

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO**

Ana Catherine Neves do Nascimento

**PERFIL DE SEGURANÇA TOXICOLÓGICA DO GÊNERO *Spondias* EM
TOXICIDADE AGUDA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

RECIFE

2025

ANA CATHERINE NEVES DO NASCIMENTO

**PERFIL DE SEGURANÇA TOXICOLÓGICA DO GÊNERO *Spondias* EM
TOXICIDADE AGUDA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Monografia apresentada ao Curso de
Graduação em Nutrição da
Universidade Federal de Pernambuco
como requisito para obtenção de grau
de Nutricionista.
Área de concentração: Saúde

Orientador(a): Diogo Antonio Alves de Vasconcelos
Coorientador(a): Brenda Hilary Avelino de Vasconcelos

**RECIFE
2025**

FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Nascimento, Ana Catherine Neves do.

Perfil de segurança toxicológica do gênero *Spondias* em toxicidade aguda:
uma revisão integrativa / Ana Catherine Neves do Nascimento. - Recife, 2025.
34.p

Orientador(a): Diogo Antonio Alves de Vasconcelos

Cooorientador(a): Brenda Hilary Avelino de Vasconcelos

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Nutrição - Bacharelado, 2025.

Inclui referências.

1. Cajá. 2. Umbu. 3. Toxicidade. 4. Roedores . 5. DL50. I. Vasconcelos,
Diogo Antonio Alves de. (Orientação). II. Vasconcelos, Brenda Hilary Avelino
de. (Cooorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)

ANA CATHERINE NEVES DO NASCIMENTO

**PERFIL DE SEGURANÇA TOXICOLÓGICA DO GÊNERO *Spondias* EM
TOXICIDADE AGUDA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Monografia apresentada ao Curso de
Graduação em Nutrição da
Universidade Federal de Pernambuco
como requisito para obtenção de grau
de Nutricionista.

Área de concentração: Saúde

Aprovado em: 18/12/2025.

BANCA EXAMINADORA

Profº. Dr. Diogo Antonio Alves de Vasconcelos (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Profº. Dr. Viviane Lansky Xavier de Souza Leão (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Ma. Widarlane Ângela da Silva Alves (Examinador Externo)
Centro Universitário Maurício de Nassau

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus pela minha vida e pela saúde que eu tenho para ir em busca dos meus sonhos. Em segundo lugar, agradeço a minha mãe, Valéria, por sempre ter me dado todo o suporte necessário para que eu pudesse me dedicar integralmente aos meus estudos e pudesse escolher seguir o que faz os meus olhos brilharem. Com muita luta, ela criou e cuidou sozinha de mim e dos meus dois irmãos e a cada dia nos ensinou com zelo e amor, formando quem somos hoje. Sem ela eu não seria quem sou e pra sempre serei grata.

Aos meus irmãos, Júlio e Carol, agradeço pelos momentos juntos e por toda ajuda e suporte para que eu pudesse seguir com a profissão que escolhi para a minha vida. Todo o apoio da infância até aqui foram essenciais para me tornar a pessoa, a estudante e a profissional que sou hoje. Desde sempre, sabíamos que a vida nos faria ser um pelo outro e assim é.

Agradeço ao meu namorado, Henrique, por sempre me apoiar, torcer e admirar. Não é fácil se relacionar com pessoas da área da saúde, pela cobrança, pelos horários e pelas infinitas demandas, mas tudo o que precisamos de apoio e tempo para estudar, e isso eu sempre tive de sobra.

Agradeço aos meus amigos e futuros nutricionistas, sem eles teria sido muito mais difícil. Eu cheguei como uma das mais velhas da turma, vindo de outra graduação e com foco apenas em dar o meu máximo e me formar, sem pensar em fazer amizades. Mas com o tempo eu pude perceber que uma coisa não anula a outra e as amizades me fortaleceram e tornaram meus dias mais leves, com pessoas que eu pretendo levar comigo para sempre. Minhas amigas, em especial do “iminoácidas”, Duda, Clara, Hanna, Bia e Nanda, sabem que hoje fazem parte da minha vida e que a nossa amizade ultrapassa a Universidade. Ainda, agradeço ao meu amigo Quipapá, que sempre esteve ao meu lado, me aconselhando, dividindo as dores e as vitórias e passando por todas as fases da graduação comigo. A todos eles, eu desejo que se sintam realizados em suas profissões, sejam feliz e que sigamos apoiando uns aos outros.

Por fim, agradeço aos meus professores, que contribuíram com excelência para a minha formação acadêmica e profissional. Ao professor Diogo Antonio Alves de Vasconcelos, meu orientador, que desde o 2º período

abriu meus olhos para o mundo da pesquisa e para todas as infinitas possibilidades e oportunidades que uma Universidade Pública oferece. A minha coorientadora, Brenda de Vasconcelos, agradeço por todo o suporte durante este trabalho e por toda a parceria ao longo do ano, por cada ensinamento e cada troca. Por fim, gostaria de agradecer ao LAFMEN, grupo de pesquisa que eu fiz parte durante quase toda a minha graduação, que me moldou como iniciante na pesquisa, me ensinou a estudar, a ler artigos e me mostrou que eu tenho plena capacidade de chegar onde eu quiser, dar o meu melhor e entregar com louvor.

RESUMO

Os distúrbios metabólicos, como obesidade, resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e hipertensão arterial revelam um crescente desafio para a saúde pública. Diante da limitação da eficácia dos fármacos, frutas e plantas do gênero *Spondias* vem sendo estudadas por possuírem compostos bioativos que podem atuar na modulação do metabolismo energético, na redução da inflamação, na melhora do perfil lipídico e da sensibilidade à insulina, contudo podem apresentar efeitos tóxicos, sendo necessário avaliar a segurança do uso. Essa revisão narrativa de literatura teve como objetivo investigar na literatura o perfil de segurança toxicológica e os valores de dose letal média (DL50) dos extratos de diferentes espécies do gênero *Spondias* administrados por via oral em roedores. A busca foi conduzida nas bases de dados Medline/Pubmed, LILACS, Web of Science, EMBASE, SCOPUS e Single via Open Gray, selecionando artigos que investigaram toxicidade aguda em roedores conforme diretrizes OECD. Foram incluídos onze estudos que utilizaram espécies como *S.pinnata*, *S.mombin*, *S. venulosa* e *S. tuberosa*, com diferentes partes da planta e diferentes métodos de extração. A maioria relatou ausência de sinais clínicos de toxicidade ou mortalidade mesmo em doses- limite de 2000 mg/Kg, sugerindo baixa toxicidade aguda e DL50 superior a esse valor, apenas um estudo, com extrato aquoso de folhas de *S. mombin*, indicou toxicidade moderada DL50 de 800 mg/Kg. As diferenças observadas entre os estudos podem estar relacionadas ao tipo de solvente, parte da planta utilizada, técnica de extração e variáveis metodológicas. Logo, a maioria os extratos do gênero *Spondias* demonstraram baixa toxicidade, apresentando resultados favoráveis de segurança em teste de toxicidade aguda.

Palavras-chave: cajá; umbu; toxicidade; roedores; DL50.

ABSTRACT

Metabolic disorders, such as obesity, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, and hypertension, represent a growing challenge for public health. Given the limited effectiveness of pharmaceuticals, fruits and plants of the genus *Spondias* have been studied for their bioactive compounds that may modulate energy metabolism, reduce inflammation, improve lipid profile and insulin sensitivity; however, they may present toxic effects, making it necessary to assess the safety of their use. This narrative literature review aimed to investigate the toxicological safety profile and median lethal dose (LD50) values of extracts from different species of the genus *Spondias* administered orally to rodents. The search was conducted in the Medline/PubMed, LILACS, Web of Science, EMBASE, SCOPUS, and Single via Open Gray databases, selecting articles that investigated acute toxicity in rodents according to OECD guidelines. Eleven studies were included that used species such as *S. pinnata*, *S. mombin*, *S. venulosa*, and *S. tuberosa*, with different plant parts and different extraction methods. Most reported an absence of clinical signs of toxicity or mortality even at dose limits of 200 mg/kg, suggesting low acute toxicity and an LD50 higher than this value. Only one study, with an aqueous extract of *S. mombin* leaves, indicated moderate toxicity with an LD50 of 800 mg/kg. The differences observed between the studies may be related to the type of solvent, the plant part used, the extraction technique, and methodological variables. Therefore, it can be concluded that extracts of the genus *Spondias* show favorable safety results in acute toxicity tests and can be used as a basis for complementary analyses to establish safe consumption limits.

Keywords: cajá; umbu; toxicity; rodents; LD50.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	REFERENCIAL TEÓRICO	11
2.1	Distúrbios metabólicos	11
2.2	Compostos bioativos e seus efeitos biológicos	14
2.3	O gênero <i>Spondias</i> (família Anacardeaceae)	15
2.4	Segurança no uso de extratos vegetais	17
3	OBJETIVOS	19
3.1	Objetivo Geral	19
3.2	Objetivos Específicos	19
4	METODOLOGIA	20
4.1	Estratégia de busca	20
4.2	Critérios de elegibilidade	21
4.3	Extração de dados	22
5	RESULTADOS	23
6	DISCUSSÃO	27
7	CONCLUSÃO	29
	REFERÊNCIAS	30

1 INTRODUÇÃO

Os distúrbios metabólicos, como obesidade, resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias e hipertensão arterial, são um dos principais desafios de saúde pública na atualidade, devido à sua alta prevalência e a relação direta com a síndrome metabólica (SM) e as doenças cardiovasculares. A ocorrência da SM tem apresentado crescimento expressivo, influenciada por fatores dietéticos e ambientais, o que reforça a necessidade de estratégias preventivas e terapêuticas que ultrapassem a abordagem medicamentosa convencional (Amiot, Riva e Vinet, 2016)

Nesse contexto, os compostos fenólicos presentes em frutas, vegetais, sementes e resíduos agroindustriais vêm sendo amplamente estudados devido ao seu potencial bioativo na modulação do metabolismo energético e da resposta inflamatória. O consumo regular de polifenóis está associado à redução da inflamação crônica de baixo grau, à melhora da sensibilidade à insulina e a homeostase do perfil lipídico, configurando-se como uma alternativa promissora na atenuação de distúrbios metabólicos (Abtulov e Valcheva-Kuzmanova, 2021; Nunes et al, 2025).

Vale ressaltar que os efeitos benéficos à saúde dos compostos fenólicos vão além da ação antioxidante, incluindo a modulação de citocinas pró-inflamatórias, regulação da sinalização insulínica via PI3K/Akt (Fosfatidilinositol 3-quinase/Proteína Quinase B) e AMPK (Proteína Quinase Ativada por Adenosina Monofosfato), influencia a lipogênese e a β -oxidação, além da atuação na modulação da microbiota intestinal, o que potencializa a produção de metabólitos bioativos de relevância sistêmica (Abtulov e Valcheva-Kuzmanova, 2021; Amiot, Riva e Vinet, 2016; Nunes et al, 2025).

Além disso, é demonstrada a interação dos polifenóis com o sistema ubiquitina-proteassoma, indicando um papel regulador na degradação proteica e na atenuação de disfunções metabólicas associadas ao estresse inflamatório e oxidativo (Gu et al, 2024). Diante desse contexto, torna-se evidente que os compostos fenólicos representam um campo de grande interesse científico, com potencial de aplicação em intervenções nutricionais, desenvolvimento de novos produtos funcionais e estratégias complementares de saúde pública. Entre as espécies vegetais promissoras na obtenção desses compostos, destaca-se o gênero *Spondias* L., pertencente à família Anacardiaceae.

As espécies de *Spondias* possuem reconhecida importância etnofarmacológica e nutricional, com propriedades antioxidantes, hepatoprotetoras, antidiabéticas, anti-hiperlipidêmicas e anti-inflamatórias associadas aos extratos de suas partes vegetais (Barbosa et al., 2016; Cabral et al., 2016; De Moura Barbosa et al., 2018; Porwal et al., 2021) com efeitos atribuídos à presença de ácidos fenólicos, flavonoides, taninos e triterpenos (Cabral et al, 2016).

Embora os produtos naturais sejam amplamente utilizados e considerados seguros por sua origem vegetal, é fundamental reconhecer que as plantas produzem compostos químicos biologicamente ativos, que podem também exercer efeitos tóxicos em determinadas condições. Tais metabólitos secundários, essenciais à defesa da planta contra patógenos e estresses ambientais, podem induzir genotoxicidade (Melo-Reis et al, 2011) hepatotoxicidade (Lambert et al, 2010) e nefrotoxicidade (Isnard Bagnis et al, 2004) em organismos expostos. Há relatos de casos e evidências clínicas que associam o uso contínuo de diferentes espécies de plantas ao desenvolvimento de lesão hepática crônica e até insuficiência hepática (Patel apud (Ghorani-Azam et al., 2018). Assim, o crescente interesse por terapias naturais deve ser acompanhado de avaliação rigorosa da segurança no uso dessas substâncias e a avaliação toxicológica torna-se indispensável para assegurar a segurança e eficácia do uso terapêutico desses extratos (Barbosa et al, 2016; Menegati et al, 2016).

Com uma ampla biodiversidade de espécies do gênero *Spondias* com potencial farmacológico ainda pouco explorado, é imprescindível a investigação da toxicidade aguda *in vivo* de extratos do gênero por meio de teste de toxicidade aguda descritos nas diretrizes da OECD (OECD, 2002) tornando-se essencial para validar o uso tradicional dessas plantas, contribuir para a elucidação de mecanismos de ação e estabelecer limites seguros de consumo.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Distúrbios metabólicos

A síndrome metabólica (SM) é um conjunto de desregulações metabólicas que inclui resistência à insulina, dislipidemia, obesidade e hipertensão arterial, que se desenvolve devido a fatores genéticos e adquiridos. Quando não tratado, pode contribuir para o desenvolvimento de diabetes *mellitus* e doenças cardiovasculares (DCVs), principal causa de morbimortalidade no mundo (Fahed et al, 2022). Gerald M. Reaven levantou a hipótese de que a resistência à insulina está envolvida não apenas na causa da diabetes *mellitus*, mas também no desenvolvimento de DCVs (Reaven, 1988).

Os distúrbios metabólicos são um grande desafio para a saúde mundial e quanto mais precocemente desenvolvidos, menor a qualidade de vida, maior morbidade e morte prematura, levando a altos custos para o sistema de saúde, o que vem sendo observado de forma crescente, sobretudo nos países em desenvolvimento, associado ao rápido desenvolvimento econômico e a mudanças socioambientais (Chong et al, 2023; Zhou et al, 2024). Assim, é válido destacar que os fatores mais críticos no surgimento de doenças metabólicas são a obesidade e a resistência à insulina, tendo em vista que o tecido adiposo modula o metabolismo liberando ácidos graxos não esterificados, glicerol e hormônios, incluindo leptina, adiponectina e citocinas pró inflamatórias (Wellen e Hotamisligil, 2003).

A obesidade está diretamente associada a um estado de inflamação crônica, que é medida por uma complexa rede de adipocinas. Nesse contexto, observa-se o aumento de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina-6 (IL-6), além de maior resistência à leptina e redução dos níveis de adiponectina. O TNF- α tem sua expressão aumentada no tecido adiposo de indivíduos com obesidade, contribuindo para a inflamação. Assim, a inflamação crônica e o estresse oxidativo predispõe a resistência à insulina, que está associada a doenças metabólicas, incluindo diabetes tipo 2, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (Yuen, 2023).

A resistência à insulina estabelece uma íntima relação com a obesidade, tendo em vista que, a insulina é um hormônio peptídico produzido pelas células beta do pâncreas em resposta, principalmente, ao aumento da glicose no sangue. Sua ação anabólica envolve a inibição da lipólise e da gliconeogênese hepática, além de estimular a captação de glicose pelo fígado, músculos e tecido adiposo. Quando a resistência à insulina ocorre no tecido adiposo branco, essa capacidade de inibir a lipólise é reduzida, gerando maior liberação de ácidos graxos livres (AGL) na

circulação. O excesso de AGL intensifica ainda mais a resistência à insulina, prejudicando a sinalização desse hormônio em diversos órgãos e estabelecendo um ciclo vicioso de disfunção metabólica (Griffin apud Fahed et al, 2022).

Quando a insulina é liberada pelo pâncreas, se liga ao receptor de insulina (IR) presente na membrana de células-alvo, como músculo esquelético, fígado e tecido adiposo branco. O receptor ativado recruta uma proteína chamada IRS-1 (substrato 1 receptor de insulina), que ativa a PI3K, enzima fundamental na via de sinalização da insulina, que fosforila um lipídio específico da membrana chamado PIP2 (*fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato*) em PIP3 (*fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato*), molécula sinalizadora que ativa a proteína Akt, o principal mediador das ações metabólicas da insulina. Assim, por meio desse processo, a Akt gera translocação do transportador de glicose (GLUT4), o que possibilita maior captação de glicose, síntese de glicogênio, de lipídeos, e inibe processos catabólicos como gliconeogênese e lipólise (Saltiel e Kahn, 2001). No entanto, nos músculos esqueléticos, os ácidos graxos livres (AGL) modulam a atividade da enzima PI3K associada ao substrato do receptor de insulina (IRS-1), o que leva à diminuição da translocação de GLUT-4 para a superfície e à consequente redução da captação de glicose (Griffin apud Fahed et al, 2022).

Em paralelo, os AGL atuam no fígado, no processo de gliconeogênese e lipogênese, o que desencadeia níveis elevados de insulina periférica no sangue para manter o equilíbrio da glicemia. Há uma diminuição na resposta à insulina e o pâncreas tenta compensar aumentando a produção, o que gera um aumento crônico da secreção da insulina, um estado hiperinsulinêmico, na tentativa do corpo normalizar a glicemia. Nesse processo, as células β pancreáticas reduzem a capacidade de secretar insulina, devido à sobrecarga em busca da compensação e ao efeito lipotóxico ocasionado pelo excesso de AGL nas células, o que marca a transição da resistência à insulina para o diabetes tipo 2 (Boden e Unger apud Fahed et al, 2022). No contexto, é válido destacar a relação direta do excesso de gordura com a resistência à insulina, tendo em vista que a lipólise visceral fornece AGL diretamente para o fígado pela veia porta, aumentando a resistência à insulina (Patel apud Fahed et al., 2022)

Os custos estimados da saúde pública com obesidade, hipertensão e diabetes, incluindo hospitalização, medicamentos e procedimentos ambulatoriais, chegam a um valor estimado de 3,45 bilhões de reais para o Sistema Único de Saúde (Nilson et al,

2020). Além disso, a carga econômica e epidemiológica da síndrome metabólica e suas consequências em pacientes com hipertensão na Alemanha, Itália e Espanha agrava o quadro clínico e inflaciona a economia drasticamente e tem previsão de aumento, devido ao envelhecimento populacional e aos componentes da síndrome metabólica (Scholze et al, 2010). Assim, é destacada a necessidade de gerenciar os pacientes de forma eficaz, buscando métodos alternativos de prevenção e tratamento.

2.2. Compostos bioativos e seus efeitos biológicos

Os compostos bioativos são definidos como substâncias não-nutrientes presentes nos alimentos que apresentam atividade metabólica ou fisiológica específica que favorecem à saúde. Por isso, têm sido considerados uma alternativa para desenvolver agentes antiobesidade de baixo custo, pois podem ser obtidos por meio de alimentos ou isolados para formar nutracêuticos (Ahmed apud Lobato, Barros e Lima, 2022).

Evidentemente, o tecido adiposo branco é alvo da intervenção para o tratamento da obesidade e, conseqüentemente, da redução de distúrbios metabólicos, tendo em vista que a adipogênese expande a massa de tecido adiposo. Diversos compostos bioativos, como ácido cumárico, isoflavona Ginkgetin, fucoxantina, quassinoides, piceatannol, triterpenóides tirucalinos, flavonóides, ácido orgânico, polifenóis, sesamol, limonóides foram relatados pela atividade antiadipogênica (Lobato, Barros e Lima, 2022).

Os compostos fenólicos, bioativos presentes em alimentos vegetais, apresentam uma estrutura formada por hidroxilas e anéis aromáticos, nas formas simples ou de polímeros, que conferem a ação antioxidante. Flavonoides, ácidos fenólicos, taninos e tocoferóis são classificados como os fenólicos antioxidantes mais comuns de fontes naturais (Angelo e Jorge, 2007). Esses grupos hidroxila ligados aos anéis aromáticos dos polifenóis são essenciais para eliminar radicais livres por transferência de átomo de hidrogênio ou transferência de elétron único (Shahidi e Danielski, 2024). Assim, os polifenóis funcionam como antioxidantes externos ao organismo, ajudando a neutralizar o excesso de radicais peroxil e hidroxil, que podem causar danos a biomoléculas, como lipídios, proteínas e DNA. Além disso, há evidências de que esses compostos também estimulam o aumento das defesas antioxidantes internas, como as enzimas catalase (CAT) e superóxido dismutase

(SOD). O estresse oxidativo decorrente da ação desses radicais é considerado um marcador comum em várias doenças, incluindo aterosclerose, diabetes tipo 2, demência e alguns tipos de câncer (Wojdylo apud (Shahidi e Danielski, 2024), tendo, portanto, os polifenóis como possíveis auxiliares terapêuticos naturais para a prevenção e o tratamento dessas condições (Shahidi e Danielski, 2024).

Dentro do grupo dos polifenóis, encontram-se os flavonoides, compostos bioativos de ocorrência natural que apresentam alguns subtipos: antocianina, hesperidina, quercetina, epicatequina, epigallocatequina galato (EGCG), genisteína e teoflavinas/catequina. Possuem cor, sabor e são encontrados em alimentos como frutas (especialmente cítricas), vegetais, chá, vinho tinto, cacau e grãos. Devido ao seu mecanismo de ação associado a propriedades antioxidantes, antiinflamatórias e modelação de enzimas, os flavonóides vêm sendo cada vez mais estudados pelos potenciais benefícios em relação à prevenção de doenças como diabetes, hipertensão e câncer (Gouveia et al, 2022).

Assim, é mostrado que a suplementação com flavonoides, quando usados de forma isolada, pode modificar vários parâmetros metabólicos e, conseqüentemente, reduzir o risco de doenças associadas à síndrome metabólica, como a capacidade de redução de marcadores inflamatórios como TNF- α . O estudo avaliou os efeitos da suplementação de flavonoides nos componentes da SM. Foi realizado um tratamento com flavonóides fornecidos como suplementos durante três semanas para humanos que apresentavam quaisquer sinais e sintomas de SM. Os resultados mostraram que os flavonoides foram capazes de modular significativamente parâmetros metabólicos como pressão arterial, colesterol, triglicerídeos, glicose no sangue, resistência à insulina, entre outros (Gouveia et al, 2022). Nesse contexto, são apresentadas plantas ricas em compostos bioativos, como polifenóis, carotenoides, taninos e vitaminas, os quais conferem expressivo potencial antioxidante, antiinflamatório e antimicrobiano, como é observado em plantas do gênero *Spondias* (De Freitas et al, 2024).

2.3. O gênero *Spondias* (família Anacardiaceae)

A família Anacardeaceae é composta principalmente de árvores tropicais, cerca de 70 gêneros e 600 espécies que se concentram nas regiões tropicais da África, Ásia e América, com uma presença menor em áreas subtropicais e temperadas (Wannan, 2006). Assim, demonstra grande importância socioeconômica para a região Nordeste

pelas espécies frutíferas nativas ou introduzidas e pelas espécies com potencial madeireiro e medicinal (Santos, Borba e Queiroz, 2008).

O gênero *Spondias*, pertencente à família Anacardeacea e possui 18 espécies pelas regiões tropicais do mundo, as quais são amplamente utilizadas na medicina tradicional, por meio das partes da planta, como frutos, folhas e casca para o tratamento de dor de estômago, diabetes, anemia, diarreia, demência, disenteria e diversas infecções (Wannan, 2006). Frutos de *Spondias dulcis* (*S. dulcis*) são utilizados para a melhora da visão e prevenção de infecções, enquanto os da *Spondias mombin* L. (*S. mombin*) se tornam diuréticos, a decocção da casca de *Spondias purpurea* (*S. purpurea*) e a decocção das folhas de *S. mombin* são utilizadas, em diferentes países, para tratar diarreia e disenteria, enquanto da infusão das folhas frescas de *S. purpurea* é usada para tratar dor de estômago e flatulência. Ainda, a goma de *S. mombin* é utilizada como expectorante, enquanto a casca de *Spondias pinnata* (L.f) Kurtz (*S. pinnata*) atua como rubefaciente, causando vermelhidão e calor na pele, devido à dilatação dos vasos sanguíneos para tratar articulações dolorosas (Sameh et al, 2018).

A *S. dulcis* é uma árvore equatorial de crescimento rápido, nativa da Melanésia e da Polinésia e também abundante em Bangladesh, conhecida como amra, e Hog pulm ou golden apple em inglês. É mais utilizada como fonte de alimento, mas sua casca adstringente também é usada como remédio para tratar diarreia no Camboja (Morton apud Islam et al, 2013).

A *S. pinnata*, distribuída no Sri Lanka, Índia e outros países do Sudeste Asiático tem a casca utilizada na medicina tradicional ayurvédica para tratar disenteria, diabetes mellitus e reumatismo muscular (Jayaweera apud (Attanayake et al, 2015).

A *S. mombin* é uma espécie vegetal que pode ser encontrada desde o sudeste do México até o Peru, onde é comumente conhecida como “ciruela amarilla”, nas regiões norte e nordeste do Brasil, conhecida como “cajá”, e na América do Norte é chamada de “mombin amarelo”. As partes da planta, como folhas, flores, raízes e cascas, são utilizadas para fins medicinais no tratamento de feridas e inflamações, dor de estômago, constipação e febres biliares, diarreia, vômitos e hemorróidas, respectivamente (Ayoka, Cruz e Duke apud Maria et al, 2022).

A *Spondias tuberosa* Arruda (*S. tuberosa*) é uma árvore endêmica do Brasil, conhecida como “umbuzeiro” e é encontrada predominantemente em áreas com clima semiárido. O seu fruto, conhecido como “umbu” apresenta coloração verde-amarelada

e sabor agridoce. A polpa do fruto da *S. tuberosa* e da *S. mombin*, além de seus subprodutos, como casca e sementes, são fontes de carboidratos, proteínas, fibras, minerais e compostos bioativos, como compostos fenólicos e carotenoides, tendo benefícios à saúde documentados em diversos estudos devido a ações antioxidantes e antibacterianas e atividade quimiopreventiva contra o câncer (De Freitas et al, 2024).

2.4. Segurança no uso de extratos vegetais

Há anos as plantas têm sido utilizadas como fontes terapêuticas e têm ganhado cada vez mais aceitação pública e profissional devido à melhor compreensão dos mecanismos benéficos para a saúde e qualidade de vida (Huh e Staba, 1992 apud Abid e Mahmood, 2019). No entanto, o primeiro relato da toxicidade das ervas originou-se de Galeno, um farmacêutico e médico grego que demonstrou que ervas não contém apenas constituintes medicinais, mas também podem ser constituídas com substâncias nocivas (Ifeoma apud Irinmwiniwa et al, 2023), questionando a crença de que plantas medicinais, por serem naturais, podem ser sempre consideradas seguras.

O aumento considerável do uso de plantas medicinais pode ser demonstrado por meio de dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), que estimam que 80% dos residentes africanos e asiáticos usam medicamentos tradicionais para manter a saúde e tratar doenças (Ekor apud Irinmwiniwa et al, 2023), e há uma crescente demanda pública por pesquisas para entender sobre a segurança das plantas medicinais (OMS apud Abid e Mahmood, 2019).

Os medicamentos à base de ervas possuem uma alta demanda e o aumento da comercialização e um dos motivos é a suposta ausência de efeitos adversos. No entanto, há uma falta de regulamentação em relação à fabricação, prescrição e uso dessas plantas, o que torna a utilização inadequada. Os principais pontos de atenção são acerca da falta de informações completas sobre o(s) método(s) de preparação, extração, composição e toxicidade dos produtos (Ekor apud Mugale et al, 2024).

Sabe-se que 10% das plantas que possuem sistema especializado de transporte de água e nutrientes é globalmente utilizado para fins medicinais, mas muitas delas produzem metabólitos secundários que são tóxicos para animais, incluindo humanos (Salmeron - manzano apud Mugale et al, 2024), além da falta de demarcação entre as doses terapêuticas e as doses tóxicas de produtos botânicos

(Cooper apud Mugale et al, 2024), o que destaca a importância de buscar compreender as limitações existentes no entendimento sobre plantas medicinais e os riscos toxicológicos associados.

2.5. Toxicidade aguda

O teste de toxicidade aguda consiste na administração de uma única dose do medicamento a cada animal, em um único momento, com o objetivo de avaliar o comportamento geral e estimar a DL50, a dose capaz de provocar a morte de 50% dos animais avaliados. Em geral, esse é o primeiro passo para avaliar as características tóxicas de uma substância, realizando uma avaliação inicial das manifestações tóxicas, com o objetivo de gerar informações sobre os riscos à saúde que provavelmente surgirão da exposição (Bhardwaj apud Irinmwinuwa et al, 2023).

A DL50 se refere à quantidade de uma substância necessária para causar mortalidade em 50% dos animais de uma espécie específica, normalmente ratos ou camundongos, considerando uma via de administração específica, tendo a oral como mais frequentemente realizada (Randhawa apud Irinmwinuwa et al, 2023). Em geral, essa medida é apresentada como a quantidade de substância química administrada, usualmente em miligramas, por 100 g de peso corporal para animais de pequeno porte, ou por quilograma de peso corporal para animais maiores e, normalmente, quanto menor o valor de DL50, mais tóxica. (Gadanya apud Irinmwinuwa et al, 2023).

Em 1927, J.W. Trevan introduziu pela primeira vez o teste DL50, que visava identificar a dose letal única de uma substância que mata metade dos animais em um grupo, com o objetivo de testar substâncias destinadas ao uso humano, como a insulina. Na década de 70, o teste passou a ser exigido de forma obrigatória para alguns órgãos responsáveis pela regulamentação de medicamentos, aditivos alimentares, ingredientes de cosméticos, produtos domésticos, produtos químicos industriais e pesticidas, quando foi aceito como base para comparar e classificar a toxicidade de substâncias químicas (Botham, 2002). No início, o teste exigia até 100 animais e, em algumas situações, duas espécies, como rato e camundongo, por substância. Em 1981, a DL50 foi incorporada às diretrizes de teste da OECD (OECD, 2002), o que proporcionou mudanças visando o bem-estar animal.

A OECD aprovou três métodos alternativos que se baseiam principalmente nas abordagens de Redução e Refinamento: 1) Procedimento de dose fixa (PDF, OECD

420), introduzido em 1992, com o objetivo de identificar uma dose que produza sinais claros de toxicidade, sem mortalidade. Só é necessário um novo teste com uma dose menor se houver mortalidade, exceto se for a dose limite de 5mg/kg (OECD, 2002 apud Erhirhie, Ihekwereme e Ilodigwe, 2018).

Método de Classe de Toxicidade Aguda (CTA, OECD 423), introduzido em 1996, avalia a toxicidade aguda oral de uma substância utilizando poucos animais, doses pré definidas. O teste utiliza dosagem sequencial, doses de 5, 50, 300 ou 2000 mg/kg (ou excepcionalmente 5.000 mg/kg) são testadas em três animais do mesmo sexo, geralmente fêmeas, por etapa e é realizada a observação por até 14 dias, com registro de sinais clínicos, peso e necropsia. A dose é aumentada ou reduzida conforme ocorrência ou não de mortalidade, permitindo classificar a substância em faixas de toxicidade, mas sem calcular exatamente a DL50 (OECD, 2002); Método *Up-and-Down Procedure* (UDP, OECD 425), introduzido em 1998, avalia a toxicidade aguda oral testando um animal de cada vez e ajustando a dose progressivamente: aumenta quando o animal sobrevive e diminui quando há morte, observando os animais por até 14 dias para identificar sinais de toxicidade imediata ou tardia. O teste utiliza doses únicas administradas por gavagem e segue critérios estatísticos para estimar a DL50, sendo uma alternativa válida ao método tradicional, com redução no número de animais, maior controle e estimativa precisa da toxicidade aguda (OECD, 2022).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral:

Investigar na literatura o perfil de segurança toxicológica e os valores de dose letal média (DL50) dos extratos de diferentes espécies do gênero *Spondias* administrados por via oral em roedores.

3.2 Objetivos Específicos:

- Identificar estudos que investigaram a toxicidade aguda por administração oral de extratos de espécies do gênero *Spondias* em roedores;

- Analisar valores de DL₅₀, ocorrência de mortalidade e sinais clínicos de toxicidade;
- Sintetizar as implicações dos achados para o uso seguro de extratos de *Spondias*.

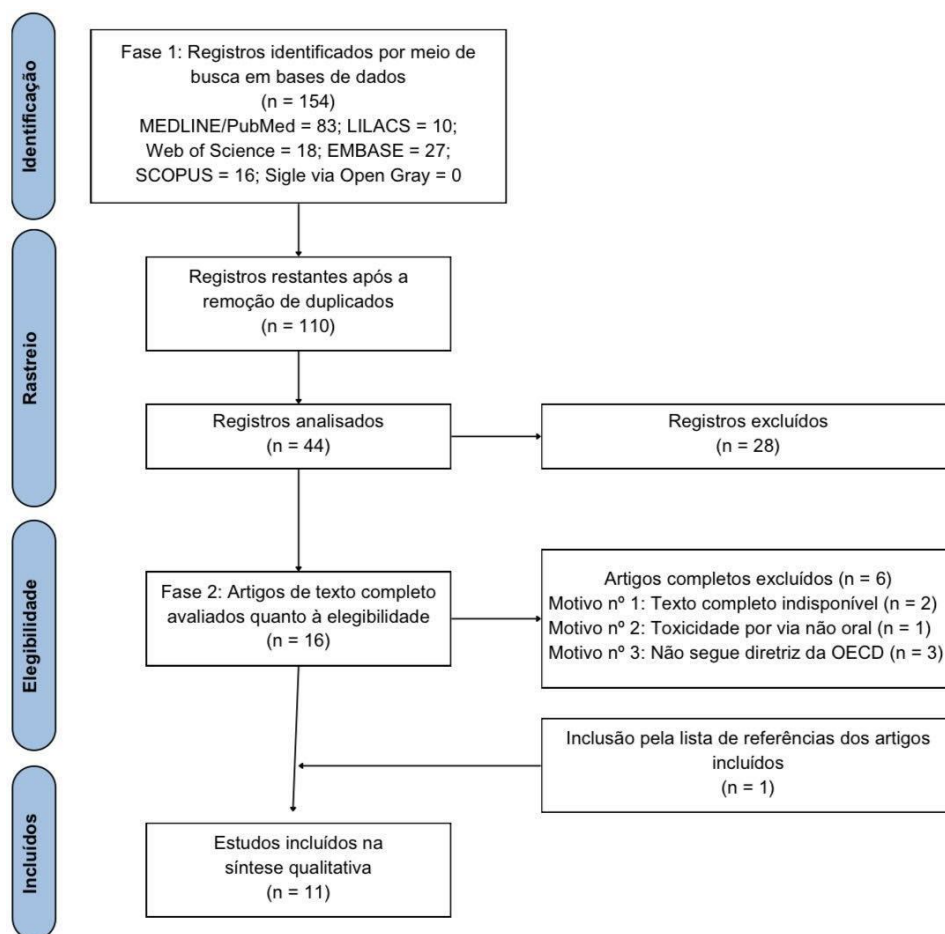
4 METODOLOGIA

A metodologia empregada neste estudo decorre de uma revisão integrativa da literatura.

4.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A busca foi realizada entre setembro de 2025 e novembro de 2025 nas bases MEDLINE/PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), Web of Science (WoS) (<https://www.webofscience.com/wos/woscc/basic-search>), LILACS (<https://lilacs.bvsalud.org/en/>), EMBASE (<https://www.embase.com>), SCOPUS (<https://www.Scopus.com/home.uri>) e SINGLE via OpenGrey (<http://www.opengrey.eu>). A estratégia de busca foi iniciada pela pergunta norteadora: “Qual é o perfil de segurança toxicológica e a dose letal média dos extratos de diferentes espécies do gênero *Spondias* após a administração oral de dose única em roedores?”

Em seguida à construção da pergunta de pesquisa, ocorreu a idealização da estratégia de busca na literatura. Para definir as buscas, foram utilizados descritores sem restrição de idioma combinados por operadores booleanos utilizando OR e/ouAND: “spondias”, “spondias L” “umbu”, “tapereba”, “caja”, “siriguela”, “spondias extract”, “acute toxicity”, “toxicidade aguda”, “LD50”, “mouse”, “rat”. A seguinte estratégia de busca foi utilizada: (spondias OR “spondias L” OR umbu OR tapereba OR caja OR siriguela) AND (“acute toxicity” OR toxicidade aguda” OR LD50) AND (mouse OR rat).

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos

Fonte: própria (2015)

4.2. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Posteriormente ao cruzamento dos descritores, sucedeu-se a seleção dos artigos científicos, conforme os critérios de elegibilidade, apresentados no Quadro 1. O processo ocorreu em duas etapas: (1) triagem de títulos e resumos sem restrição de idioma e data de publicação; (2) leitura completa para confirmação de elegibilidade.

Quadro 1 – Critérios de elegibilidade

	Critério de inclusão	Critérios de exclusão
População	Ratos e camundongos machos e/ou fêmeas	Estudos em humanos, <i>in vitro</i> , <i>ex vivo</i> , roedores transgênicos

Intervenção	Toxicidade aguda com extratos do gênero <i>Spondias</i> (OECD 423, 425)	Toxicidade de doses repetidas, crônica, sub-crônica
Comparação	Animais saudáveis não tratados	Animais tratados com outras substâncias; Animais submetidos a doenças induzidas; Animais geneticamente modificados; Animais de outras espécies.
Desfechos	Valor de DL ₅₀ (dose letal média); Mortalidade; Sinais clínicos de toxicidade.	Efeitos farmacológicos sem dados toxicológicos; reprodutiva, genotóxica ou carcinogênica; Testes comportamentais complexos.

Fonte: própria (2025)

Foram incluídos estudos experimentais com ratos ou camundongos, de ambos os sexos, que avaliam o perfil de segurança toxicológica e os valores de dose letal média (DL₅₀) dos extratos de diferentes espécies do gênero *Spondias*, sem restrições de ano e idioma para a inclusão dos estudos. Foram excluídos os artigos que não atenderam aos critérios de elegibilidade para população, intervenção, comparação e desfechos.

4.3 Extração de dados

Os estudos selecionados foram organizados em planilha e a síntese dos resultados foi feita de forma descritiva, comparando os achados a partir das seguintes variáveis: espécie de *Spondias*; parte da planta (folha, fruto, casca ou semente); método de extração (aquoso, etanólico, metanólico, entre outros); protocolo de toxicidade aguda (diretriz seguida, modelo animal e sexo dos animais, via de administração, doses testadas e tempo de observação); além dos desfechos, incluindo valores de DL₅₀, mortalidade e sinais clínicos observados.

5 RESULTADOS

Onze estudos atenderam aos critérios de inclusão que investigaram a toxicidade oral aguda de extratos de diferentes espécies do gênero *Spondias* em roedores. Das quatro espécies diferentes de *Spondias* estudadas, seis estudos (55%) utilizaram *S. pinnata* (Devi, Debnath e Lahite 2016; Attanayake et al, 2013; Chaniad et al, 2022; Mondal e Dash 2009; Sai et al, 2021), três estudos (27%) utilizaram *S. mombin* (Gobinath et al, 2022; Porwal et al, 2021; Akwu et al, 2024), um (9%) utilizou *S. tuberosa* (Barbosa et al, 2016) e um (9%) utilizou *S. venulosa* (Ukwubilee et al, 2023). Diversas partes da planta foram empregadas na obtenção dos extratos, sendo a maior predominância de folhas (45%), seguido por casca da árvore (36%), polpa de fruto (9%) e semente (9%). Houve predominância no uso de extratos polares, sendo 36% com o uso de extratos metanólicos (Gobinath et al, 2022; Ukwubile et al, 2023; Porwal et al, 2021), 36% com o uso de extratos etanólicos (Barbosa et al, 2016; Akwu et al, 2024; Chaniad et al, 2022; Sai et al, 2021) e 27% utilizaram extratos aquosos (Attanayake et al, 2015; Akwu et al, 2024; Attanayake et al, 2013), enquanto 9% utilizou uma extração sequencial, com uso de clorofórmio.

Os modelos animais também apresentaram heterogeneidade: oito estudos (73%) utilizaram ratos *Wistar* (Ukwubile et al, 2023; Porwal et al, 2021; Attanayake et al, 2015; Barbosa et al, 2016; Akwu et al, 2024; Devi, Debnath e Lahite 2016; Attanayake et al, 2013; Sai et al, 2021), um estudo (9%) utilizou ratas *Sprague-Dawley* e dois (18%) utilizaram camundongos. Todos os trabalhos seguiram as diretrizes da OECD para ensaios de toxicidade aguda, sendo a OECD 425 a diretriz metodológica predominantemente utilizada (55%) (Gobinath et al, 2022; Ukwubile et al, 2023; Porwal et al, 2021; Devi, Debnath e Lahite 2016; Chaniad et al, 2022), seguido da OECD 423 (45%) (Attanayake et al, 2015; Barbosa et al, 2016; Akwu et al, 2024; Attanayake et al, 2013; Sai et al, 2021), e a maioria das diretrizes incluíram período de observação de 14 dias após a administração dos extratos.

Assim, houve uma convergência entre os achados toxicológicos, de forma que apenas um estudo (Akwu et al., 2024) (9%), dos onze estudos investigados relatou toxicidade com DL50 de 800mg/kg. Enquanto os outros dez estudos (91%) não relataram sinais de toxicidade, alterações comportamentais ou mortes nas doses administradas.

Quadro 2 – Características dos estudos incluídos e desfechos encontrados

Autor (ano)	Característica do animal	Extrato administrado	Protocolo de toxicidade	Doses administradas	Via de administração	Tempo de observação	Resultados
Akwu et al. (2024)	Ratos <i>Wistar</i> ♂	Extrato aquoso da folha de <i>Spondias mombin</i>	OECD, 423	800 mg/kg	Gavagem	Não foi descrito	A DL50 foi determinada como 800 mg/kg relata toxicidade
Attanayake et al. (2013)	Ratos <i>Wistar</i> ♂♀	Extrato aquoso da casca de <i>Spondias pinnata</i>	OECD, 423	Controle 250, 500, 750, 1000, 1250, 200 mg/kg	Gavagem	Inicialmente nas primeiras 24h após administração	Não produziu alterações significativas no comportamento dos animais e não houve morte até a dose de 2000 mg/kg
Attanayake et al. (2015)	Ratos <i>Wistar</i> ♂	Extrato aquoso da casca de <i>Spondias pinnata</i>	OECD, 423	Controle Dose única 250, 500, 750, 1000, 1250, 200 mg/kg	Gavagem	Nos 30 minutos iniciais, durante 24h e diariamente por 14 dias	Não apresentou mortalidade ou morbidade após a administração oral única das doses selecionadas
Barbosa et al. (2016)	Ratos <i>Wistar</i> ♀	Extrato etanólico da casca de <i>S. tuberosa</i>	OECD, 423	Controle 300 e 200 mg/kg	Gavagem	Monitoramento nas primeiras 4h e durante 14 dias	Sem sinais de toxicidade aguda.

Chaniad et al. (2022)	Camundongos	Extrato etanólico de sementes de <i>Spondias pinnata</i>	OECD, 425	2.000 mg/kg	Gavagem	3 horas iniciais e durante 14 dias	Sem sinais de toxicidade na dose de 2.000 mg/kg de peso corporal
Devi, Debnath e Lahite (2016)	Ratos <i>Wistar</i> ♂♀	Extrato etanólico da polpa do fruto de <i>Spondias pinnata</i>	OECD, 425	Controle 400 mg/kg	Gavagem	30 minutos após a dosagem, durante as primeiras 24h e diariamente por 14 dias	Não apresentou sinais toxicológicos ou mortalidade
Gobinath et al. (2022)	Ratos <i>Sprague Dawley</i> ♀	Extrato metanólico de folhas de <i>Spondias mombin</i>	OECD, 425	Controle 50, 100, 250, 500, 1000 e 2000 mg/kg	Gavagem	Primeiras 24h e mais 2 semanas	Sem alterações comportamentais ou morte até a dose de 2000 mg/kg
Mondal e Dash (2009)	Camundongos albinos suíços	Extratos clorofórmico, metanólico e aquoso da casca de <i>Spondias pinnata</i>	OECD, 423	Controle 2.000 mg/kg	Gavagem	Primeiras 4 horas e posteriormente até 14 dias	Sem sinais de toxicidade na dose de 2.000 mg/kg de peso corporal
Porwal et al. (2021)	Ratos <i>Wistar</i> ♂♀	Extrato metanólico de folhas de <i>Spondias mombin</i>	OECD, 425	Controle 2.000 mg/kg	Gavagem	30 minutos iniciais, durante 24h e diariamente por 14 dias	A DL50 foi determinada como 800 mg/kg relata toxicidade
Sai et al. (2021)	Ratos <i>Wistar</i> ♂	Extrato etanólico da folha de <i>Spondias pinnata</i>	OECD, 423	250, 500, 1000 e 2000 mg/kg	Gavagem	Observação até 14 dias	Sem sinais de toxicidade até a dose de 2.000 mg/kg de peso corporal

Ukwubile et al. (2023)	Ratos <i>Wistar</i> ♂♀	Extrato metanólico de folhas de <i>Spondias venulosa</i>	OECD, 425	Controle 2.000 mg/kg	Gavagem	30 minutos iniciais, durante 24h e diariamente por 14 dias	Sem sinais toxicológicos ou morte. Sugere que DL50 é superior a 2.000 mg/kg de peso corporal
------------------------	---------------------------	--	-----------	----------------------	---------	--	--

Fonte: própria (2025)

Nota: Os símbolos ♂ e ♀ correspondem, respectivamente, a macho e fêmea.

6 DISCUSSÃO

Os resultados indicam um padrão consistente de baixa toxicidade aguda, em que 90% dos trabalhos demonstraram que os extratos do gênero *Spondias* relataram ausência de sinais de toxicidade ou mortalidade. Apenas um estudo, utilizando o extrato aquoso da folha de *Spondias mombin*, estimou uma DL50 de 800 mg/kg, indicando toxicidade moderada (categoria 4) de acordo com o Sistema Globalmente Harmonizado (GHS), adotado pela OECD.

Apesar da diversidade de espécies utilizadas, essas evidências sugerem que a toxicidade não depende exclusivamente da espécie investigada, visto que apesar da DL50 estimada por Akwu et al. (2024), artigos que investigaram a mesma parte da planta e espécie (Gobinath et al, 2022; Porwal et al, 2021) não relataram alterações comportamentais ou morte até a dose de 2000 mg/kg. Curiosamente, a única preparação que demonstrou toxicidade, utilizou um extrato aquoso das folhas de *S. mombin*. A presença elevada de metabólitos polares bioativos pode explicar a redução da DL50. Esse ponto reforça que o solvente empregado, a parte utilizada e a técnica de extração influenciam no perfil fitoquímico resultante (Akwu et al, 2024).

Tendo em vista que o uso terapêutico de plantas medicinais é amplamente difundido em diferentes países, e considerando que diversos estudos recentes têm demonstrado efeitos antioxidantes, antimicrobianos e anti-inflamatórios de inúmeras espécies vegetais (Sepahi et al., 2014), o crescente interesse por terapias naturais deve ser acompanhado por uma avaliação rigorosa da segurança no uso dessas substâncias. A determinação da DL50 de um composto é fundamental para estimar a dose capaz de causar a morte de 50% da população exposta. Esse parâmetro permite inferir o potencial de letalidade e/ou toxicidade das plantas e definir margens de segurança, prevenindo efeitos adversos (Oliveira e Gonçalves apud Fernandes, Félix e Nobre, 2016).

Essa variação pode ser atribuída a três parâmetros essenciais que influenciam a composição química e a qualidade do extrato: o solvente utilizado, a parte da planta selecionada e o procedimento de extração empregado (Pandey e Tripathi, 2014).

Solventes polares, como água e misturas hidroalcoólicas, favorecem a extração de compostos polares, incluindo fenóis, taninos e flavonoides, enquanto solventes menos polares, como metanol e outros orgânicos, extraem preferencialmente terpenos, alcaloides em meio básico e lipídios (Fotsing et al., 2022). Essa diferença pode explicar, parcialmente, a DL50 mais baixa observada no extrato de *S. mombin*, sugerindo maior concentração de metabólitos bioativos específicos nessa preparação.

Outro aspecto relevante refere-se à distribuição dos compostos bioativos nas diferentes partes da planta. Alguns trabalhos científicos indicam que compostos fenólicos, como flavonoides e ácidos fenólicos, tendem a se concentrar em maior proporção nos tecidos mais externos da planta (Antolovich apud Sultana, Anwar e Ashraf, 2009). Entretanto, mesmo que cascas apresentem maiores teores desses compostos, os extratos obtidos dessa parte vegetal não apresentaram diferenças significativas em relação à toxicidade aguda (Sultana, 2009). Isso reforça a necessidade de interpretar os resultados considerando não apenas a espécie e a parte da planta, mas também o solvente e a técnica de extração utilizados.

Além das características do extrato, parâmetros metodológicos também podem influenciar os resultados. Embora os estudos incluídos apresentem variações quanto à linhagem, idade e sexo dos animais, fatores que podem impactar a resposta toxicológica, todos seguiram total ou parcialmente as diretrizes da OECD (OECD, 2002) para ensaios de toxicidade aguda por via oral. Essas diretrizes estabelecem critérios como uso da dose limite de 2000 mg/kg, período de observação de 14 dias e registro detalhado de sinais clínicos e mortalidade, incluindo alterações na pele e pelos, olhos, membranas mucosas, sistemas respiratório, circulatório, nervoso central e autônomo, além de atividades somatomotoras e comportamento, monitorando sinais como tremores, convulsões, salivação, diarreia, letargia, sono e coma.

De forma geral, apesar das diferenças metodológicas e fitoquímicas, a maioria dos estudos não relatou sinais clínicos de toxicidade. Considerando a classificação do Sistema Globalmente Harmonizado (GHS), adotada pela OECD (OECD, 2002), os

extratos avaliados enquadram-se majoritariamente na 5 (baixa toxicidade ou limite, DL50 >2000–5000 mg/kg).

Os achados desta revisão também apresentam implicações relevantes no campo científico e clínico. A baixa toxicidade observada na maioria dos extratos oferece suporte para o avanço de pesquisas pré-clínicas que explorem o potencial farmacológico das espécies do gênero *Spondias*. Além disso, reforça a importância da padronização dos extratos, garantindo reprodutibilidade, comparabilidade e segurança no desenvolvimento de produtos fitoterápicos.

Por fim, os extratos das espécies do gênero *Spondias* administrados por via oral em roedores apresentam baixa toxicidade, com ausência de sinais clínicos relevantes e sem mortalidade até a dose limite de 2000 mg/kg, conforme as diretrizes OECD, o que os enquadra nas categorias 4 e 5 do Sistema Globalmente Harmonizado (GHS), sugerindo um amplo intervalo de segurança. Assim, destaca-se a necessidade de estudos futuros que comparem diferentes partes das plantas, investiguem as vias metabólicas relacionadas à toxicidade, identifiquem compostos específicos associados ao risco ou à segurança dos extratos e avaliem diferentes vias de administração. Ademais, são necessários estudos de toxicidade que adotem integralmente as diretrizes da OECD, com descrição metodológica mais detalhada, compreendendo o teste de toxicidade não apenas como uma análise preliminar e complementar, mas como um parâmetro essencial para a validação, o desenvolvimento seguro e a aplicação responsável de produtos derivados de plantas medicinais.

7 CONCLUSÃO

Conclui-se, portanto, que as espécies do gênero *Spondias* retratadas apresentam resultados favoráveis de segurança em teste de toxicidade aguda, podendo ser utilizado como base para análises complementares para estabelecer limites seguros de consumo, destacando que o perfil de segurança pode variar entre espécies, partes da planta, tipos de extração, solventes, composição fitoquímica e diferenças metodológicas, como linhagem, sexo e idade dos animais.

REFERÊNCIAS

- ABID, Rizwana; MAHMOOD, Riaz. Acute and sub-acute oral toxicity of ethanol extract of *Cassia fistula* fruit in male rats. **Avicenna Journal of Phytomedicine**, v. 9, n. 2, p. 117-125, 2019.
- ABTULOV, Mehmed; VALCHEVA-KUZMANOVA, Stefka. Beneficial effects of polyphenols in metabolic syndrome—a review. **Scripta Scientifica Medica**, v. 53, n. 3, p. 9, 9 set. 2021.
- AKWU, Bala Peter *et al.* The beneficial role of combinatorial *Spondias mombin* and metformin treatments in Streptozotocin (STZ)-induced Pancreatic damage. **Food Chemistry Advances**, v. 4, p. 100670, jun. 2024.
- AMIOT, M. J.; RIVA, C.; VINET, A. Effects of dietary polyphenols on metabolic syndrome features in humans: a systematic review. **Obesity Reviews**, v. 17, n. 7, p. 573–586, jul. 2016.
- ANGELO, Priscila Milene; JORGE, Neuza. Compostos fenólicos em alimentos – Uma breve revisão. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, v. 66, n. 1, p. 1–9, 1 jan. 2007.
- ATTANAYAKE, AnojaP *et al.* Study of antihyperglycaemic activity of medicinal plant extracts in alloxan induced diabetic rats. **Ancient Science of Life**, v. 32, n. 4, p. 193, 2013.
- ATTANAYAKE, AnojaP *et al.* Toxicological investigation of *Spondias pinnata* (Linn. F.) Kurz. (Family: Anacardiaceae) bark extract in Wistar rats. **International Journal of Green Pharmacy**, v. 9, n. 1, p. 26, 2015.
- BARBOSA, Humberto M. *et al.* Acute Toxicity and Cytotoxicity Effect of Ethanolic Extract of *Spondias tuberosa* Arruda Bark: Hematological, Biochemical and Histopathological Evaluation. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 88, n. 3 suppl, p. 1993–2004, 10 out. 2016.
- BOTHAM, Philip A. Acute Systemic Toxicity. **ILAR Journal**, v. 43, n. Suppl_1, p. S27–S30, 2002.
- CABRAL, Bárbara *et al.* Phytochemical study and anti-inflammatory and antioxidant potential of *Spondias mombin* leaves. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 26, n. 3, p. 304–311, maio 2016.
- CHANIAD, Prapaporn *et al.* In vivo assessment of the antimalarial activity and acute oral toxicity of an ethanolic seed extract of *Spondias pinnata* (L.f.) Kurz. **BMC Complementary Medicine and Therapies**, v. 22, n. 1, p. 72, dez. 2022.

CHONG, Bryan *et al.* The global syndemic of metabolic diseases in the young adult population: A consortium of trends and projections from the Global Burden of Disease 2000–2019. **Metabolism**, v. 141, p. 155402, abr. 2023.

DE FREITAS, Jaqueline Souza *et al.* Spondias tuberosa and Spondias mombin: Nutritional Composition, Bioactive Compounds, Biological Activity and Technological Applications. **Resources**, v. 13, n. 5, p. 68, 14 maio 2024.

DE MOURA BARBOSA, H. *et al.* *Spondias tuberosa* inner bark extract exert antidiabetic effects in streptozotocin-induced diabetic rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 227, p. 248–257, dez. 2018.

DEVI, Diptimayee; DEBNATH, Prasanjit K. R.; LIHITE, Ratan J. To evaluate the hypoglycemic effect of the fruit pulp extract of *Spondias pinnata* Linn. Kurz on experimental model of diabetes mellitus. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, v. 9, n. 7, p. 113-116, 2016.

ERHIRHIE, Earnest Oghenesuvwe; IHEKWEREME, Chibueze Peter; ILODIGWE, Emmanuel Emeka. Advances in acute toxicity testing: strengths, weaknesses and regulatory acceptance. **Interdisciplinary Toxicology**, v. 11, n. 1, p. 5–12, 1 maio 2018.

FAHED, Gracia *et al.* Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 2, p. 786, 12 jan. 2022.

FERNANDES, Ciciane Pereira Marten; FÉLIX, Samuel Rodrigues; NOBRE, Márcia De Oliveira. Toxicidade dos fitoterápicos de interesse do SUS: uma revisão. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 37, n. 1, p. 91–104, 24 nov. 2016.

FOTSING YANNICK STÉPHANE, Fongang *et al.* Extraction of Bioactive Compounds from Medicinal Plants and Herbs. *In*: A. EL-SHEMY, Hany (Org.). **Natural Medicinal Plants**. [S.l.]: IntechOpen, 2022.

GHORANI-AZAM, Adel *et al.* Plant toxins and acute medicinal plant poisoning in children: A systematic literature review. **Journal of Research in Medical Sciences**, v. 23, n. 1, p. 26, 2018.

GOBINATH, Ramachawolran *et al.* Antidiabetic and Antihyperlipidemic Effects of Methanolic Extract of Leaves of *Spondias mombin* in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. **Frontiers in Physiology**, v. 13, p. 870399, 10 maio 2022.

GOUVEIA, Henrique J. C. B. *et al.* Effects of the Treatment with Flavonoids on Metabolic Syndrome Components in Humans: A Systematic Review Focusing on Mechanisms of Action. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 15, p. 8344, 28 jul. 2022.

GU, Wei *et al.* Polyphenols alleviate metabolic disorders: the role of ubiquitin-proteasome system. **Frontiers in Nutrition**, v. 11, p. 1445080, 12 ago. 2024.

IRINMWINUWA, Eric Omo *et al.* A critical review on LD50 of some medicinal plant. **European Journal of Pharmaceutical and Medical Research**, v. 10, n. 9, p. 735-746, 2023.

ISLAM, Shawkat Md. Aminul *et al.* A comparative study of the antioxidant, antimicrobial, cytotoxic and thrombolytic potential of the fruits and leaves of *Spondias dulcis*. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 3, n. 9, p. 682–691, set. 2013.

ISNARD BAGNIS, Corinne *et al.* Herbs and the kidney. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 44, n. 1, p. 1–11, jul. 2004.

LAMBERT, Joshua D. *et al.* Hepatotoxicity of high oral dose (–)-epigallocatechin-3-gallate in mice. **Food and Chemical Toxicology**, v. 48, n. 1, p. 409–416, jan. 2010.

LOBATO, Jucianne Martins; BARROS, Francisco Douglas Dias; LIMA, Diêgo de Oliveira. Compostos bioativos na prevenção e no tratamento da obesidade. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, São Paulo, v. 16, n. 104, p. 886-895, set./out. 2022.

MARIA, Ana Clara Brito *et al.* *Spondias mombin* L.: An Updated Monograph. **Pharmacognosy Reviews**, v. 16, n. 31, p. 45–61, 20 fev. 2022.

MELO-REIS, Pr. *et al.* Assessment of the mutagenic and antimutagenic activity of *Synadenium umbellatum* Pax latex by micronucleus test in mice. **Brazilian Journal of Biology**, v. 71, n. 1, p. 169–174, fev. 2011.

MENEGATI, Sara Emilia Lima Tolouei *et al.* Acute and subacute toxicity of the aqueous extract of *Alibertia edulis* (Rich.) A. Rich. ex DC. in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 194, p. 1096–1102, dez. 2016.

MONDAL, S.; DASH, G. K. Hypoglycemic activity of the bark of *Spondias pinnata* Linn. Kurz. **Pharmacognosy Magazine**, v. 5, n. 19 Suppl., p. 42-45, 2009

MUGALE, Madhav Nilakanth *et al.* A Comprehensive Review on Preclinical Safety and Toxicity of Medicinal Plants. **Clinical Complementary Medicine and Pharmacology**, v. 4, n. 1, p. 100129, mar. 2024.

NILSON, Eduardo Augusto Fernandes *et al.* Custos atribuíveis a obesidade, hipertensão e diabetes no Sistema Único de Saúde, Brasil, 2018. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 44, p. 1, 10 abr. 2020.

NUNES, Ana R. *et al.* Phenolic Acids from Fruit By-Products as Therapeutic Agents for Metabolic Syndrome: A Review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 8, p. 3834, 18 abr. 2025.

OECD. **Test No. 423: Acute Oral toxicity - Acute Toxic Class Method**. [S.l.]: OECD, 2002.

OECD. **Test No. 425: Acute Oral Toxicity: Up-and-Down Procedure**. [S.l.]: OECD, 2022.

PANDEY, Amita; TRIPATHI, Shalini. Concept of standardization, extraction and pre phytochemical screening strategies for herbal drug. **Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry**, v. 2, n. 5, p. 115-119, 2014.

PORWAL, Mayur *et al.* Evaluation of Toxicity and Antihyperlipidemic Activity of *Spondias Mombin* L. Leaves Methanolic Extract in Laboratory Rats. **Cardiovascular & Hematological Disorders-Drug Targets**, v. 20, n. 4, p. 289–296, 13 jan. 2021.

REAVEN, Gerald M. Role of Insulin Resistance in Human Disease. **Diabetes**, v. 37, n. 12, p. 1595–1607, 1 dez. 1988.

SAI, Kusum *et al.* Evaluation of the Hypoglycemic Potential of Leaves Extract of *Spondias pinnata* (L.f.) Kurz. from Nepal. **The Scientific World Journal**, v. 2021, p. 1–6, 25 jun. 2021.

SALTIEL, Alan R.; KAHN, C. Ronald. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. **Nature**, v. 414, n. 6865, p. 799–806, dez. 2001.

SAMEH, Salma *et al.* Genus *Spondias* : A Phytochemical and Pharmacological Review. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2018, n. 1, p. 5382904, jan. 2018.

SANTOS, Cosme Correia Dos; BORBA, Eduardo Leite; QUEIROZ, Luciano Paganucci De. A família Anacardiaceae no semi-árido do Estado da Bahia, Brasil. **SITIENTIBUS série Ciências Biológicas**, v. 8, n. 2, p. 189–219, 30 set. 2008.

SCHOLZE, Jürgen *et al.* Epidemiological and economic burden of metabolic syndrome and its consequences in patients with hypertension in Germany, Spain and Italy; a prevalence-based model. **BMC Public Health**, v. 10, n. 1, p. 529, dez. 2010.

SHAHIDI, Fereidoon; DANIELSKI, Renan. Review on the Role of Polyphenols in Preventing and Treating Type 2 Diabetes: Evidence from In Vitro and In Vivo Studies. **Nutrients**, v. 16, n. 18, p. 3159, 19 set. 2024.

SULTANA, Bushra; ANWAR, Farooq; ASHRAF, Muhammad. Effect of Extraction Solvent/Technique on the Antioxidant Activity of Selected Medicinal Plant Extracts. **Molecules**, v. 14, n. 6, p. 2167–2180, 15 jun. 2009.

UKWUBILE, Cletus Anes *et al.* Evaluation of physicochemical parameters, acute and subchronic toxicities, and anti-diabetic activity of *Spondias venulosa* (Engl.) Mart. ex Engl. leaf extract on alloxan-induced diabetic rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 306, p. 116169, abr. 2023.

WANNAN, B. S. Analysis of Generic Relationships in Anacardiaceae. **Blumea - Biodiversity, Evolution and Biogeography of Plants**, v. 51, n. 1, p. 165–195, 10 maio 2006.

WELLEN, Kathryn E.; HOTAMISLIGIL, Gökhan S. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. **Journal of Clinical Investigation**, v. 112, n. 12, p. 1785–1788, 15 dez. 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The World health report: 2004: Changing history**. Geneva: World Health Organization, 2004.

YUEN, Michele M. A. Health Complications of Obesity. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 52, n. 2, p. 363–380, jun. 2023.

ZHOU, Xiao-Dong *et al.* Global burden of disease attributable to metabolic risk factors in adolescents and young adults aged 15–39, 1990–2021. **Clinical Nutrition**, v. 43, n. 12, p. 391–404, dez. 2024.