sagrada, que inibe a absorção de carboidratos e lipídios, decompõe a gordura corporal acumulada e protege a pele.
13/4/2004	Medicinal herbs concentrate for improving constipation and method of manufacturing method thereof [KR 20040031491 (A)]	Método de obtenção de um extrato aquoso concentrado contendo, entre outros componentes, cáscara-sagrada, para o tratamento da constipação.
1º/4/2004	Production method of health food using <i>Malva verticillata</i> leaf powder and kelp as main ingredients [KR 20040026939 (A)]	Método de obtenção de um produto pulverizado contendo, entre outros componentes, cáscara-sagrada.
20/3/2004	Composition for improving constipation KR20040024008 (A)]	Método de obtenção de um produto contendo, dentre outros componentes, cáscara-sagrada, para melhorar a constipação pelo aumento do movimento intestinal.
5/2/2004	Manufacture method, various uses and extracts for the development of anti-constipation functional food materials from Oriental herbal medicines [KR 20040010854 (A)]	Método de obtenção de um produto contendo, entre outros componentes, cáscara-sagrada.
12/3/2003	Anti-obesity composition containing natural dietary fibers and functional ingredients, and dietary supplementation food made by using the same as effective components [KR 20030021215 (A)]	Método de obtenção de um extrato contendo, entre outros componentes, cáscara-sagrada, para inibir a obesidade.

continua

continuação

Publicação	Títulos	Detalhes
6/3/2003	Anti-obesity composition containing natural material extracts and diet food using the same ingredients [KR 20030019519 (A)]	Método de obtenção de um extrato contendo, entre outros componentes, cáscara-sagrada, para inibir a obesidade e tratar a constipação.
12/12/2002	Ingestible beverage [US2002187235 (A)]	Formulação laxante contendo, entre outros compostos, cáscara-sagrada, com efeito sinérgico para alívio e prevenção de constipação aguda e crônica.
17/1/2002	Multifuncional diet bread [KR2002005547 (A)]	Pão dietético contendo trigo, cáscara-sagrada e outros ingredientes para tratamento e prevenção de doenças em adultos.
4/8/2001	Preparation method of mixed tea containing powdered extract of cascara sagrada [KR20010073975 (A)]	Método de preparação de chá misto contendo, dentre outras drogas vegetais, extrato de cascara obtido por <i>spray-drying</i> .
24/4/2001	Non-aqueous colonic purgative formulations [EA001443 (B1)]	A invenção refere-se a uma composição não aquosa de administração oral, capaz de induzir purgação do cólon de um paciente, constituída de uma quantidade purgativa efetiva de uma mistura de sais de fosfato combinados com uma quantidade efetiva de ao menos uma composição selecionada de um grupo consistindo de sais diversos, fenolftaleína, sorbitol, bisacodil, metilcelulose, carboximetilcelulose, psilium, tragacanta, óleo de castor, Senna, cascara sagrada, aloé, entre outros.
23/11/1999	Herbal intestinal tract cleanser [US 5989560 (A)]	Método de obtenção de uma formulação contendo um componente sólido e um líquido. O componente sólido contém, entre outros compostos, cáscara-sagrada, para inibir a obesidade.

continua



continuação

Publicação	Títulos	Detalhes
13/1/1998	Herbal compound for relief of PMS through menopausal symptoms [US5707630 (A)]	Método de obtenção de uma formulação contendo, entre outros compostos, cáscara-sagrada, para inibir os sintomas de desequilíbrio hormonal feminino.
8/10/1981	Composição catártica [JPS56128719 (A)]	Refere-se à formulação contendo folhas de senne e cáscara-sagrada em proporção específica para promover forte efeito catártico por sinergismo
8/10/1981	Composição catártica [JPS56128720 (A)]	Refere-se à formulação contendo <i>Rheum</i> e cáscara-sagrada em proporção específica para promover forte efeito catártico por sinergismo.
14/12/1971	Method of obtaining cascarosides from cascara bark [US3627888 (A)]	Resumo não disponível.
17/0/1971	Improvements in and related to cascara preparations [GB1222669 (A)]	Extrato concentrado obtido por pó de casca finamente pulverizado para uso oral na forma de preparações sólidas e líquidas.
13/5/1970	Extraction of anthracenic and anthraquinonic glycosides from plants [GB1191482 (A)]	Método de obtenção de extratos de plantas, incluindo cáscara, com álcoois anidros, para ser usado para tratar constipação crônica.
11/11/1970	Fecal softner [GB1212119 (A)]	Composição laxante contendo diversos ingredientes ativos, podendo incluir extrato de cáscara.
10/12/1969	Pharmaceutical preparations for the treatment of coughs [GB1173457 (A)]	Forma farmacêutica líquida contendo um antitussígeno, um expectorante e rum, A formulação compreende, entre outros componentes, extrato fluido de cáscara.
6/7/1966	Choleretic composition containing susbtituted cycloalkane-alkanoic acid derivatives thereof and new such acids and derivatives [GB1035100 (A)]	Refere-se a uma formulação farmacêutica contendo, entre outros, extrato de cáscara.

continua

continuação

Publicação	Títulos	Detalhes
24/7/1963	Antacid preparation and the method for producing same	Método de preparação de forma farmacêutica composta de partículas esféricas contendo antiácidos solúveis em água, bem como outras substâncias tais como extrato fluido de cáscara.
19/4/1961	Improvements in or relating to methods of producing intestine regulators [GB865595 (A)]	Formulação para o tratamento ou prevenção de constipação de uso oral, contendo laxantes diversos, incluindo cáscara-sagrada.
30/10/1957	Improvement in or related to medicinal preparations [GB785555 (A)]	Preparação oral para o tratamento de hemorroidas incluindo 10-35% de álcoois, ácidos e ésteres de cadeia longa, podendo conter laxante, entre os quais extratos de cáscara.
26/6/1957	Improvement in or related to the production of tablets by pressure [GB777516 (A)]	Refere-se à produção de comprimidos contendo aproximadamente 25% de material ceroso, contendo adsorventes diversos, incluindo laxantes tais como cáscara em pó.
29/6/1954	Method of debitterization of cascara sagrada [US2682533 (A)]	Resumo não disponível.
15/5/1951	Methanol extraction of cascara bark [US2552896 (A)]	Resumo não disponível.
12/12/1940	Laxative preparations [GB530445 (A)]	Refere-se à preparação laxativa de liberação entérica contendo laxantes fenólicos, entre os quais cáscara.
8/3/1938	Process of making extract of cascara sagrada or the like [US2110206 (A)]	Resumo não disponível.
8/3/1938	Process of making extract of cascara sagrada or the like [US2110205 (A)]	Resumo não disponível.
16/6/1937	New and improved production of pectin composition [GB467370 (A)]	Refere-se a revestimento para forma farmacêutica contendo pectina e fármaco laxante, entre os quais cáscara.
28/6/1934	Flaked vegetable tissue for extraction and method of making the same [GB12385 (A)]	Refere-se à preparação de material fibroso de origem vegetal, incluindo cascas de cáscara, para ser utilizado na produção de extratos medicinais.

continua

continuação

Publicação	Títulos	Detalhes
11/07/1933	Cascara sagrada [US1917598 (A)]	Resumo não disponível.
10/8/1933	Na improved method of treating insoluble or partially insoluble solid compounds for internal use [GB396594 (A)]	Método de revestimento de sementes de <i>Psyllium</i> sp com material apresentando propriedade de absorção de líquido, acrescido de outras substâncias tais como cáscara.
18/9/1930	Improvements in the treatment of extract of cascara sagrada [GB335115 (A)]	Método de eliminação do flavor desagradável de extrato aquoso de cascara sagrada pela adição de oxigênio produzido por peróxido de hidrogênio adicionado ao extrato com um agente redutor tal como carvão.
15/10/1928	Process for the manufacture of water-soluble anthraquinone glucosides [GB298674 (A)]	Refere-se a extrato de glicosídeos antracênicos de cáscara, tratado com hidróxidos metálicos para precipitar impurezas.
21/11/1912	Process of preparing a refined extract of cascara sagrada (GB 191202161 (A))	Método de preparação de extrato de cáscara-sagrada contendo emodina, por contato de extrato aquoso com solução de sal para precipitação de componentes indesejáveis. O sal é removido por adição de álcool e então o extrato é concentrado.
5/11/1912	Process of preparing a refined extract from cascara sagrada [US 1043209 (A)]	Resumo não disponível.
14/12/1909	Agar-agar cascara product [US 943165 (A)]	Resumo não disponível.
6/5/1909	A medicinal compound for human use [GB190820334 (A)]	Refere-se a uma pílula para tratamento de doenças relacionadas ao sangue, ao estômago, aos rins e a outros, contendo vários componentes incluindo cáscara-sagrada.
25/8/1908	Agar-agar cascara product and process of making same [US 896807 (A)]	Resumo não disponível.

continua

conclusão

Publicação	Títulos	Detalhes
14/5/1908	Process for obtaining the active constituent of the bark of cascara sagrada ( <i>Rhamnus purshiana</i> ) [GB190801617 A]	Resumo não disponível.
24/1/1907	Improvement in medicines for constipation and the like [GB190619311 (A)]	Remédio para constipação contendo ágar, com ou sem extrato de cáscara-sagrada.
02/3/1905	A mixture for the production of a beverage [GB190410591 (A)]	Cacau e alimentos estimulantes misturados com laxantes, tais como cáscara.
16/7/1903	Medicinal compound [GB190313263 (A)]	Infusão depurativa contendo várias plantas medicinais incluindo cáscara-sagrada.

**Tabela 7 – Patentes solicitadas para a espécie *Rhamnus purshiana* no banco de dados USPTO<sup>190</sup>**

Publicação	Títulos	Detalhes
15/7/2014	Methods and compositions for the treatment of heart failure and other disorders 98779090)	Peptídeos que atuam como agonista de receptores GC-C de e contêm ao menos 1 D-cys, úteis para o tratamento de doenças relacionadas à diurese e aos agravos cardíacos, bem como outros agravos, podendo ser combinadas com extratos de plantas, inclusive cáscara-sagrada.
15/7/2014	Melanin modification compositions and methods of use (8778315)	Composição para redução da distribuição de melanina contendo 4-etoxibenzaldeído e 1 ou mais agentes, incluindo extrato de cáscara-sagrada, para tratamento e prevenção de problemas relacionados à pigmentação para o clareamento da pele.
3/6/2014	NGNA compositions and methods of use (8741361)	Método para tratamento da obesidade em humanos contendo extrato de pepino do mar e um extrato de outra planta tal como cáscara.

continua



continuação

Publicação	Títulos	Detalhes
27/5/2014	Cold infusion process for fortifying coffee beans (8734885)	Processo de infusão a frio para fortificar grãos de café com um ou mais aditivos, entre os quais cáscara-sagrada.
29/4/2014	5-HT.sub.3 receptor modulators, methods of making, and use thereof (8710047)	Novos moduladores do receptor 5-HT.sub.3 para o tratamento de várias desordens incluindo náusea e vômito induzidos por quimioterapia, náusea e vômito pós-operatórios e síndrome do intestino irritável, adicionados e um ou mais outros ativos, incluindo cáscara-sagrada.
29/4/2014	5-HT.sub.3 receptor modulators, methods of making, and use thereof (8710046)	Novos moduladores do receptor 5-HT.sub.3 para o tratamento de várias desordens incluindo náusea e vômito induzidos por quimioterapia, náusea e vômito pós-operatórios e síndrome do intestino irritável, adicionados e um ou mais outros ativos, incluindo cáscara-sagrada.
15/4/2014	Compositions and methods of treating viral infections (8697670)	Nutracêutico contendo polissacarídeos sulfatados, polissacarídeos de Astragalus, e resveratrol podendo ser combinados com outros suplementos, incluindo cáscara-sagrada, útil para reduzir o peso corporal, aumentar a massa magra, prevenir e aliviar os sintomas de resfriados, entre outras ações.
1º/4/2014	Surgical adjuvant composition and associated methods of use (8685468)	Adjuvante cirúrgico para melhorar necrose e/ou apoptose tissular, contendo adjuvante (por exemplo, cáscara-sagrada) para redução da necrose e/ou apoptose celular.
18/2/2014	Pharmaceutical composition and method for reducing weight (8652541)	Método para redução de peso, envolvendo formulação contendo, entre outros ingredientes, <i>R. purshiana</i> .

continua

continuação

Publicação	Títulos	Detalhes
28/1/2014	Nuclear receptor binding agents (8637706)	Nova classe de moduladores seletivos de estrogênio (SERMS), úteis para a prevenção e/ou tratamento de uma série de doenças e condições tais como prevenção e tratamento de câncer, osteoporose, doenças relacionadas a hormônios, a fogachos ou a sintomas vasomotores, desordens neurológicas, doenças cardiovasculares e obesidade, contendo ainda adjuvantes tais como cáscara-sagrada.
14/1/2014	NGNA compositions and methods of use (8628793)	Composição para tratamento ou prevenção de infecções virais, tais como resfriado comum, contendo compostos naturais, incluindo cáscara-sagrada.
29/10/2013	Pharmaceutical composition and method for reducing weight [8568796]	Método para redução de peso, envolvendo formulação contendo, entre outros ingredientes, <i>R. purshiana</i> .
15/10/2013	Dietary supplement with protein activator (8557303)	Suplemento contendo ao menos uma planta, podendo ser, entre outras, <i>R. purshiana</i> .
10/12/2013	Compositions and methods modulating MG29 for the treatment of diabetes (8603993)	Composição e método para tratamento de disfunção muscular, incluindo diabetes, contendo nucleotídeos e polipeptídeos em combinação com carreador farmacêutico, por exemplo, cáscara-sagrada, para tratamento de condição patológica associada à regulação intracelular alterada de Ca <sup>2+</sup> .
19/10/2013	Pharmaceutical composition and method for reducing weight (8568796)	Composição farmacêutica homeopática para a redução de peso incluindo os seguintes componentes: <i>Adonis vernalis</i> , Calcium carbonicum Hahnemann, Capsicum, Cáscara, <i>Fucus vesiculosus</i> , Graphites e Kalium Carbonicum e <i>Phytolacca</i> , bem como um método nutricional para redução de peso.

continua



continuação

Publicação	Títulos	Detalhes
8/10/2013	Homeopathic remedies and methods for enhancing weight loss (8551535)	Composição e formulação homeopáticas para auxílio na perda de peso e na manutenção do peso corporal.
1º/10/2013	Dosage forms of plant-derived cathartics (8545902)	Composição para a liberação melhorada de catárticos de origem vegetal, contendo derivado vegetal catártico e um sistema efervescente, formando uma forma farmacêutica sólida que dissolve ou dispersa em água.
17/9/2013	NGNA compositions and methods of use (8535732)	Composição para tratamento da obesidade viral.
13/8/2013	Colonic purgative composition with soluble binding agent (8507009)	Nova composição purgative colônica em forma farmacêutica sólida contendo ao menos um purgante e ao menos um ligante solúvel, não fermentativo, por exemplo, polietilenoglicol.
6/8/2013	5-HT.sub.3 receptor modulators, methods of making, and use thereof (8501729)	Novos moduladores do receptor 5-HT.sub.3 para o tratamento de várias desordens incluindo náusea e vômito induzidos por quimioterapia, náusea e vômito pós-operatórios e síndrome do intestino irritável, adicionados e um ou mais outros ativos, incluindo cáscara-sagrada.
25/6/2013	Compositions and methods for the treatment of overactive bladder (8470864)	Composição farmacêutica contendo oxibutinina ou tolterodina, além de outros componentes, podendo ser cáscara-sagrada, para tratamento de pacientes com problemas de bexiga superativas.
22/11/2012	Synergistic phytoceutical compositions (8062680)	Composição fitoterápica para a prevenção e tratamento de problemas circulatórios, endócrinos femininos e dermatológicos com efeitos sinérgicos e efeitos colaterais mínimos.

continua

continuação

Publicação	Títulos	Detalhes
07/08/2012	Melanin modification compositions and methods of use (8236288)	Composição para redução da distribuição de melanina contendo 4-etoxibenzaldeído e um ou mais agentes, incluindo extrato de cáscara-sagrada, para tratamento e prevenção de problemas relacionados à pigmentação, para o clareamento da pele.
17/7/2012	Compositions comprising polyunsaturated fatty acid monoglycerides or derivatives thereof and uses thereof (8222295)	Compostos e composição contendo ácidos graxos poli-insaturados, monoglicerídeos e derivados úteis para melhorar a solubilidade e a biodisponibilidade de outros ativos.
12/6/2012	Compositions comprising polyunsaturated fatty acid monoglycerides or derivatives thereof and uses thereof (8192324)	Compostos e composição contendo ácidos graxos poli-insaturados, monoglicerídeos e derivados úteis para melhorar a solubilidade e a biodisponibilidade de outros ativos.
17/4/2012	Nuclear receptor binding agents (8158828)	Nova classe de moduladores seletivos de estrogênio (Serms), úteis para a prevenção e/ou tratamento de uma série de doenças e condições tais como prevenção e tratamento de câncer, osteoporose, doenças relacionadas a hormônios, a fogachos ou a sintomas vasomotores, desordens neurológicas, doenças cardiovasculares e obesidade, contendo ainda adjuvantes tais como cáscara-sagrada.
28/2/2012	5-HT.sub.3 receptor modulators, methods of making, and use thereof (8124600)	Novos moduladores do receptor 5-HT.sub.3 para o tratamento de várias desordens incluindo náusea e vômito induzidos por quimioterapia, náusea e vômito pós-operatórios e síndrome do intestino irritável, adicionados em um ou mais outros ativos, incluindo cáscara-sagrada.

continua



continuação

Publicação	Títulos	Detalhes
7/2/2012	Synergistic phytoceutical compositions (8110230)	Composição fitoterápica para a prevenção e tratamento de problemas circulatórios, endócrinos femininos e dermatológicos com efeitos sinérgicos e efeitos colaterais reduzidos.
11/9/2011	Composition and method for inhibiting, preventing, or ameliorating complications associated with ingestion of a medicinal, chemical, or biological substance or agent (8263561)	Composição terapêutica contendo um princípio ativo e um agente diarreico para reduzir os danos ou efeitos indesejados de superdosagem de medicamentos.
8/3/2011	NGNA compositions and methods of use (7901715)	Composição para tratamento da obesidade viral.
24/8/2010	Therapy for the treatment of disease (7781472)	Composição farmacêutica contendo oxibutinina, além de outros componentes, podendo ser cáscara-sagrada, para tratamento de pacientes com problemas de bexiga superativas.
18/5/2010	Colonic purgative composition with soluble binding agent (7718197)	Nova composição purgative colônica em forma farmacêutica sólida contendo ao menos um purgante e ao menos um ligante solúvel, não fermentativo, por exemplo, polietilenoglicol.
6/4/2010	Composition for inhibiting or preventing the formation of a biofilm (7691418)	Compostos para inibir ou prevenir a formação de biofilmes contendo antraquinonas e ao menos um extrato de planta, podendo ser cáscara-sagrada.
30/3/2010	Formulation for menopausal women (7687485)	Composição para melhorar os sintomas pré e pós-menopausa.
30/3/2010	Colonic purgative composition with soluble binding agent (7687075)	Nova composição purgative colônica em forma farmacêutica sólida contendo ao menos um purgante e ao menos um ligante solúvel, não fermentativo, por exemplo, polietilenoglicol.

continua

continuação

Publicação	Títulos	Detalhes
23/3/2010	Synergistic phytoceutical compositions (7682617)	Composição fitoterápica para prevenção e tratamento de problemas circulatórios, endócrinos femininos e dermatológicos com efeitos sinérgicos e efeitos colaterais reduzidos.
23/3/2010	Synergistic phytoceutical compositions (7682616)	Composição fitoterápica para a prevenção e tratamento de problemas circulatórios, endócrinos femininos e dermatológicos com efeitos sinérgicos e efeitos colaterais reduzidos.
16/3/2010	Compositions and methods for the treatment of overactive bladder (7678821)	Composição farmacêutica contendo tolterodina, além de outros componentes, podendo ser cáscara-sagrada, para tratamento de pacientes com problemas de bexiga superativas.
23/2/2010	Therapy for the treatment of disease (7666894)	Composição farmacêutica contendo oxibutinina, além de outros componentes, podendo ser cáscara-sagrada, para tratamento de pacientes com problemas de bexiga superativas.
17/11/2009	Synergistic phytoceutical compositions (7618639)	Composição fitoterápica para prevenção e tratamento de problemas circulatórios, endócrinos femininos e dermatológicos com efeitos sinérgicos e efeitos colaterais reduzidos.
4/12/2007	Synergistic phytoceutical compositions (7303772)	Composição fitoterápica para prevenção e tratamento de problemas circulatórios, endócrinos femininos e dermatológicos com efeitos sinérgicos e efeitos colaterais reduzidos.
6/11/2007	Method of bowel cleansing (7291324)	Laxante estimulante em combinação com laxante osmótico para produzir limpeza do cólon.

continua



continuação

Publicação	Títulos	Detalhes
30/10/2007	Formulation for the treatment of obesity (7288268)	Formulação para emagrecimento contendo componentes opoterápicos podendo incluir extratos vegetais tais como <i>R. purshiana</i> .
26/9/2006	Immune system reconstructor composition (7112343)	Composição contendo uma mistura de extratos vegetais, incluindo cáscara-sagrada.
2/8/2005	Chondroprotective/restorative compositions and methods of use thereof (6924273)	Método de tratamento ou prevenção da osteoartrite, inflamação e dor nas juntas, sinovites, deterioração da cartilagem e outros, contendo, entre outros componentes, cáscara-sagrada.
15/3/2005	Non-endocrine disrupting cytoprotective UV radiation resistant substance (6866841)	Composição para aumentar a ação de protetores contra raios UV que aumentam a resposta imune, promovendo a citoproteção na pele de mamíferos.
11/1/2005	Composition and method for treating the effects of diseases and maladies (684144)	Composição para tratar dor resultante de uma resposta inflamatória contendo, entre outros, extratos vegetais, podendo ser cáscara-sagrada.
21/9/2004	Composition and method for treating the effects of diseases and maladies (6793942)	Composição para tratar dor resultante de uma resposta inflamatória contendo, entre outros, extratos vegetais, podendo ser cáscara-sagrada.
7/9/2004	Composition and method for treating the effects of diseases and maladies (6787164)	Composição para tratar dor resultante de uma resposta inflamatória contendo, entre outros, extratos vegetais, podendo ser cáscara-sagrada.
6/7/2004	Composition and method for treating the effects of diseases and maladies (6759062)	Composição para tratar dor resultante de uma resposta inflamatória contendo, entre outros, extratos vegetais, podendo ser cáscara-sagrada.

continua

conclusão

Publicação	Títulos	Detalhes
10/6/2003	Composition and method for treating the effects of diseases and maladies (6576267)	Composição para tratar dor resultante de uma resposta inflamatória contendo, entre outros, extratos vegetais, podendo ser cáscara-sagrada.
16/11/2002	Formulation for menopausal women (6479545)	Composição para melhorar os sintomas pré e pós-menopausa.
5/3/2002	Nutritional composition (6352713)	Suplemento nutricional mastigável contendo vitamina C e outros componentes (podendo ser cáscara-sagrada) para grávidas.
21/8/2001	Dietary supplement containing a thermogenic substance and an adrenal support substance (6277396)	Suplemento dietético podendo conter cáscara-sagrada como ativo termogênico de ação noturna.
23/11/1999	Herbal intestinal tract cleanser (5989560)	Formulação contendo diversos extratos vegetais, incluindo cáscara-sagrada.
29/6/1999	Natural-base antisolár and antierythema mixture (5916542)	Agente antissolar e anti-eritema contendo, entre outros, extrato de cáscara-sagrada.
13/1/1998	Herbal compound for relief of PMS through menopausal symptoms (5707630)	Composto fitoterápico para aliviar sintomas de desequilíbrio hormonal contendo, entre outros, cáscara-sagrada.
11/6/1996	Laxative compositions (5525355)	Composição laxante, contendo, entre outros, cáscara-sagrada.
14/3/1995	Laxative compositions (5397573)	Composição laxante, contendo, entre outros, cáscara-sagrada.
2/6/1987	Aloe emodin and other anthraquinones and anthraquinone-like compounds from plants virucidal against herpes simplex viruses (4670265)	Método para tratamento de herpes simplex tipo 1 e 2, contendo extratos ricos em compostos antracênicos.
17/7/1984	Plant extraction residue as a thickening or opacifying agent for a cosmetic composition (4460488)	Composição de cosméticos para cabelos e pele humanos, contendo agentes obtidos de resíduos de extração de vegetais.
9/11/1982	Cosmetic hair dye composition based on a powder of vegetable origin (4358286)	Composição de cosméticos para cabelos e pele a partir de resíduos de extração.

**Tabela 8 – Patentes solicitadas para a espécie  
*Rhamnus purshiana* no banco de dados WIPO<sup>191</sup>**

Publicação	Títulos	Detalhes
9/1/2014	Dietary supplement with protein activator (US20140010921)	Suplemento contendo ao menos uma planta, podendo ser, entre outras, <i>R. purshiana</i> .
24/1/2013	Pharmaceutical composition and method for reducing weight (US20130022690)	A invenção refere-se ao método de redução de peso, envolvendo nutrientes e medicamentos homeopáticos contendo <i>Adonis vernalis</i> , calcium carbonicum Hahnemann, <i>Capsicum</i> , Cáscara, <i>Fucus vesiculosus</i> , grafites, kalium car carbonicum e <i>Phytolacca</i> .
24/1/2013	Pharmaceutical composition and method for reducing weight (US20130280347)	A invenção refere-se ao método de redução de peso, envolvendo nutrientes e medicamentos homeopáticos contendo <i>A vernalis</i> , calcium carbonicum Hahnemann, <i>Capsicum</i> , Cáscara, <i>F vesiculosus</i> , grafites, kalium car carbonicum e <i>Phytolacca</i> .
20/1/2013	Compositions containing isoflavones (RU2011128713)	Composição contendo ao menos um isoflavona e probióticos, podendo ser extratos vegetais, entre eles, extrato de <i>R. purshiana</i> .
28/6/2012	Method for developing a liquid composition to be applied to the skin as a foam and a composition that can be applied topically (WO2012083906)	Composição de cosmético líquido de uso tópico como uma espuma contendo diversos ativos, entre eles, <i>R. purshiana</i> .
29/9/2011	Composition comprises isoflavones (US20110236358)	Formulação contendo isoflavona e fitoextratos de várias espécies, incluindo <i>R. purshiana</i> .
3/3/2011	Synergistic phytoceutical compositions (US20110052718)	Composição fitoterápica para prevenção e tratamento de problemas circulatórios, endócrinos femininos e dermatológicos com efeitos sinérgicos.
26/8/2010	Novel mitochondrial uncoupling methods and compositions for enhancing adipocyte thermogenesis (US20100215782)	Método, compostos e composição contendo fitofármacos, alimentos funcionais e suplementos dietéticos para tratamento e prevenção de desordens metabólicas.

continuação

Publicação	Títulos	Detalhes
17/6/2010	Composition comprises isoflavones (CA2746251)	Formulação contendo isoflavona e fitoextratos de várias espécies, incluindo <i>R. purshiana</i>
17/6/2010	Composition comprises isoflavones (WO/2010/066852)	Formulação contendo isoflavona e fitoextratos de várias espécies, incluindo <i>R. purshiana</i> .
10/6/2010	Synergistic phytoceutical compositions (US20100143398)	Composição fitoterápica para prevenção e tratamento de problemas circulatórios, endócrinos femininos e dermatológicos com efeitos sinérgicos e efeitos colaterais mínimos.
10/6/2010	Synergistic phytoceutical compositions (US20100143397)	Composição fitoterápica para prevenção e tratamento de problemas circulatórios, endócrinos femininos e dermatológicos com efeitos sinérgicos e efeitos colaterais mínimos.
14/5/2010	phytochemical compositions and methods for activating AMP-KINASE (WO/2010/053949)	Composição para ativar MPK utilizando fitofármacos, extratos vegetais e combinações para tratamento de desordens metabólicas.
6/5/2010	phytochemical compositions and methods for activating AMP-KINASE (US20100112099)	Composição para ativar MPK utilizando fitofármacos, extratos vegetais e combinações para tratamento de desordens metabólicas.
6/5/2010	Dietary supplement with protein activator (US20100112133)	Suplemento contendo ao menos uma planta, podendo ser, entre outras, <i>R. purshiana</i> .
10/3/2005	Powdered composition for use as laxative US20050053676	Formulação laxante contendo planta e ao menos um extrato vegetal contendo o antracênicos.
29/4/2010	Novel mitochondrial uncoupling methods and compositions for enhancing adipocyte thermogenesis (WO/2010/048114)	Método, compostos e composição contendo fitofármacos, alimentos funcionais e suplementos dietéticos para tratamento e prevenção de desordens metabólicas.

continua



continuação

Publicação	Títulos	Detalhes
25/2/2010	Dietary supplement with protein activator (JP2010505409)	Suplemento contendo ao menos uma planta, podendo ser, entre outras, <i>R. purshiana</i> .
10/12/2009	Laxative Composition and Method (US20090304831)	Composição laxativa aprimorada com efeitos colaterais reduzidos.
3/12/2009	Improved laxative composition and method (CA2668245)	Composição laxativa aprimorada com efeitos colaterais reduzidos.
8/8/2009	Synergistic phytoceutical compositions (US20090196941)	Composição fitoterápica para prevenção e tratamento de problemas circulatórios, endócrinos femininos e dermatológicos com efeitos sinérgicos e efeitos colaterais mínimos.
6/8/2009	Pharmaceutical composition (JP2009173605)	Composição farmacêutica com efeito laxante melhorado, contendo um composto antraquinonas e ao menos um pantentina.
30/7/2009	Pharmaceutical composition (WO/2009/093735)	Composição farmacêutica com efeito laxante melhorado, contendo um composto antraquinonas e ao menos um pantentina.
18/6/2009	Synergistic phytoceutical compositions (US20090155377)	Composição fitoterápica para prevenção e tratamento de problemas circulatórios, endócrinos femininos e dermatológicos com efeitos sinérgicos e efeitos colaterais mínimos.
17/4/2008	Synergistic phytoceutical compositions US20080089946)	Composição fitoterápica para prevenção e tratamento de problemas circulatórios, endócrinos femininos e dermatológicos com efeitos sinérgicos e efeitos colaterais mínimos.
10/4/2008	Dietary supplement with protein activator (WO/2008/041142)	Suplemento contendo ao menos uma planta, podendo ser, entre outras, <i>R. purshiana</i> ..
10/4/2008	Dietary supplement with protein activator (CA2665681)	Suplemento contendo ao menos uma planta, podendo ser, entre outras, <i>R. purshiana</i> .

continua

conclusão

Publicação	Títulos	Detalhes
20/3/2008	synergistic composition of vegetable origin (variants), method for treatment of diseases with its using (RU02319494)	Composição contendo extratos vegetais mostrando um largo espectro de ações farmacológicas.
24/5/2007	Synergistic phytoceutical compositions (WO/2007/059441)	Composição fitoterápica para prevenção e tratamento de problemas circulatórios, endócrinos femininos e dermatológicos com efeitos sinérgicos e efeitos colaterais mínimos.
7/6/2006	Powdery composition for use as laxative (EP1663273)	Formulação laxante contendo plantago e ao menos um extrato vegetal contendo antracênicos.
24/11/2005	Intensive anti-cellulite formula (US20050260286)	Combinação de plantas, vitaminas e minerais como auxiliar na redução da celulite e na desintoxicação corporal.
31/3/2005	Powdery composition for use as a laxative (WO/2005/027948)	Formulação laxante contendo plantago e ao menos um extrato vegetal contendo antracênicos.
1º/9/2004	Composition for regulating cholesterol metabolism in blood and preparation process thereof to inhibit weight increase and reduce total cholesterol, in particular low density lipo-proteic (KR1020040076452 )	Composição contendo <i>R. purshiana</i> para regulação do metabolismo do colesterol.
9/7/2003	Lipase inhibitant (JP2003192605)	Composição contendo inibidor de lipase, composto de extratos vegetais, incluindo <i>R. purshiana</i> .
12/12/2002	Ingestible laxative beverage (US20020187235)	Laxante não viciante e ecologicamente benéfico, exibindo sinergismo entre extratos vegetais (incluindo cáscara-sagrada) e oligossacarídeos.
28/10/1998	Cosmetic composition containing moisture-retaining plant extract (JP1998-128730)	Cosmético, agente de banho e composição detergente contendo uma ou mais plantas, incluindo <i>R. purshiana</i> .
2/06/1987	Aloe emodin and other anthraquinones and anthraquinone-like compounds from plants virucidal against herpes simplex viruses (US4670265)	Método para tratamento de herpes simplex tipo 1 e 2, contendo extratos ricos em compostos antracênicos.

**Tabela 9 – Patentes solicitadas para a espécie *Rhamnus purshiana* no banco de dados JPO<sup>192</sup>**

Publicação	Títulos	Detalhes
8/10/1981	Cathartic composition (56-128720)	Composição contendo Rheum e cáscara-sagrada com forte efeito catártico por sinergismo.
14/3/1980	Cathartic composition (56-128719)	Composição contendo senna e cáscara-sagrada com forte efeito catártico por sinergismo.
30/9/2011	Constipation-improving drug (2011-218600)	Composição contendo <i>Plantago ovata</i> , <i>Senna alexandrina</i> , <i>Rhamnus purshiana</i> e <i>Smilax glabra</i> .
9/5/2000	Cosmetic composition containing moisture-retaining plant extract (JP2000128730)	Cosmético, agente de banho e composição detergente contendo uma ou mais plantas, incluindo <i>R. purshiana</i> .
2/6/1987	Aloe emodin and other anthraquinones and anthraquinone-like compounds from plants virucidal against herpes simplex viruses (US4670265)	Método para tratamento de herpes simplex tipo 1 e 2, contendo extratos ricos em compostos antracênicos.

**Tabela 10 – Patentes solicitadas para a espécie *Rhamnus purshiana* no banco de dados Google Patents<sup>193</sup>**

Publicação	Títulos	Detalhes
14/4/2005	Mixture containing flour, sugar replacement; similar organoleptic properties; baked goods, pasta [US 20050079247 (A1)]	Método de obtenção de alimento funcional contendo, entre outros ingredientes, <i>R. purshiana</i> .
24/5/1910	New glucoside and process of making same [US959027 (A)]	Método de isolamento de glicosídeo do extrato aquoso de <i>R. purshiana</i> .

## ■ 5.7 DIVERSOS

*Rhamnus purshiana* é utilizada no Canadá, na etnomedicina veterinária, para o tratamento de constipação em animais de estimação e porcos.<sup>194</sup> Na etnoveterinária é contraindicada na fase de amamentação, pois é considerada antigalactagoga. Além disso, compostos antracênicos são excretados no leite, tornando-o tóxico para o filhote.<sup>195</sup>





# REFERÊNCIAS

1. IPNI. The International plant name index; 2005 [acesso em 18 abril 2013]. Disponível em: <http://www.ipni.org/ipni/plantnamesearchpage.do>.
2. Tropicos. Missouri botanical garden; 2014 [acesso em 07 fevereiro 2014]. Disponível em: <http://www.tropicos.org>.
3. The Plant List version 1.1 [Internet]. 2013 [cited Julho 2014].
4. Mahady GB. Cascara Sagrada (*Rhamnus purshiana*). In: Coates PM, Blackman MR, Cragg GM, Levine M, Moss J, White JD, editors. Encyclopedia of Dietary Supplements (Print). New York: Marcel Dekker; 2004. p. 830.
5. KPU. School of Horticulture Plant Database <https://plantdatabase.kwantlen.ca/plant/plantDetail/643>: Kwantlen Polytechnic University; 2012 [julho 2014].
6. Gallo L, Llabot JM, Allemandi D, Bucalá V, Piña J. Influence of spray-drying operating conditions on *Rhamnus purshiana* (Cáscara-sagrada) extract powder physical properties. Powder Technology. 2011;208(1):205-14.
7. Novetsky GJ, Turner DA, Ali A, Raynor Jr WJ, Fordham EW. Cleansing the colon in gallium-67 scintigraphy: a prospective comparison of regimens. American Journal of Roentgenology. 1981;137(5):979-81.
8. Mello JRB, Mello FB, Langeloh A. Toxicidade pré-clínica de fitoterápico contendo *Aloe ferox*, *Quassia amara*, *Cynara scolymus*, *Gentiana lutea*, *Peumus boldus*, *Rhamnus purshiana*, *Solanum paniculatum* e *Valeriana officinalis*. Latin American Journal of Pharmacy. 2009;28(1):183-91.
9. Harper-Shove J. Prescriber and Clinical Repertory of Medicinal Herbs. Devon, England: Health Science Press; 1938.
10. Fairbairn JW, Simic S. Estimation of C-glycosides and O-glycosides in cascara (*Rhamnus purshiana* DC., bark) and cascara extract. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 1964;16(7):450-4.
11. Signoretti EC, Valvo L, Santucci M, Onori S, Fattibene P, Vincieri FF, et al. Ionizing radiation induced effects on medicinal vegetable products. Cascara bark. Radiation Physics and Chemistry. 1998;53(5):525-31.
12. Teschke R, Wolff A, Frenzel C, Schulze J, Eickhoff A. Herbal hepatotoxicity: a tabular compilation of reported cases. Liver International. 2012;32(10):1543-56.

13. García-Cortés M, Borraz Y, Lucena MI, Peláez G, Salmerón J, Diago M, et al. Liver injury induced by “natural remedies”: an analysis of cases submitted to the Spanish Liver Toxicity Registry. *Revista espanhola de Enfermeria Digestiva*. 2008;100(11):688-95.
14. Van Den Berg AJJ, Labadie RP. *Rhamnus* spp.: in vitro production of anthraquinones, anthrones, and dianthrones. In: Bajaj YPS, editor. *Medicinal and Aromatic Plants I. Biotechnology in Agriculture and Forestry*. Berlin: Springer; 1988. p. 513-28.
15. Johnston MC, Johnston LA. *Rhamnus*. *Flora Neotropica*. 1978;20:1-96.
16. Holmgren K, Oxelman B. Generic limits in *Rhamnus* L. s.l (Rhamnaceae) inferred from nuclear and chloroplast DNA sequence phylogenies. *Taxon*. 2004;55(2):383-90.
17. Chevalier A. *The Encyclopedia Of Medicinal Plants* London: Dorling Kindersley Publishers Ltd; 1996.
18. Punt W, Marks A, Hoen PP. Rhamnaceae. Review of Palaeobotany and Palynology. 2003;123(1):57-66.
19. Tortosa RD, Novara L. Rhamnaceae. *Aportes Botanicos de Salta-Serie Flora*. 1992;1(13):1-21.
20. Medan D, Schirarend C. Rhamnaceae. In: K K, editor. *Flowering Plants- Dicotyledons*. Berlin: Springer; 2004. p. 320-38.
21. Zhao Y-Z, Zhao L-Q. A new species of the genus *Rhamnus* (Rhamnaceae) from China. *Novon: A Journal for Botanical Nomenclature*. 2006;16(1):158-60.
22. Lima RB. Rhamnaceae in: *Lista de Espécies da Flora do Brasil Rio de Janeiro Jardim Botânico do Rio de Janeiro*; [julho 2014]. Available from: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB20668>>).
23. Lewis WH. Ethnopharmacology and the search for new therapeutics. In: Minnis PE, Elisens WJ, editors. *Biodiversity and native America*: University of Oklahoma Press; 2001. p. 74-98.
24. Sydiskis RJ, Owen DG, Lohr JL, Rosler KH, Blomster RN. Inactivation of enveloped viruses by anthraquinones extracted from plants. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1991;35(12):2463-6.
25. Brasil. *Farmacopeia Brasileira*. 4. ed. São Paulo: Atheneu Editora; 1996.

26. Barnes J, Anderson LA, Philipson JD. Fitoterápicos. Porto Alegre: Artmed; 2012. 720 p.
27. WHO. Monographs on selected medicinal plants. Geneva: World Health Organization; 2004. 358 p.
28. Jackson BP, Snowdon DW. Atlas of Microscopy of Medicinal Plants, Culinary Herbs and Spices. London: Bellhaven Press; 1990.
29. Garratt DC, Daglish C, Edmond JD, Fairbairn JW, Jolly SC, Linley PA, et al. The chemical assay of cascara dry extract, cascara tablets and cascara bark. *The Analyst*. 1973;98:830-7.
30. Dunn LC. Cascara. 3a ed. Oregon State College SoF, editor: Oregon State College, School of Forestry; 1942. 20 p.
31. Koyama J, Morita I, Kobayashi N. Simultaneous determination of anthraquinones in rhubarb by high-performance liquid chromatography and capillary electrophoresis. *Journal of Chromatography A*. 2007;1145(1-2):183-9.
32. Koyama J, Morita I, Kawanishi K, Tagahara K, Kobayashi N. Capillary Electrophoresis for Simultaneous Determination of Emodin, Chrysophanol, and Their 8-beta-D-Glucosides. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 2003;51(4):418-20.
33. Brasil. Farmacopeia Brasileira. 5. ed. Brasília: Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2010.
34. Miller F. Adulteration of cascara sagrada. *Journal of the American Pharmaceutical Association*. 1912;1(11):1207-12.
35. Kamboj A. Analytical evaluation of herbal drugs. In: Vallisuta O, Olimat SM, editors. *Drug Discovery Research in Pharmacognosy*. Croatia: InTech; 2012. p. 23-61.
36. Jaya Preethi P, Padmini K, Lohita M, Swetha K, Priyanka B, Vengal Rao P. Adulterants and substitutes of foods and herbs: a review. *International Journal of Medicinal Chemistry & Analysis*. 2014;4(4):213-7.
37. Borri KA, Varela BG, Gurni AA. Estudio preliminar comparativo entre la corteza de espinos cerval (*Rhamnus cathartica* L.) y las de otras especies del género *Rhamnus*. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*. 2007;6(5):183-4.

38. Schütz MV, Velazquez CC, Abegg MA. Evaluation of the microbiological quality of the most commercialized herbal drugs in pharmacies of Toledo-PR. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*. 2008;12(3):181-6.
39. Gindri AL, Laporta LV, Santos MR. Controle microbiológico de drogas vegetais comercializadas na região central do Rio Grande do Sul. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*. 2012;14(3):563-70.
40. Brasil. RDC nº 26/2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos., 2014.
41. Rizzo I, Varsavsky E, Vedoya G, Haidukowski M, Frade H, Chiale C. Mycotoxicological control on raw material and tablets of cascara sagrada (*Rhamnus purshiana*). *Mycotoxin Research*. 1999;15(2):91-5.
42. Rizzo I, Varsavsky E, Vedoya G, Haidukowski M, Frade H, Chiale C. Fungal and aflatoxin contamination of medicinal herbs. *Mycotoxin research*. 1998;14(2):46-53.
43. Ventura M, Gómez A, Anaya I, Díaz J, Broto F, Agut M, et al. Determination of aflatoxins B1, G1, B2 and G2 in medicinal herbs by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*. 2004;1048(1):25-9.
44. Prado G, Altoé AF, Gomes TCB, Leal AS, Morais VAD, Oliveira MS, et al. Occurrence of aflatoxin B1 in natural products. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2012;43:1428-35.
45. Rizzo I, Vedoya G, Maurutto S, Haidukowski M, Varsavsky E. Assessment of toxigenic fungi on Argentinean medicinal herbs. *Microbiological Research*. 2004;159(2):113-20.
46. WHO. *Quality Control Methods for Herbal Materials*. Geneva: World Health Organization; 2011.
47. WHO. *Guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues*. Geneva: World Health Organization; 2007. 135 p.
48. Mamani MCV, Aleixo LM, Abreu MF, Rath S. Simultaneous determination of cadmium and lead in medicinal plants by anodic stripping voltammetry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2005;37(4):709-13.

49. Santos LB, Souza MTF, Paulino AT, Garcia EE, Nogami EM, Garcia JC, et al. Determination of aluminum in botanical samples by adsorptive cathodic stripping voltammetry as Al-8-hydroxyquinoline complex. *Microchemical Journal*. 2014;112(0):50-5.
50. Caldas ED, Machado LL. Cadmium, mercury and lead in medicinal herbs in Brazil. *Food and Chemical Toxicology*. 2004;42(4):599-603.
51. Desideri D, Meli MA, Roselli C. Determination of essential and non-essential elements in some medicinal plants by polarised X ray fluorescence spectrometer (EDPXRf). *Microchemical Journal*. 2010;95(2):174-80.
52. Westman LE, Rowat RM. The manganese content of the ash of certain drugs. *Journal of the American Chemical Society*. 1918;40(3):558-62.
53. Maleš Ž, Kremer D, Randić Z, Randić M, Pilepić K, Bojić M, editors. Quantitative analysis of glucofrangulins and phenolic compounds in Croatian *Rhamnus* and *Frangula* species. *hrvatski kongres farmacije s međunarodnim sudjelovanjem*; 2010: Acta Biologica Cracoviensia Series Botanica.
54. Dewick PM. *Medicinal natural products: a biosynthetic approach*. 2a ed. Chippingham: John Wiley & Sons Ltd; 2001.
55. Stafford HA. Distribution of Tartaric Acid in the Leaves of Certain Angiosperms. *American Journal of Botany*. 1959;46(5):347-52.
56. USA. USP29-NF 24 United States Pharmacopeia 29 and National Formulary 24 and Supplements Rockville: United States Pharmacopeial Convention; 2006.
57. Denee R, Huizing HJ. Purification and Separation of Anthracene Derivatives on a Polystyrene--Divinylbenzene Copolymer. *Journal of Natural Products*. 1981;44(3):257-60.
58. Rocha L, Lucio EMA, Franca HS, Sharapin N. *Mikania glomerata* Spreng: desenvolvimento de um produto fitoterápico. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2008;18(SUPPL.):744-7.
59. Deconinck E, De Leersnijder C, Custers D, Courselle P, De Beer J. A strategy for the identification of plants in illegal pharmaceutical preparations and food supplements using chromatographic fingerprints. *Analytical and bioanalytical chemistry*. 2013;405(7):2341-52.

60. Manitto P, Monti D, Speranza G, Mulinacci N, Vincieri FF, Griffini A, et al. Conformational studies of natural products. Part 4. Conformation and absolute configuration of cascarosides A, B, C, D. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. 1993;14:1577-80.
61. Manitto P, Monti D, Speranza G, Mulinacci N, Vincieri FF, Griffini A, et al. Studies on cascara, part 2. Structures of cascarosides E and F. *Journal of Natural Products*. 1995;58(3):419-23.
62. Manitto P, Monti D, Speranza G. Studies on aloe. Part 6. Conformation and absolute configuration of aloins A and B and related 10-C-glucosyl-9-anthrone. *Journal Chemical Society, Perkin Trans 1*. 1990(5):1297-300.
63. Van den Berg AJJ, Radema MH, Labadie RP. A high-yielding callus culture of *Rhamnus purshiana* by visual selection. *Journal of Natural Products*. 1987;50(5):940-3.
64. Dohme ARL, Engelhardt H. The chemistry of cascara sagrada. *Journal of the American Chemical Society*. 1898;20(7):534-46.
65. Jacobson RA, Adams R. Trihydroxy-methylantraquinones. III. Synthesis of emodin. *Journal of the American Chemical Society*. 1924;46(5):1312-6.
66. Hubbard WS. The Identification of Emodin-Bearing Drugs. *Industrial & Engineering Chemistry*. 1917;9(5):518-21.
67. Paris R. The distribution of plant glycosides. *Chemical Plant Taxonomy*. London: Academic Press Inc.; 1963. p. 337-58.
68. Van den Berg AJJ, Labadie RP. Anthraquinones, Anthrones and Dianthrone in Callus Cultures of *Rhamnus frangula* and *Rhamnus purshiana*. *Planta Med*. 1984;50(05):449-51.
69. Yarnell E. *Plant Chemistry in Veterinary Medicine: Medicinal Constituents*: Mosby Elsevier; 2007. 714 p.
70. Kinget R. Studies of the drugs of anthraquinone principles. XVI. Determination of the structure of anthracene derivatives reduced from the bark of *Rhamnus purshiana* DC. *Planta medica*. 1967;15(3):233-9.
71. Van Gorkom BAP, DeVries EGE, Karrenbeld A, Kleibeuker JH. Anthranoid laxatives and their potential carcinogenic effects. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 1999;13(4):443-52.

72. Van Gorkom BAP, Timmer-Bosscha H, de Jong S, van der Kolk DM, Kleibeuker JH, deVries EGE. Cytotoxicity of rhein, the active metabolite of sennoside laxatives, is reduced by multidrug resistance-associated protein 1. *British Journal of Cancer*. 2002;86(9):1494-500.
73. Colalto C. Herbal interactions on absorption of drugs: Mechanisms of action and clinical risk assessment. *Pharmacological Research*. 2010;62(3):207-27.
74. Czelusniak KE, Brocco A, Pereira DF, Freitas GBL. Farmacobotânica, fitoquímica e farmacologia do Guaco: revisão considerando *Mikania glomerata* Sprengel e *Mikania laevigata* Schulyz Bip. ex Baker. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*. 2012;14(2):400-9.
75. Gobbo-Neto L, Lopes NP. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. *Química Nova*. 2007;30(2):374-81.
76. Contin DR. Alterações anatômicas e fisiológicas em plantas de *Mikania glomerata* Sprengel e *Mikania laevigata* Shultz Bip. ex Baker, sob diferentes condições luminosas e nutricionais [Dissertação de mestrado]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2009.
77. Van den Berg AJJ, Radema MH, Labadie RP. Effects of light on anthraquinone production in *Rhamnus purshiana* suspension cultures. *Phytochemistry*. 1988;27(2):415-7.
78. Desideri D, Meli MA, Roselli C. Natural and artificial radioactivity determination of some medicinal plants. *Journal of Environmental Radioactivity*. 2010;101(9):751-6.
79. FAO. Codex Alimentarius <http://www.codexalimentarius.org/>.
80. FAO. Food and Agriculture Organization of The United Nations <http://www.fao.org/home/en/>.
81. IAEA. International Atomic Energy Agency <http://www.iaea.org/>.
82. Sussa FV, Silva PSC, Damatto SR, Fávoro DIT, Mazzilli BP. Radioactive and stable elements' concentration in medicinal plants from Brazil. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*. 2009;281(2):165-70.
83. Lin L-T, Liu L-T, Chiang L-C, Lin C-C. In vitro anti-hepatoma activity of fifteen natural medicines from Canada. *Phytotherapy Research*. 2002;16(5):440-4.

84. Ramos MFS, Santos EP, Bizarri CHB, Mattos HA, Padilha MRS, Duarte HM. Preliminary studies towards utilization of various plant extracts as antisolar agents. *International Journal of Cosmetic Science*. 1996;18(3):87-101.
85. AHPA. Docket No. 78N-036L. Submission of a review of data from the national toxicology program and relevant to the status of cascara sagrada ingredients as over-the-counter drug active ingredients. American Herbal Products Association ( <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/02/Dec02/122002/78n-036L.pdf>), 2002.
86. Rowson JM, Daglish C, Fairbairn JW, Gartside B, Perry HM, Ryan HA, et al. The chemical assay of cascara dry extract, cascara tablets and cascara bark. *The Analyst*. 1968;93(1112):749-55.
87. ANSM. Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/470ac07ad28d11a639062983b080f539.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/470ac07ad28d11a639062983b080f539.pdf).
88. Bruce WH, Whittet TD. The Preparation of Dry Extracts of Cascara. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1953;5(1):823-6.
89. Gallo L, Ramírez-Rigo MV, Wilson E, Piña J, Allemandi D, Bucalá V. Spray-Dried Cascara sagrada Extract for Direct Compression: Tablet Formulation and a Simple HPLC Method for Tablet Performance Evaluation. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*. 2013;4(4):1360-70.
90. Robbers JE, Speedle MK, Tyler VE. *Pharmacognosy and Pharmacobiotechnology*. 9a ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996.
91. Bonati A. How and why should we standardize phytopharmaceutical drugs for clinical validation? *Journal of ethnopharmacology*. 1991;32(1):195-7.
92. Rice PR, Church DC. Taste Responses of Deer to Browse Extracts, Organic Acids, and Odors. *The Journal of Wildlife Management*. 1974;38(4):830-6.
93. Valaer P. A study of the emodin-bearing group of cathartics. Aromatic fluidextract of cascara. Part II. *Journal of the American Pharmaceutical Association*. 1931;20(11):1210-8.
94. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 49 de 23 de novembro de 2010. Aprova a Farmacopéia Brasileira, 5ª edição, e dá outras providências. 2010.

95. Santana IG, Severo IL, Almeida LC, Pereira PIRM, Silva EM, Bara MTF. Determinação do perfil cromatográfico de extratos secos vegetais. *Revista Eletrônica de Farmácia*. 2007;4(2):54-7.
96. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). IN nº 5/2008. Determina a publicação da “Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado”, 2008.
97. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). IN nº 2/2014. Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado” e a “Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado, 2014.
98. Gennaro AR. *Remington: a ciência e a prática da farmácia*. 20a ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A.; 2004.
99. Doménech-Carbó A, Martini M, Carvalho LM, Viana C, Doménech-Carbó MT, Silva M. Screening of pharmacologic adulterant classes in herbal formulations using voltammetry of microparticles. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2013;74:194-204.
100. Doménech-Carbó A, Martini M, Carvalho LM, Viana C, Doménech-Carbó MT, Silva M. Standard additions-dilution method for absolute quantification in voltammetry of microparticles. Application for determining psychoactive 1,4-benzodiazepine and antidepressants drugs as adulterants in phytotherapeutic formulations. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2013;80(0):159-63.
101. Carvalho LM, Viana C, Moreira APL, Nascimento PC, Bohrer D, Motta MJ, et al. Pulsed amperometric detection (PAD) of diuretic drugs in herbal formulations using a gold electrode following ion-pair chromatographic separation. *Journal of Solid State Electrochemistry*. 2013;17(6):1601-8.
102. Carvalho LM, Correia D, Garcia SC, Bairos AV, Nascimento PC, Bohrer D. A new method for the simultaneous determination of 1,4-benzodiazepines and amfepramone as adulterants in phytotherapeutic formulations by voltammetry. *Forensic Science International*. 2010;202(1–3):75-81.
103. Cianchino V, Acosta G, Ortega C, Martínez LD, Gomez MR. Analysis of potential adulteration in herbal medicines and dietary supplements for the weight control by capillary electrophoresis. *Food Chemistry*. 2008;108(3):1075-81.
104. Azeredo FS, Guimarães RI, Paula JR, Cunha LC. Validação de técnica analítica em cromatografia em camada delgada comparativa para identificação

- de fármacos anorexígenos sintéticos em produtos fitoterápicos. Revista Eletrônica de Farmácia. 2007;1(2):17-24.
105. Dietz B, Bolton JL. Botanical dietary supplements gone bad. Chemical research in toxicology. 2007;20(4):586-90.
106. Weiner MA. Ethnomedicine in Tonga. Economic Botany. 1971;25(4):423-50.
107. Lôbo CR. Cáscara-sagrada (*Rhamnus purshiana*): Uma Revisão de Literatura. Revista de Divulgação Científica Sena Aires. 2013;1(2):171-8.
108. Chamberlain J, Hammett A, editors. Medicinal and dietary supplements: specialty forest products with a long tradition. North American Conference on Enterprise Development Through Agroforestry: Farming the Agroforest for Specialty Products; 1999: SJ Josiah, ed. .
109. Lithgow RAD. Cascara Sagrada in Constipation. British medical journal. 1883;2(1176):68.
110. Norton HH, Gill SJ. The Ethnobotanical imperative: a consideration of obligations, implications, and methodology. Journal of Northwest Anthropology. 1981;15(1):117-34.
111. Chauhan A, Prashar D, Soni A, Kumar N, Gaurav K. Himachal Pradesh-Heaven for Herbal Plants. Pharm Tech Medica. 2012;1(2):75-80.
112. Alonso-Castro AJ, Maldonado-Miranda JJ, Zarate-Martinez A, Jacobo-Salcedo MR, Mernández-Galicia C, Figueroa-Zuñiga LA, et al. Medicinal plants used in the Huasteca Potosina, México. Journal of ethnopharmacology. 2012;143(1):292-8.
113. Arenas PM, Molares S, Aguilar Contreras A, Doumecq B, Gabrielli F. Ethnobotanical, micrographic and pharmacological features of plant-based weight-loss products sold in naturist stores in Mexico City: the need for better quality control. Acta Botanica Brasilica. 2013;27(3):560-79.
114. Reagan AB. Plants used by the Hoh and Quileute Indians. Transactions of the Kansas Academy of Science. 1934;37(1):55-70.
115. Fleisher MS. The ethnobotany of the Clallam indians of Western Washington Journal of Northwest Anthropology. 1980;14(2):192-210.

116. Theodoratus RJ. Loss, transfer, and reintroduction in the use of wild plant food in the Upper Skagit Valley. *Journal of Northwest Anthropology*. 1989;23(1):35-52.
117. Burrowes JD, Van Houten G. Use of Alternative Medicine by Patients With Stage 5 Chronic Kidney Disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2005;12(3):312-25.
118. Morais IC. Levantamento sobre plantas medicinais comercializadas em Goiânia: abordagem popular (raizeiros) e abordagem científica (levantamento bibliográfico). *Revista Eletrônica de Farmácia*. 2007;2(2).
119. Nascimento JE, Lacerda EU, Nascimento VT, Melo JG, Alves BS, Silva LGM, et al. Produtos a base de plantas medicinais comercializados em Pernambuco–Nordeste do Brasil. *Acta Farmacéutica Bonaerense*. 2005;24(1):113-22.
120. Heckler APM, Andrezza Dallagnol RS, Heineck I, Rates SMK. Estudo Exploratório sobre a Dispensação de fitoterápicos e Plantas Mediciniais em Porto Alegre/RS. *Acta Farmacéutica Bonaerense*. 2005;24(2):277-83.
121. Ribeiro AQ, Leite JPV, Dantas-Barros AM. Perfil de utilização de fitoterápicos em farmácias comunitárias de Belo Horizonte sob a influência da legislação nacional. *Rev Bras Farmacogn*. 2005;15(1):65-70.
122. Valeze FH, Brenzan MA. Perfil de utilização de medicamentos fitoterápicos pela população do município de Boa Esperança–PR SaBios-Revista de Saúde e Biologia. 2011;6(1):17-24.
123. Marlière LDP, Ribeiro AQ, Brandão MGL, Klein CH, Acurcio FA. Utilização de fitoterápicos por idosos: resultados de um inquérito domiciliar em Belo Horizonte (MG), Brasil. *Rev Bras Farmacogn*. 2008;18(sSupl):754-60.
124. Barbosa JS, Aguiar CB, Sousa ENA. A fitomedicina da feira em Campina Grande -PB. *Revista Brasileira de Informações Científicas*. 2010;1(1):1-12.
125. Peixoto TFB, Caluf C, Folle NMT, Dunaiski Junior A, Machado RCD, Silva CB. Levantamento do conhecimento popular de plantas medicinais em uma escola do bairro Pinheirinho, Curitiba-PR. *Visão Acadêmica*. 2013;14(3):36-46.
126. Smith M, Boon HS. Counseling cancer patients about herbal medicine. *Patient Education and Counseling*. 1999;38(2):109-20.

127. Ernst E. Complementary cancer treatments: Hope or hazard? *Clinical Oncology*. 1995;7(4):259-63.
128. Prado CN, Jesus Neves DR, Souza HD, Navarro F. O uso de fitoterápicos no tratamento da obesidade. *RBONE-Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*. 2012;4(19):14-21.
129. Borsato DM, Zanetti CC, Kalegari M, Zanin SMW, Miguel MD. O Papel do Farmacêutico na Orientação da Obesidade. *Visão Acadêmica*. 2008;9(1):33-8.
130. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). RDC nº 10/2010. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010.
131. Turolla MSR, Nascimento ES. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2006;42(2):289-306.
132. García-Cortés M, Castañer AF. Hepatotoxicidad por productos de herboristería. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2013;105(7):433-.
133. Veiga Junior VF, Pinto AC, Maciel MAM. Plantas medicinais: cura segura? *Química nova*. 2005;28(3):519-28.
134. Cortés MG, Borraz Y, Lucena MI, Peláez G, Salmerón J, Diago M, et al. Hepatotoxicidad secundaria a "productos naturales": análisis de los casos notificados al Registro Español de Hepatotoxicidad. *Revista Espanhola de Enfermedad Digestiva*. 2008;100(11):688-95.
135. Giavina-Bianchi Jr PF, Castro FFM, Machado MLS, Duarte AJS. Occupational Respiratory Allergic Disease Induced by *Passiflora alata* and *Rhamnus purshiana*. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 1997;79(5):449-54.
136. Siegers CP, von Hertzberg-Lottin E, Otte M, Schneider B. Anthranoid laxative abuse--a risk for colorectal cancer? *Gut*. 1993;34(8):1099-101.
137. Siegers C-P. Anthranoid laxatives colorectal cancer. *Trends in pharmacological sciences*. 1992;13:229-31.
138. Brown JP. A review of the genetic effects of naturally occurring flavonoids, anthraquinones and related compounds. *Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology*. 1980;75(3):243-77.

139. Westendorf J, Marquardt H, Poginsky B, Dominiak M, Schmidt J, Marquardt H. Genotoxicity of naturally occurring hydroxyanthraquinones. *Mutation Research/Genetic Toxicology*. 1990;240(1):1-12.
140. Laitinen L, Takala E, Vuorela H, Vuorela P, Kaukonen AM, Marvola M. Anthranoid laxatives influence the absorption of poorly permeable drugs in human intestinal cell culture model (Caco-2). *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2007;66(1):135-45.
141. Barnard DL, Huffman JH, Morris JLB, Wood SG, Hughes BG, Sidwell RW. Evaluation of the antiviral activity of anthraquinones, anthrones and anthraquinone derivatives against human cytomegalovirus. *Antiviral Research*. 1992;17(1):63-77.
142. Santos NC. Avaliação da ação agonista no receptor de pregnano X (PXR) de drogas vegetais constantes na RDC 10/10 da Anvisa [Dissertação]. Brasília: Universidade de Brasília; 2012.
143. Borrelli F, Mereto E, Capasso F, Orsi P, Sini D, Izzo AA, et al. Effect of bisacodyl and cascara on growth of aberrant crypt foci and malignant tumors in the rat colon. *Life Sciences*. 2001;69(16):1871-7.
144. Izzo AA, Sautebin L, Rombolà L, Capasso F. The role of constitutive and inducible nitric oxide synthase in senna- and cascara-induced diarrhoea in the rat. *European Journal of Pharmacology*. 1997;323(1):93-7.
145. Izzo AA, Gagarella TS, Mascolo N, Borrelli F, Capasso F. NG-Nitro-L-arginine methyl ester reduces senna- and cascara-induced diarrhoea and fluid secretion in the rat. *European Journal of Pharmacology*. 1996;301(1-3):137-42.
146. He S-M, Chan E, Zhou S-F. ADME properties of herbal medicines in humans: evidence, challenges and strategies. *Current Pharmaceutical Design*. 2011;17(4):357-407.
147. Petticrew M, Watt I, Sheldon T. Systematic review of the effectiveness of laxatives in the elderly. *Health Technology Assessment*. 1997;1(13):53.
148. Avila JG. Pharmacologic treatment of constipation in cancer patients. *Cancer control*. 2004;11(3; SUPP):10-8.
149. Ismail MIA. Herb-drug interactions and patient counseling. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2009;1(Suppl 1):S151-61.

150. Chan TYK. Potential risks associated with the use of herbal anti-obesity products. *Drug Safety*. 2009;32(6):453-6.
151. Murillo G, Naithani R, Mehta RG. Efficacy of herbal products in colorectal cancer prevention. *Current Colorectal Cancer Reports*. 2008;4(1):34-42.
152. Rawat AKS, Srivastava S, Ojha SK. Herbal remedies for management of constipation and its ayurvedic perspectives. *Journal of International Medical Sciences Academy*. 2012;25(1):19-22.
153. Ferreira TS, Moreira CZ, Cária NZ, Victoriano G, Silva Jr WF, Magalhães JC. Phytotherapy: an introduction to its history, use and application. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*. 2014;16(2):290-8.
154. Foote J, Cohen B. Medicinal herb use and the renal patient. *Journal of Renal Nutrition*. 1998;8(1):40-2.
155. Shinde P, Patil P, Bairagi V. Herbs in pregnancy and lactation: a review appraisal. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2012;3(9):3001-6.
156. Awang DVC, Fugh-Berman A. Herbal interactions with cardiovascular drugs. *Journal of Cardiovascular Nursing*. 2002;16(4):64-70.
157. Marselos M, Vainio H. Carcinogenic properties of pharmaceutical agents evaluated in the IARC Monographs programme. *Carcinogenesis*. 1991;12(10):1751-66.
158. Liu LWC. Chronic constipation: current treatment options. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 2011;25(Suppl B):22B.
159. Stolk LML, Hoogtanders K. Detection of laxative abuse by urine analysis with HPLC and diode array detection. *Pharmacy World and Science*. 1999;21(1):40-3.
160. Norton S. Toxic effects of plants. In: Casarett LJ, Klaassen CD, Amdur MO, Doull J, editors. *Casarett and Doull's Toxicology: the basic Science of poisons*. 5a ed. New York: McGraw Hill; 1996. p. 965-76.
161. Combest W, Newton M, Combest A, Kosier JH. Effects of herbal supplements on the kidney. *Urol Nurs*. 2005;25(5):381-6.

162. VanGorkom BAP, DeVries EGE. Review article: anthranoid laxatives and their potential carcinogenic effects. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 1999;13(4):443-52.
163. Vitalone A, Menniti-Ippolito F, Raschetti R, Renda F, Tartaglia L, Mazzanti G. Surveillance of suspected adverse reactions to herbal products used as laxatives. *European journal of clinical pharmacology*. 2012;68(3):231-8.
164. Wojcikowski K, Johnson DW, Gobe G. Medicinal herbal extracts—renal friend or foe? Part one: the toxicities of medicinal herbs. *Nephrology*. 2004;9(5):313-8.
165. Nadir A, Reddy D, Van Thiel DH. Cascara sagrada-induced intrahepatic cholestasis causing portal hypertension: case report and review of herbal hepatotoxicity. *The American Journal of Gastroenterology*. 2000;95(12):3634-7.
166. Nicoletti MA, Carvalho KC, Oliveira Júnior MA, Bertasso CC, Caporossi PY, Tavares APL. Uso popular de medicamentos contendo drogas de origem vegetal e/ou plantas medicinais: principais interações decorrentes. *Revista Saúde-UnG*. 2009;4(1):25-39.
167. Benavides SH, Morgante PE, Monserrat AJ, Zárate J, Porta EA. The pigment of melanosis coli: a lectin histochemical study. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1997;46(2):131-8.
168. Santos Junior JCM. Melanose coli: causas, efeitos e significados mórbidos. *Revista Brasileira de Coloproctologia*. 2004;24(4):375-8.
169. Nicoletti MA, Oliveira-Júnior MA, Bertasso CC, Caporossi PY, Tavares APL. Principais interações no uso de medicamentos fitoterápicos. *Informa*. 2007;19(1/2):32-40.
170. Horowitz S. Combining supplements and prescription drugs: What your patients need to know. *Alternative & Complementary Therapies*. 2000;6(4):177-83.
171. Tres JC. Interaction between medicines and medicinal plants. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2006;29(2):233-52.
172. Harle UN, Gaikwad NJ. Emerging Challenge of Herb-Drug Interaction. *Indian J Pharmaceutical Education*. 2005;39(2):71-81.

173. Jáuregui-Garrido B, Jáuregui Lobera I. Interactions between antiarrhythmic drugs and food. *Nutricion Hospitalaria*. 2012;27(5):1399-407.
174. Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. *The Lancet*. 2000;355(9198):134-8.
175. Abebe W. An overview of herbal supplement utilization with particular emphasis on possible interactions with dental drugs and oral manifestations. *Journal of dental hygiene: JDH/American Dental Hygienists' Association*. 2002;77(1):37-46.
176. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *The Lancet Neurology*. 2003;2(8):473-81.
177. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). RDC 10 de 10 de março de 2010. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2010.
178. Dias da Silva RA. *Pharmacopéia dos Estados Unidos do Brasil*. Companhia Editora Nacional, 1ª ed, 1929.
179. Brasil. *Farmacopéia dos Estados Unidos do Brasil*. 2a ed. Rio de Janeiro: Industria Grafica Siqueira SA; 1956.
180. Brasil. *Farmacopéia Brasileira*. 3a ed. São Paulo: Organização Andrei Editora S.A.; 1977.
181. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). RDC nº 10/2010. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010.
182. Bayne HJ. FDA Issues Final Rule Banning Use of Aloe and Cascara Sagrada in OTC Drug Products HerbalGram. 2002;56:56.
183. Stating the stimulant laxative ingredients aloe (including aloe extract and aloe flower extract) and cascara sagrada (including casanthranol, cascara fluidextract aromatic, cascara sagrada bark, cascara sagrada extract, and cascara sagrada fluidextract) in over-the-counter (OTC) drug products are not generally recognized as safe and effective or are misbranded. This final rule is part of FDA's ongoing OTC drug product review, (2002).
184. Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária: [portal.anvisa.gov.br/](http://portal.anvisa.gov.br/); 2014.

185. ANMAT. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos e Tecnologías Medicas <http://www.anmat.gov.ar/Medicamentos/Medicamentos.asp>: Argentina; 2014.
186. Brasil. RDC nº 71/2009. Estabelece regras para a rotulagem de medicamentos, 2009.
187. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira, 1ª edição. 2011.
188. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial 2014 [acesso em 08 de junho de 2014]. Disponível em: <http://pesquisa.inpi.gov.br>.
189. EPO. European Patent Office 2014 [acesso em 08 de junho de 2014]. Disponível em: [www.epo.org](http://www.epo.org) 2014.
190. United States Patents and Trademarks [Internet]. 2013 [cited 13/09/2014].
191. World Intellectual Property Organization [Internet]. <http://patentscope.wipo.int/search/en/structuredSearch.jsf>. 2014 [cited 14/09/2014].
192. Japan Patent Office [Internet]. 2014.
193. Google. Google patents. [https://www.google.com/?tbn=pts&gws\\_rd=ssl:Google](https://www.google.com/?tbn=pts&gws_rd=ssl:Google); 2014.
194. Lans C, Turner N, Khan T, Brauer G. Ethnoveterinary medicines used to treat endoparasites and stomach problems in pigs and pets in British Columbia, Canada. *Veterinary Parasitology*. 2007;148(3–4):325-40.
195. Mohanty I, Senapati MR, Jena D, Behera PC. Ethnoveterinary importance of herbal galactogogues-a review. *Veterinary World*.7(11):325-30.



Conte-nos o que pensa sobre  
esta publicação.  
**Clique aqui e**  
responda a pesquisa.

DISQUE **136**  
SAÚDE

Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde  
[bvsm.s.saude.gov.br](http://bvsm.s.saude.gov.br)



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE

**Governo  
Federal**