

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

CAMILLA MONTEIRO DE LIMA

REGULARIZAÇÃO DE FITOTERÁPICOS NO BRASIL: UMA NOVA PERSPECTIVA  
PARA *Cassia fistula* Linné - FABACEAE

CURITIBA

2023

CAMILLA MONTEIRO DE LIMA

REGULARIZAÇÃO DE FITOTERÁPICOS NO BRASIL: UMA NOVA PERSPECTIVA  
PARA *Cassia fistula* Linné - FABACEAE

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Obdulio Gomes Miguel  
Coorientadora: Profa. Dra. Marilis Dallarmi Miguel

CURITIBA

2023

Lima, Camilla Monteiro de  
Regularização de fitoterápicos no Brasil [recurso eletrônico]: uma nova perspectiva para a *Cassia fistula* Linné - Fabaceae / Camilla Monteiro de Lima – Curitiba, 2023.  
1 recurso online : PDF

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2023.

Orientador: Prof. Dr. Obdulio Gomes Miguel  
Coorientador: Profa. Dra. Marilis Dallarmi Miguel

1. Fabaceae. 2. *Cassia*. 3. Legislação. 4. Plantas medicinais. I. Miguel, Obdulio Gomes. II. Miguel, Marilis Dallarmi. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

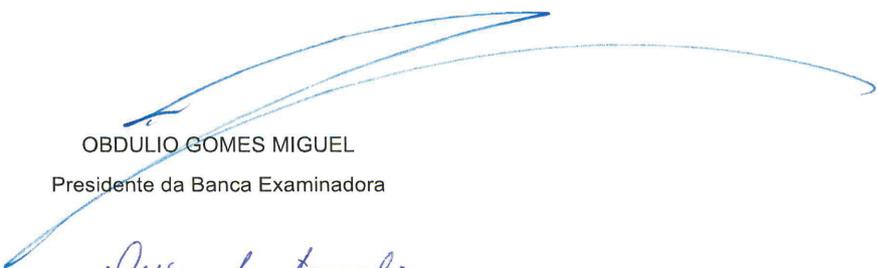
CDD 583.63

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **CAMILLA MONTEIRO DE LIMA** intitulada: **Regularização de Fitoterápicos no Brasil: uma nova perspectiva para a *Cassia fistula* Linné - Fabaceae**, sob orientação do Prof. Dr. **OBDULIO GOMES MIGUEL**, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 16 de Junho de 2023.



OBDULIO GOMES MIGUEL

Presidente da Banca Examinadora



DEISE PREHS MONTRUCCHIO

Avaliador Externo (DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA (UFPR))



JOSIANE DE FÁTIMA GASPARI DIAS

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a minha mãe por ser a minha maior incentivadora nos estudos e por ser meu alicerce em todos os momentos.

Agradeço aos meus demais familiares e amigos pelas conversas e pelo incentivo durante esta jornada.

Agradeço aos colegas que conheci durante o mestrado, pelos bons momentos vividos e pelo conhecimento compartilhado.

Agradeço a empresa onde trabalhei e onde trabalho, por facilitar a conciliação entre o trabalho na área regulatória e o período dedicado ao mestrado.

Agradeço ao meu orientador Obdulio Gomes Miguel pela confiança e atenção e também pelas conversas, repletas de conhecimento.

Agradeço a minha coorientadora Marilis Dallarmi Miguel por toda a disponibilidade, pela colaboração e por enriquecer meu trabalho.

Agradeço à Universidade Federal do Paraná e ao Programa de Pós-graduação de Ciências Farmacêuticas por toda a estrutura.

Agradeço a Deus, pela minha vida e por esta oportunidade de ampliar meu conhecimento.

A mente que se abre a uma nova ideia  
jamais voltará ao seu tamanho original (Albert Einstein)

## RESUMO

Para obter a regularização de um fitoterápico no Brasil, as empresas devem seguir regulamentação técnica específica. A *Cassia fistula* L., uma planta medicinal de uso bem conhecido e popular no mundo como laxante, não está presente na Farmacopeia Brasileira e nem em monografias de segurança e eficácia aceitas pela ANVISA, que permitam a regularização de forma simplificada de produtos compostos com esta espécie vegetal. O objetivo desta análise comparativa foi realizar um levantamento de compostos fitoquímicos e estudos farmacológicos das folhas e frutos da espécie *Cassia fistula* L. (Fabaceae) e comparar estes dados com produtos comercializados no Brasil, avaliando os aspectos legais e seu impacto no mercado nacional. Os métodos utilizados neste estudo foram, busca em bases de dados (Pubmed, Science Direct, Scielo e Scopus) e consultas no sítio eletrônico da ANVISA. A partir dos resultados obtidos, ao realizar o comparativo dos dados encontrados com os produtos registrados, nota-se que no mercado nacional, as indústrias farmacêuticas utilizam como marcadores substâncias ou grupo de substâncias que podem não corresponder com o marcador específico da *Cassia fistula* L. Ainda, verificou-se semelhança do uso mencionado em estudos, uma vez que há dados que mencionam o uso da *Cassia fistula* L. como laxante. Entretanto, este resultado não é suficiente para embasar o uso de uma planta medicinal como medicamento fitoterápico, o qual é baseado em evidências clínicas, considerando os requisitos das normas vigentes do Brasil. Esta análise comparativa realizada, demonstra que a falta de padronização de uma espécie vegetal utilizada em fitoterápicos pode gerar dificuldades para o mercado, pois a padronização seja farmacopeica ou por monografias de registro simplificado promove a introdução de um produto com segurança, eficácia e qualidade.

Palavras-chave: fitoterápicos; legislação; ação biológica; composto fitoquímico; canafístula.

## ABSTRACT

Companies seeking to an application for marketing authorization or registration of herbal medicinal products in to the Brazilian market should follow the specific national regulations. The *Cassia fistula* L., a medicinal plant of well-established and popular use in the world used as a laxative, is not present in the Brazilian Pharmacopoeia and there are no safety and efficacy monographs accepted by ANVISA, which allow the simplified registration procedure of products composed with this plant species. The objective of this comparative analysis is to carry out a survey of phytochemical and pharmacological studies of the leaves and fruits of the species *Cassia fistula* L. (Fabaceae) and compare these data with products sold in Brazil, evaluating the legal aspects and their impact on the national market. The methods used in this study were search in databases (Pubmed, Science Direct, Scielo, and Scopus) and on ANVISA website. From the results obtained, when comparing the data found with the registered products, it is noted that in the national market, the pharmaceutical industries use substances or groups of substances as markers that may not correspond with the specific marker of *Cassia fistula* L. In addition, there was a similarity of the use mentioned in studies, since there are data that mention the use of *Cassia fistula* L. as a laxative. However, this result is not enough to support the use of a medicinal plant as herbal medicine, which is based on clinical evidence, considering the requirements of current regulations in Brazil. This comparative analysis carried out demonstrates that the lack of standardization of a plant species used in herbal medicines products can generate difficulties for the market, as pharmacopeia or simplified register monograph standardization, promotes the introduction of a product with safety, efficacy and quality.

Keywords: herbal medicine; regularization; biological activity; phytochemical marker; golden shower.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Árvore de <i>Cassia fistula</i> L.....	20
FIGURA 2 - Flores e folhas de <i>Cassia fistula</i> L.....	21
FIGURA 3 - Fluxograma com as etapas da pesquisa com a <i>Cassia fistula</i> L. ....	30
FIGURA 4 - Fluxograma do resultado das bases de dados .....	36
FIGURA 5 - Etapas para regularização de um produto a base de <i>Cassia fistula</i> L. ...	77

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - Enquadramento taxonômico da <i>Cassia fistula</i> L.....	20
QUADRO 2 - Regulamentação vigente aplicável a fitoterápicos no Brasil.....	34
QUADRO 3 - Resultados da busca em bases de dados.....	35
QUADRO 4 - Resumos das ações biológicas e atividades farmacológicas das folhas da espécie vegetal <i>Cassia fistula</i> L.....	37
QUADRO 5 - Resumos das ações biológicas e atividades farmacológicas dos frutos da espécie vegetal <i>Cassia fistula</i> L.....	49
QUADRO 6 - Compostos fitoquímicos da <i>Cassia fistula</i> L.....	60
QUADRO 7 - Busca das especificações no sistema de consultas da ANVISA.....	67
QUADRO 8 - Busca no bulário eletrônico da ANVISA.....	68
QUADRO 9 - Comparativo entre as indicações de uso dos produtos comercializados com as publicações.....	69
QUADRO 10 - Comparativo entre os marcadores dos produtos comercializados com as publicações.....	72
QUADRO 11 – Diferenciação entre as categorias de registro de fitoterápicos.....	75
QUADRO 12 - Testes de toxicologia não clínica de fitoterápicos.....	75
QUADRO 13 - Fase Clínica de desenvolvimento de um novo medicamento.....	76

## LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - Desenho dos estudos selecionados .....	37
GRÁFICO 2 - Número de estudos por ação biológica.....	70
GRÁFICO 3 - Publicações selecionadas em bases de dados e ano da publicação em revista científica .....	71

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Número de registros no sistema de consultas da ANVISA.....	66
---	----

## LISTA SIGLAS

ANVISA	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPF	- Boas Práticas de Fabricação
EMA	- <i>European Medicines Agency</i>
ICTs	- Instituições de Ciência e Tecnologia
IFAV	- Insumo Farmacêutico Ativo Vegetal
IN	- Instrução Normativa
HFD	- <i>High-fat diet</i>
HPLC	- <i>High Performance Liquid Chromatography</i>
OMS	- Organização Mundial da Saúde
PG	- Patrimônio Genético
PNPIC	- Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares
PNPMF	- Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos
PV	- Pênfigo vulgar
RDC	- Resolução da Diretoria Colegiada
RENAFITO	- Relação Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos
RENISUS	- Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse do SUS
SisGen	- Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado
SQC	- Substância Química de Referência Caracterizada
SUS	- Sistema Único de Saúde

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>16</b>
1.1 OBJETIVOS .....	17
1.1.1 Objetivo geral .....	17
1.1.2 Objetivos específicos.....	17
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>19</b>
2.1 FAMÍLIA FABACEAE E GÊNERO CASSIA .....	19
2.2 ESPÉCIE VEGETAL <i>CASSIA FISTULA</i> L.....	20
2.2.1 Constituintes químicos de <i>Cassia fistula</i> L. ....	22
2.2.2 Atividades biológicas e farmacológicas da espécie <i>Cassia fistula</i> L. ....	23
2.2.3 Uso popular e tradicional.....	24
2.3 CENÁRIO BRASILEIRO DE FITOTERÁPICOS .....	25
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>28</b>
3.1 ANÁLISE QUALITATIVA.....	28
3.1.1 Levantamento bibliográfico.....	28
3.1.2 Busca no sistema da ANVISA .....	28
3.1.3 Busca de legislação vigente .....	29
3.2 METODOLOGIA.....	29
3.2.1 Extração dos dados.....	30
3.2.2 Análise dos dados .....	30
3.2.3 Comparação dos dados .....	31
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>32</b>
4.1 LEGISLAÇÃO BRASILEIRA DE FITOTERÁPICOS .....	32
4.2 LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO .....	35
4.2.1 Atividades biológicas da <i>Cassia fistula</i> L.....	36
4.2.2 Atividades biológicas e/ou farmacológicas das folhas de <i>Cassia fistula</i> L.....	37
4.2.2.1 Ação antiparasitária .....	40
4.2.2.2 Ação hipolipidêmica.....	40
4.2.2.3 Atividade antioxidante.....	41
4.2.2.4 Atividades antioxidante/antimutagênico/antiproliferativo .....	42
4.2.2.5 Ações antipirética, analgésica e anti-inflamatória.....	43
4.2.2.6 Ação no tratamento eczema .....	43
4.2.2.7 Ação antifúngica e antimicrobiana .....	43

4.2.2.8	Atividade hepatoprotetor.....	46
4.2.2.9	Ação como antitussígeno .....	48
4.2.2.10	Atividade antiúlcera .....	48
4.2.2.11	Ação inibidora da tironidase .....	49
4.2.3	Atividades biológicas e/ou farmacológicas dos frutos de <i>Cassia fistula</i> L. ....	49
4.2.3.1	Ação antiparasitária .....	52
4.2.3.2	Ação hipolipidêmica.....	53
4.2.3.3	Atividade antioxidante.....	53
4.2.3.4	Atividades antioxidante/antimutagênico/antiproliferativo .....	54
4.2.3.5	Ação laxante .....	55
4.2.3.6	Ação anti-inflamatória .....	56
4.2.3.7	Ação no tratamento de pênfigo vulgar (PV).....	56
4.2.3.8	Ações antimicrobianas e antifúngicas.....	57
4.2.3.9	Ação no tratamento de anemia falciforme .....	58
4.2.3.10	Ação no tratamento de fadiga.....	59
4.2.4	Compostos fitoquímicos da <i>Cassia fistula</i> L.....	59
4.2.4.1	Ácido fistulínico.....	63
4.2.4.2	Fistulina .....	63
4.2.4.3	Beta-sitosterol.....	63
4.2.4.4	Reína.....	64
4.2.4.5	Senosídeos.....	65
4.2.4.6	Epicatequina.....	65
4.2.4.7	Amentoflavona.....	66
4.2.4.8	Polifenóis e flavonoides .....	66
4.3	FITOTERÁPICOS REGISTRADOS .....	66
4.3.1	Especificações dos produtos registrados .....	67
4.3.2	Avaliação das bulas .....	68
4.4	COMPARATIVO ENTRE OS DADOS OBTIDOS NOS LEVANTAMENTOS.....	69
4.5	EXIGÊNCIAS REGULATÓRIAS .....	73
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>78</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>80</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A indústria de fitoterápicos está em pleno progresso no mundo e pode proporcionar diversas oportunidades no setor farmacêutico do Brasil. Estas oportunidades são interessantes não só pela riqueza de nossa flora, mas também pelo conhecimento tradicional e científico acumulado pela sociedade civil e pelas Instituições de Ciência e Tecnologia – ICTs, sobre as atividades biológicas dessas plantas (HASENCLEVER *et al*, 2017).

No Brasil, os fitoterápicos são categorizados em medicamento e produto tradicional, ambos obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais. Aqueles que apresentam a segurança e eficácia baseadas em evidências clínicas e que sejam caracterizados pela constância de sua qualidade são classificados como medicamentos. Enquanto os produtos tradicionais, a segurança e efetividade são baseadas em dados de uso seguro e efetivo publicados na literatura técnico-científica e são concebidos para uso sem a vigilância de um médico para fins de diagnóstico, de prescrição ou de monitorização (BRASIL, 2014a).

Para as plantas medicinais que não estão presentes em monografias de farmacopeias reconhecidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), conforme consta na norma vigente Resolução RDC nº 511, de 27 de maio de 2021 (BRASIL, 2021), as indústrias farmacêuticas, ao desenvolver um produto a base de um composto de origem vegetal, necessitam definir os marcadores bem como classificá-los (analítico ou ativo). O marcador de acordo com a definição da Instrução Normativa nº 04/2014 (BRASIL, 2014b), é a substância ou classe de substâncias utilizada como referência no controle da qualidade dos insumos vegetais e dos fitoterápicos, preferencialmente, tendo correlação com o efeito terapêutico. Desta forma, a empresa que pretende regularizar um fitoterápico no Brasil, deve realizar a busca desta substância em literatura e determinar qual o marcador adequado para o produto que pretende comercializar.

Adicionalmente, as empresas que pretendem regularizar um produto no país devem atestar a segurança e eficácia do fitoterápico. Esta comprovação pode ser realizada via evidências clínicas ou por meio da tradicionalidade de uso, conforme a norma vigente de fitoterápicos, Resolução RDC nº 26, de 13 de maio de 2014 (BRASIL, 2014a). Quando se tratar de registro simplificado, o fabricante do fitoterápico não necessita comprovar a segurança e eficácia do produto, pois o órgão regulador o

fez previamente e publicou sua decisão nas listas de fitoterápicos de registro simplificado – Instrução Normativa nº 02 de 13 de maio de 2014 (BRASIL, 2014c).

A respeito da espécie vegetal *Cassia fistula* L., esta pertence à família Fabaceae e é uma árvore de tamanho médio, originária da Ásia tropical. Na medicina tradicional é utilizada no tratamento de problemas hepáticos, dermatológicos e diabetes, além de ser amplamente utilizada como laxante para tratar constipação (THABIT *et al*, 2018).

A *Cassia fistula* L. também é conhecida como a *Golden-shower* e está distribuída em diversos lugares incluindo Ásia, Ilhas Maurício, África do Sul, México, China, Oeste da Índia, África Oriental e Brasil como uma árvore ornamental, com lindos ramos de flores amarelas. Reconhecida pela Farmacopeia Britânica, é amplamente utilizada por suas propriedades medicinais, onde sua principal ação é a de laxante suave adequada para crianças e gestantes (BHALODIA *et al*, 2012).

Esta planta medicinal não está presente nas monografias da Farmacopeia Brasileira e não há monografias de segurança e eficácia. Portanto, devido ao uso desta planta no Brasil, um estudo comparativo de publicações de estudos biológicos e compostos fitoquímicos com os medicamentos regularizados pela ANVISA que contém *Cassia fistula* L., pode avaliar como as exigências regulatórias estão correlacionadas com os produtos comercializados no mercado nacional.

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo geral

Realizar levantamento dos compostos fitoquímicos e aspectos biológicos das folhas e frutos da espécie *Cassia fistula* L. (Fabaceae) e comparar estes dados com produtos comercializados no Brasil, avaliando os aspectos legais e seu impacto no desenvolvimento de novos fitoterápicos no mercado nacional.

### 1.1.2 Objetivos específicos

- Realizar levantamento das legislações vigentes brasileiras de fitoterápicos;
- Realizar levantamento da atividade biológica e farmacológica da espécie *Cassia fistula* L.;

- Realizar levantamento de compostos fitoquímicos da espécie *Cassia fistula* L.;
- Verificar fitoterápicos registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária que contenham *Cassia fistula* L.;
- Comparar os dados da literatura com os dados de produtos comercializados no Brasil;
- Avaliar o impacto para o mercado baseado nas exigências regulatórias.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 FAMÍLIA FABACEAE E GÊNERO CASSIA

As espécies da família Fabaceae ocorrem naturalmente ou são cultivadas em todo o mundo, exceto nos polos (USMAN *et al*, 2022).

A Fabaceae pode ser considerada uma família grande e economicamente vital com espécies que possuem flores. Nesta família há mais de 490 espécies de plantas medicinais, 730 gêneros de plantas com flores e mais de 19.400 espécies (ABDELSALAM *et al*, 2022).

Os fitoquímicos desta família têm importância industrial e farmacológica. Esta família é uma grande fonte de metabólicos, tais como, flavonoides, lectinas, saponinas, alcaloides, carotenoides e ácidos fenólicos e o uso desses compostos fitoquímicos está aumentando ao longo do tempo (USMAN *et al*, 2022).

O gênero *Cassia* representa um grupo de plantas com flores da família Fabaceae. As espécies de *Cassia* são amplamente distribuídas em diferentes regiões, contudo, localizam-se principalmente na Ásia tropical, na América do Norte e na África Oriental (MUHAMMAD *et al*, 2020). Este gênero também é frequente nos ecossistemas brasileiros, sendo que na região Sudeste algumas espécies são admiradas devido à beleza de suas flores e desta forma, muito utilizadas como plantas ornamentais (VIEGAS JUNIOR *et al*, 2006).

Na história da medicina popular, as espécies do gênero *Cassia* são utilizadas como agentes laxantes e purgativos. No sistema de medicina Ayurveda, estas espécies são usadas para curar dores de cabeça e febre (MUHAMMAD *et al*, 2020).

Cerca de 30 espécies vêm sendo estudadas e relatadas como fontes ricas em derivados fenólicos, antracênicos e antraquinônicos. Estes derivados são descritos como as substâncias responsáveis pela atividade purgativa dos extratos de várias espécies medicinais utilizadas na Índia, Paquistão, Ceilão, Egito e vários outros países, mas que também apresentam atividades antimicrobiana, bactericida, antiulcerogênica e anti-inflamatória (VIEGAS JUNIOR *et al*, 2006).

## 2.2 ESPÉCIE VEGETAL *Cassia fistula* L.

O enquadramento taxonômico da espécie vegetal *Cassia fistula* L. está representado no QUADRO 1.

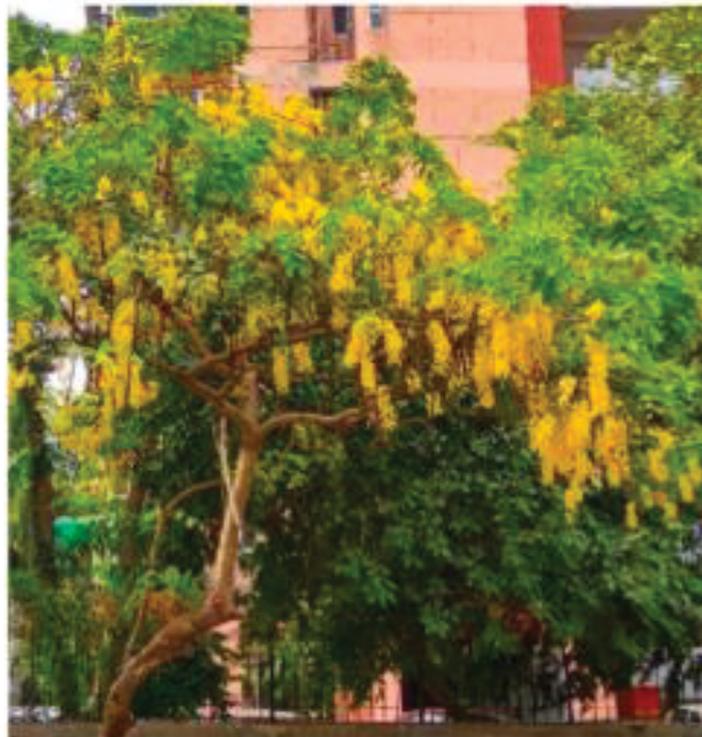
QUADRO 1 - Enquadramento taxonômico da *Cassia fistula* L.

Espécie	<i>Cassia fistula</i>
Gênero	<i>Cassia</i>
Família	Fabaceae
Ordem	Fabales
Super Ordem	Rosanae
Subclasse	Magnoliidae
Classe	Equisetopsida

FONTE: Tropicos (2021)

Esta espécie vegetal é uma planta medicinal, comumente conhecida como Amaltas e Chuva de Ouro (KAUR *et al*, 2020). Esta espécie ainda é conhecida como simplesmente Senna, sendo muito apreciada pela beleza de suas flores amarelas e pelas propriedades laxativas de seus frutos, folhas e flores (VIEGAS JUNIOR *et al*, 2006).

FIGURA 1 - Árvore de *Cassia fistula* L.



FONTE: MWANGI (2021)

A *Cassia fistula* L. é nativa do sul da Ásia, do sul do Paquistão, do leste da Índia e sul do Sri Lanka. A árvore apresenta um tamanho médio, um crescimento que pode atingir uma altura de 10 a 20 metros. As folhas são decíduas ou semidecíduas, com 15 a 60 centímetros (cm) de comprimento, com 3 a 8 pares de folhetos, onde cada folheto apresenta de 7 a 21 cm de comprimento e 4 a 9 cm de largura (SUNIL *et al*, 2013).

A planta medicinal supracitada possui folhas pinadas compostas por 8 a 12 pares de folíolos, flores de cor amarela e ramos longos caídos. O fruto é uma vagem cilíndrica e polpuda. As sementes são castanho-claro, duras e brilhantes (SARMA; BORAH; DAS, 2015).

Como sinônimos desta espécie, estão descritos: *Bactrylobium fistula* (L.) Willd.; *Cassia bonplandiana* DC.; *Cassia excelsa* Kunth.; *Cassia fistuloides* Collad.; *Cassia rhombifolia* Roxb.; *Cathartocarpus excelsus* (Kunth) G. Don.; *Cathartocarpus fistula* (L.) Pers.; *Cathartocarpus fistuloides* (Collad.) G. Don.; *Cathartocarpus rhombifolius* (Roxb.) G. Don. (TROPICOS, 2023).

FIGURA 2 - Flores e folhas de *Cassia fistula* L.



FONTE: SHARMA (2021)

### 2.2.1 Constituintes químicos de *Cassia fistula* L.

A espécie vegetal *Cassia fistula* L. possui diversos metabólitos secundários usados como suplementos dietéticos, medicamentos e outros produtos comerciais valiosos (AABIDEEN *et al*, 2021). Um total de 120 compostos foram isolados e identificados da *Cassia fistula* L. por métodos de cromatografia, incluindo 39 flavonoides, 19 antraquinonas, 22 cromonas, 3 cumarinas, 10 alcaloides, 11 fenólicos e outros compostos, 4 fitosteróis, 1 triterpeno e 11 hidrocarbonetos de cadeia longa (AMINAH *et al*, 2021).

Esta planta medicinal é rica em antraquinonas, flavan-3-ol e  $\beta$ -sitosterol (ABID; MAHMOOD, 2019). Ainda, as análises fitoquímicas de extratos de *C. fistula* revelaram a presença de muitos compostos fenólicos como flavonoides, antraquinonas e procianidinas, além de cumarinas, alcaloides e diversos outros glicosídeos (THABIT *et al*, 2018).

Um estudo demonstrou que a epiafezelequina, um flavan-3-ol, foi isolado da fração de acetato de etila de *Cassia fistula* L., sendo esta fração rica em antioxidantes (KAUR *et al*, 2020). Ademais, esta planta medicinal é reconhecida como rica em compostos fenólicos, contendo catequina, epicatequina, kaempferol, ácido elágico (EA) e reína (KHAN *et al*, 2013) e a polpa do fruto maduro, contém uma quantidade significativa de antraquinonas na forma de reína, bem como açúcares solúveis, óleos voláteis e resinas (DAWOOD *et al*, 2021).

Destaca-se que a reína é o principal composto da polpa do fruto de *Cassia fistula* L. e é recomendado como marcador químico para o controle de qualidade de medicamentos à base desta planta. Os frutos desta espécie vegetal contêm uma alta quantidade de reína como glicosídeos e, portanto, pode ser considerado como uma fonte essencial para o isolamento da reína. Uma desvantagem é que os frutos estão disponíveis apenas uma vez por ano, mas são facilmente armazenáveis. O extrato da polpa do fruto apresenta boa estabilidade química e de acordo com o autor do estudo tem validade de 24 meses (YINGNGAM *et al*, 2019).

Adicionalmente, os senosídeos A e B e a reína livre foram previamente identificados nas folhas da planta, enquanto kaempferol e fistulina (glicosídeo de biantraquinona) foram encontrados nas flores. Além disso, a ramnetina 3-O-gentiobioside foi isolada das raízes e a isoflavona biochanina A foi isolada dos frutos (THABIT *et al*, 2018).

Uma investigação que caracterizou os compostos fenólicos totais, o conteúdo de proantocianidinas e conteúdo de flavonoides de *Cassia fistula* L., mostrou que entre os órgãos vegetativos, as folhas jovens e velhas apresentaram os maiores teores de fenólicos totais, flavonoides e teores de proantocianidina. As folhas de *Cassia fistula* L. também mostraram conter: epiafzelequina, epiafzelequina-3-O-glucosídeo, epicatequina, procianidina B2, biflavonoides, triflavonoides, reína, senosídeo-A, senosídeo-B, crisofanol, physcion e ramnetina-3-O-gentiobiosídeo (KARTHIKEYAN; GOBIANAND, 2010).

### 2.2.2 Atividades biológicas e farmacológicas da espécie *Cassia fistula* L.

A “chuva de ouro”, como a *Cassia fistula* L. é conhecida, não tem apenas um alto valor ornamental, mas também possui propriedades úteis no tratamento de doenças. A *Cassia fistula* tem sido utilizada pela população como uma droga tradicional eficaz por um longo tempo (TAN *et al*, 2018) e é conhecida como um laxante seguro e eficaz por mais de 10 séculos (ESMAELIDOOKI *et al*, 2016).

As diversas partes da planta medicinal exibem propriedades farmacológicas (LIMTRAKUL *et al*, 2016). Os estudos baseados em modelos animais mostraram que a espécie vegetal e seus constituintes desempenham um papel no manejo de doenças por meio da modulação das atividades biológicas. Relata-se que a *Cassia fistula* L. atua de diversas maneiras, entre elas, como antipirética, antifertilidade, analgésica, anti-inflamatória, apresentando efeitos hipoglicêmicos e atividade antimicrobiana (TABREZ *et al*, 2021). Os efeitos como antitussígeno, antifúngico, e o potencial antioxidante desta planta também foram relatados (AABIDEEN *et al*, 2021).

Os extratos elaborados de diferentes partes da planta têm demonstrado potencial antioxidante (THABIT *et al*, 2018). Destaca-se que o processo de extração é um aspecto importante para obter o máximo rendimento da atividade biológica de uma determinada parte da planta. Os avanços recentes em técnicas de extração revitalizaram o campo de produtos naturais ao trazer melhorias ao processo de extração e resultam em melhores atividades medicinais (AABIDEEN *et al*, 2021).

Quanto as folhas de *Cassia fistula* L., a avaliação do efeito antagônico de extratos hidroalcoólicos, elaborados com esta parte da planta, contra cepas bacterianas e fúngicas apresentou efeito inibitório significativo sobre o crescimento microbiano (SONY *et al*, 2018).

O extrato etanólico da polpa dos frutos de *Cassia fistula* L. reduziu significativamente a imobilidade, ansiedade e nível de malonaldeído em camundongos com natação induzida forçada na síndrome da fadiga crônica (KAUR *et al*, 2016). Além disso, o extrato hidroalcoólico do fruto da *Cassia fistula* L. mostrou um efeito hepatoprotetor eficaz contra lesão hepática induzida por bromobenzeno em camundongos diminuindo significativamente e de forma dose-dependente, a atividade de enzimas e marcadores séricos como aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase e fosfatase alcalina (KALANTARI *et al*, 2011).

A *Cassia fistula* L. exibiu atividade antimicrobiana significativa e mostrou propriedades que apoiam o uso popular no tratamento em algumas doenças como agente antimicrobiano. Assim, a espécie vegetal está bem ancorada em seus usos tradicionais que encontrou ampla difusão e aceitação em todo o mundo (BHALODIA; SHUKLA, 2011).

### 2.2.3 Uso popular e tradicional

A *Cassia fistula* L. foi conhecida na Europa no século XIII e utilizada pela escola de medicina de Salerno (BHAKTA *et al*, 2001). Amplamente utilizada para várias doenças, em diferentes medicinas tradicionais, incluindo Ayurveda, Unani e Chinesa (ABID; MAHMOOD, 2019).

Na medicina Ayurvédica, esta planta é utilizada no tratamento de hematêmese, prurido, leucoderma e diabetes, e o suco da folha é utilizado para erisipela e doenças de pele. No Sri Lanka, esta planta é usada para fraturas ósseas (BHAKTA *et al*, 2001).

Esta planta medicinal tem sido utilizada na medicinal tradicional para o tratamento de doenças de pele, reumatismo, problemas hepáticos, malária, icterícia, anorexia e doenças inflamatórias (KAUR *et al*, 2020). Ainda há relatos que esta planta é tradicionalmente usada no tratamento de biliosidades, úlceras, erisipelas, vômitos, queixas vaginais, febre, inflamações, hanseníase, hemorroidas, doenças do nariz, gonorreia, sífilis e disenteria (SARMA; BORAH; DAS, 2015).

A população rural da Índia consome a polpa do fruto maduro como purgante e para o tratamento de doenças cardíacas e dores abdominais (ABID; MAHMOOD, 2019).

Desta forma, esta espécie vegetal tem seu uso tradicional na medicina popular, tanto pela via oral, quanto pela via tópica para cicatrização de feridas e queimaduras nas comunidades tribais de vários países (ATARZADEH *et al*, 2018).

### 2.3 CENÁRIO BRASILEIRO DE FITOTERÁPICOS

A história de uso de plantas medicinais no tratamento de problemas de saúde da população é relevante no Brasil. O uso foi edificado com base na experiência, sendo transmitido informalmente entre as pessoas de forma oral (FIGUEREDO; GURGEL; GURGEL JUNIOR, 2014).

No Brasil, existem 101 espécies vegetais cadastradas como insumos farmacêuticos ativos para fitoterápicos. Entre estas, 8 são nativas endêmicas, 19 são nativas não endêmicas, 6 são naturalizadas, 6 são cultivadas, e 62 não são originárias do Brasil. Com estes dados, nota-se que apenas 38,6% do total destas espécies podem ser obtidas em solo brasileiro e somente 27 são nativas (26,7%) (CARVALHO *et al*, 2018).

Largamente usada até meados do século XX, a Fitoterapia entrou em declínio com a intensificação do uso dos medicamentos industrializados (FIGUEREDO; GURGEL; GURGEL JUNIOR, 2014). Um levantamento realizado em 2015, demonstrou que ao se comparar a lista de registros de fitoterápicos de 2009 com a de 2015, pôde-se constatar algumas diferenças marcantes que mostram uma tendência geral de evolução do mercado brasileiro. Observou-se uma redução de 72% no número de registros (HASENCLEVER *et al*, 2017).

O mercado brasileiro ainda é pequeno quando comparado a outros comércios. No cenário internacional há um aumento anual de 10 a 20%, movimentando US\$ 14 bilhões e empregando em média 100.000 pessoas. Em 2014, as vendas de produtos fitoterápicos nos Estados Unidos atingiram US\$ 6,441 bilhões, sendo que este mercado até 2018 apresentou um crescimento, com aumento de 6,8% desde 2013. As estimativas de dados demonstram que 80% dos alemães, 70% dos canadenses e 49% dos franceses usam fitoterápicos (CARVALHO *et al*, 2018).

No Brasil, em contraste com o número de fitoterápicos licenciados, em 2015 o valor das unidades negociadas e o valor total do mercado brasileiro aumentou em média 5% ao ano, o que mostra que os produtos que permaneceram no mercado cresceram em unidades vendidas e em valor comercial. Tal fenômeno pode ser

porque não há regulamentação de preço para medicamentos à base de planta medicinal no Brasil, ao contrário aos produtos farmacêuticos convencionais. Entretanto, este aumento no mercado reforça a boa aceitabilidade do fitoterápico pela população brasileira (CARVALHO *et al*, 2018).

O uso de fitoterápicos passou a ser oficialmente reconhecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) a partir de 1978, durante a Conferência Internacional sobre Cuidados Primários de Saúde, pela Declaração de Alma-Ata. No Brasil várias iniciativas de inclusão da fitoterapia e de outras práticas foram feitas a partir de 1980 (HARAGUCHI *et al*, 2020).

Na 8ª Conferência Nacional de Saúde, em 1986, os conceitos sobre as práticas alternativas nos serviços de saúde foram incluídos e, em 2006, a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) e a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) foram aprovadas (HARAGUCHI *et al*, 2020).

A fitoterapia incluída pela PNPMF teve como objetivo a garantia de acesso seguro e uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos (HARAGUCHI *et al*, 2020). A existência de uma política nacional para a Fitoterapia no Sistema Único de Saúde (SUS) tem grande importância para o país, considerando o que propõe esta política e o contexto econômico, social, cultural, científico e sanitário presentes no Brasil. Uma das diretrizes da PNPMF e da PNPIC é o Incentivo à pesquisa e ao desenvolvimento de plantas medicinais e de fitoterápicos, priorizando a biodiversidade do país (FIGUEREDO; GURGEL; GURGEL JUNIOR, 2014).

Alguns dos avanços dessas políticas foi a criação de duas importantes listas: a Relação Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (RENAFITO), em 2008, e a Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse do SUS (RENISUS), em 2009. A RENAFITO contempla as plantas com indicações validadas e visa subsidiar a prescrição de fitoterápicos, enquanto a RENISUS lista as plantas de uso medicinal popular que necessitam de maiores investigações científicas para comprovação de sua eficácia. As espécies presentes na RENISUS foram escolhidas com base em um levantamento com a população que fazia uso de fitoterápicos, priorizando a inclusão de plantas nativas com potencial para apresentar boas condições de cultivo no país com o objetivo de combater as doenças prevalentes na população (LEITE; CAMARGOS; CASTILHO, 2021).

A maioria dos fitoterápicos fabricados no Brasil possui insumos vegetais não nativos como matéria-prima. Esse fato pode ser explicado, pelo menos em parte, pois há mais dados científicos e etnofarmacológicos publicados, bem como protocolos de controle de qualidade de segurança e eficácia, para plantas não nativas do que para plantas nativas. Além disso, os ensaios clínicos com espécies vegetais nativas brasileiras são raros e, embora haja um longo uso tradicional para alguns deles, esta tradição não é bem documentada de acordo com os pontos previstos na legislação brasileira. Portanto, mudanças neste cenário devem ser feitas, permitindo plantas medicinais brasileiras a serem exploradas economicamente (CARVALHO *et al*, 2018).

Nota-se também que, a ausência de formação técnico-prática relativa a fitoterapia durante o desenvolvimento acadêmico/profissional, que em parte reflete a realidade do ensino universitário nacional, foi considerada o principal obstáculo na prescrição de fitoterapia em serviços primários (ANTONIO; TESSER; MORETTI-PIRES, 2014).

Muitas plantas possuem acúmulo de estudos científicos que atestam sua eficácia e segurança. E geralmente há uma concordância entre o que apontam estes estudos e o que indica o uso popular. Por isso, quando se busca pesquisar plantas para determinada indicação terapêutica, o principal critério de escolha é seu uso popular. No entanto, dada a grande quantidade de plantas que são usadas pela população, sobre muitas delas não há estudos científicos ou eles são incipientes, o que gera receio dos profissionais de saúde em prescrevê-las com base no conhecimento popular, uma vez que a medicina baseada em evidência é a norteadora da prática médica (FIGUEREDO; GURGEL; GURGEL JUNIOR, 2014).

### 3 MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1 ANÁLISE QUALITATIVA

##### 3.1.1 Levantamento bibliográfico

Com o objetivo de identificar os dados biológicos e fitoquímicos da espécie vegetal *Cassia fistula* L. um levantamento bibliográfico foi conduzido nas bases de dados, em busca de publicações indexadas.

A busca pelas publicações foi realizada nas bases de dados eletrônicas Pubmed, Science direct, Scielo e Scopus. O período de busca foi entre 01 de junho de 2022 a 30 de outubro de 2022.

Para a busca dos registros, os seguintes descritores foram inseridos na estratégia de busca: *Cassia fistula*, *Cassia fistula* L., phytochemical, pharmacology, activity, chemical constituents, fruit, fruits, leaf, leaves. Os descritores foram adaptados para cada base de dados e combinados por meio dos operadores booleanos “OR” e “AND”.

O principal foco da busca foi encontrar publicações relacionadas aos compostos fitoquímicos e os estudos biológicos da *Cassia fistula* L. Como critérios de inclusão foram selecionadas publicações, em consenso com o tema proposto entre os anos 1985 a 2022, da espécie vegetal *Cassia fistula* L., de estudos que mencionassem o uso das folhas e/ou frutos da planta medicinal. A escolha por estas partes da espécie vegetal tem relação com as áreas desta planta utilizadas no Brasil para fins medicinais. Os sinônimos da espécie vegetal também foram utilizados da busca.

Como critérios de exclusão foram considerados: as publicações escritas em línguas divergentes do espanhol, inglês e português; estudos com partes da planta diferentes de frutos e folhas; e ainda revisões ou revisões sistemáticas.

##### 3.1.2 Busca no sistema da ANVISA

Ainda, uma busca no sistema de consultas da ANVISA foi realizada, a fim de verificar os produtos regularizados no mercado nacional. Diante de produtos regularizados contendo *Cassia fistula* L. em sua formulação, uma pesquisa no bulário eletrônico também foi conduzida no site da ANVISA

(<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>), para avaliar as especificações técnicas (indicação terapêutica, marcador fitoquímico, parte da planta utilizada e posologia) de produtos comercializados.

No sistema da ANVISA, disponível no sítio eletrônico da Agência (<https://www.gov.br/anvisa/pt-br>) a busca foi realizada na área de medicamentos, pelo insumo farmacêutico vegetal ativo "*Cassia fistula*", para encontrar os produtos industrializados regularizados.

### 3.1.3 Busca de legislação vigente

Quanto as normas vigentes, buscou-se a biblioteca temática de medicamento e farmacopeias, para encontrar as normas aplicáveis e as versões vigentes foram selecionadas para leitura e análise.

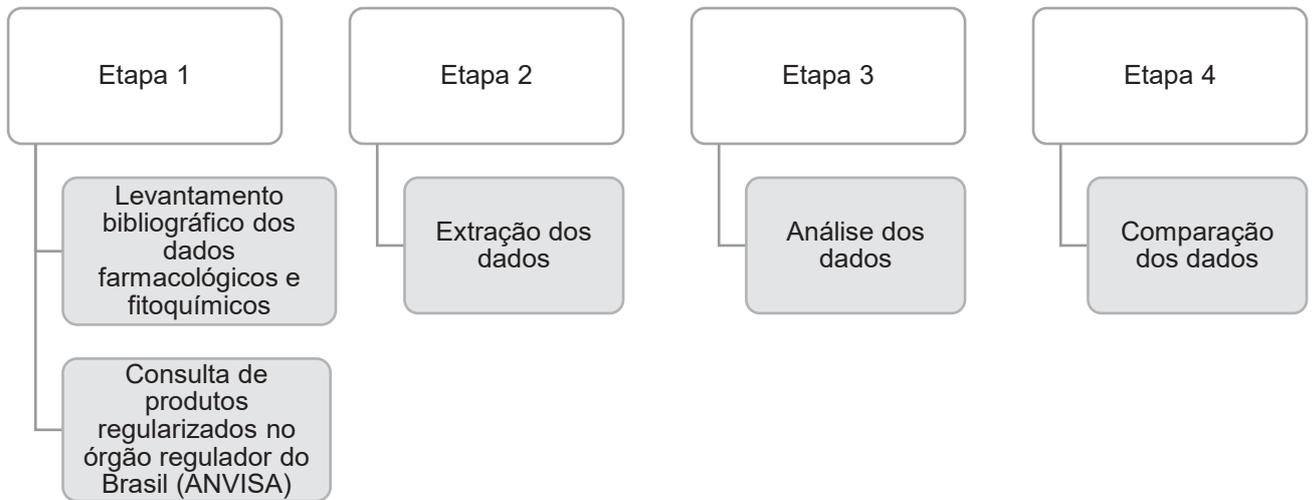
Esta busca deve ser realizada no sítio eletrônico da ANVISA, por meio do link <http://antigo.anvisa.gov.br/legislacao>, inserindo o assunto "Fitoterápicos" e clicando em "Buscar".

Na sequência acessar cada legislação que irá aparecer na listagem e verificar a ementa de cada norma.

## 3.2 METODOLOGIA

Em suma, as etapas da pesquisa encontram-se no Fluxograma apresentado na FIGURA 3.

FIGURA 3 - Fluxograma com as etapas da pesquisa com a *Cassia fistula* L.



FONTE: O autor (2023)

### 3.2.1 Extração dos dados

Os dados obtidos de bases de dados no levantamento bibliográfico foram extraídos no *Microsoft Office Excel* e foram coletados os seguintes dados das referências incluídos: autor, ano da publicação, tipo do estudo, objetivo, identificação do Insumo Farmacêutico Ativo Vegetal (IFAV), marcador fitoquímico, espécie vegetal, parte da planta utilizada e conclusões do estudo.

Os produtos regularizados na ANVISA a base de *Cassia fistula* L. que estavam disponíveis no sistema de busca, forma extraídos para o *Microsoft Office Excel*, coletando os seguintes dados: fabricante, insumo farmacêutico, número do registro e vigência do registro.

### 3.2.2 Análise dos dados

Após a extração dos dados, a próxima etapa foi análise dos mesmos. Para o levantamento bibliográfico avaliou-se inicialmente os resumos de cada publicação aplicando os critérios de inclusão e na sequência as publicações que não atendessem a todos os critérios foram excluídos. Os dados selecionados foram avaliados por meio de uma leitura integral do artigo e com isso avaliou-se se estes atendiam a todos os

itens estabelecidos. Após a leitura de todos, foram definidas o número total de publicações selecionadas.

Os produtos registrados na ANVISA foram avaliados quanto a vigência do registro. Somente os produtos que tem o registro vigente e que podem ser comercializados no Brasil que foram selecionados.

Ao identificar os fitoterápicos, buscou-se no Bulário eletrônico da ANVISA as bulas vigentes dos produtos. Esta busca foi realizada utilizando a marca comercial do medicamento e ainda, no sistema de consultas da ANVISA (<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>), buscou-se a classe terapêutica que estes produtos foram registrados o número do registro do produto.

### 3.2.3 Comparação dos dados

Após selecionar as publicações e realizar análise de cada uma, quanto a atividade biológica e compostos fitoquímicos, foi realizada uma comparação destes dados com os produtos registrados no Brasil contendo a *Cassia fistula* L.

Para permitir uma comparação mais detalhada, utilizou-se os dados disponíveis nas bulas dos medicamentos comercializados no Brasil. Os dados extraídos das bulas foram: nomenclatura botânica, nome popular, parte da planta utilizada, composto(s) fitoquímico(s), derivado vegetal, concentração e indicação terapêutica.

A comparação teve como objetivo avaliar principalmente as principais semelhanças ou diferenças entre os dados selecionados durante o levantamento e as buscas, incluindo a indicação de uso e o marcador fitoquímico.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 LEGISLAÇÃO BRASILEIRA DE FITOTERÁPICOS

Os fitoterápicos podem ser registrados apenas por empresas previamente autorizadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Para isto, as empresas devem comprovar a capacidade de produzir produtos farmacêuticos de acordo com as Boas Práticas de Fabricação (BPF), seguindo as premissas da Resolução RDC n° 658/2022, para que haja controle de produção desses fitoterápicos.

A Resolução RDC N° 26, criada em 13 de maio de 2014, dispõe sobre o registro de fitoterápicos no Brasil (BRASIL, 2014a). Esta norma é um marco regulatório, pois melhorou os requisitos técnicos para a qualidade dos produtos fitoterápicos, e adequou o controle de matérias-primas e produtos complexos com derivados vegetais. As mudanças oriundas desta norma tornaram as regras brasileiras mais próximas às regras da regulamentação internacional. O intuito era que essas normas impulsionassem o mercado de fitoterápicos no Brasil, facilitando o acesso da população a esses produtos (CARVALHO *et al*, 2018).

Ainda para orientar o registro de produtos à base de plantas, um Guia foi publicado pela Agência reguladora, a Instrução Normativa IN n° 04/2014 (BRASIL, 2014b). Esta norma visa orientar o registro de Medicamento Fitoterápico e registro e notificação de Produto Tradicional Fitoterápico.

O registro de medicamentos no Brasil segue parâmetros para demonstrar a qualidade, eficácia e segurança do produto. O dossiê de registro consiste em uma parte documental, um relatório técnico contendo dados sobre produção e controle de qualidade, e um relatório de segurança e eficácia (CARVALHO *et al*, 2011).

Destaca-se também que, conforme o Guia (BRASIL, 2014b), os fitoterápicos devem seguir outras normas, como uma legislação específica para a validação de métodos analíticos, os quais devem estar validados de acordo a Resolução RDC n° 166/2017.

Adicionalmente, os medicamentos industrializados devem seguir a norma que dispõe sobre os estudos de estabilidade, Resolução RDC n° 318/2019, para determinar o prazo de validade dos produtos (BRASIL, 2014b).

Quanto ao controle de qualidade, deve-se realizar vários testes para demonstrar a qualidade do produto. Tais testes verificam, por exemplo, a identidade

das espécies vegetais e a ausência ou presença de contaminantes dentro de limites aceitáveis. O controle é realizado em todas as etapas de produção: droga vegetais, derivados vegetais e produto acabado (CARVALHO *et al*, 2011). Especificamente para fitoterápicos, destaca-se a necessidade de realizar as análises de micotoxinas e resíduos de pesticidas. Para espécies vegetais brasileiras, a ANVISA publicou uma alteração na norma RDC n° 26/2014, para incluir a lista de agrotóxicos selecionados que devem ser analisados nos fitoterápicos, a Resolução RDC n° 105/2016.

Vale salientar que, em relação a rotulagem, os medicamentos fitoterápicos devem seguir as normas gerais aplicáveis a todos os produtos farmacêuticos, a Resolução RDC n° 71/2009. Além disso, para bulas os medicamentos devem atender aos critérios estabelecidos na norma vigente RDC n° 47/2009. Para os produtos tradicionais, as exigências legais de rotulagem e folheto informativo estão estabelecidas na própria norma de registro (RDC n° 26/2014). Adicionalmente, em 2020 foi publicada pela ANVISA a IN n° 71, a qual trata sobre a necessidade de incluir “nova formula” na rotulagem de fitoterápicos quando há alteração na composição.

Os fitoterápicos podem ser registrados por meio de uma via simplificada, quando uma espécie vegetal estiver presente na Lista de Registro Simplificado da IN n° 02/2014 e o produto atender integralmente as especificações estabelecidas nesta norma. Ademais, outra via de regularizar os fitoterápicos é via notificação no sistema da ANVISA, sendo esta válida somente para produtos que estejam presentes no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (RDC n° 463/2021).

Quando há necessidade de condução de estudos, a Resolução RDC n° 26/2014 prevê a utilização do Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos, no que for aplicável para fitoterápicos (Guia ANVISA n° 22/2019).

Em específico para produtos à base de plantas medicinais, a ANVISA estabeleceu uma normativa que trata sobre boas práticas de fabricação complementares a Fitoterápicos (IN n° 130/2022).

Posteriormente, a regularização do fitoterápico na ANVISA, qualquer alteração realizada no produto que tenha impacto na documentação técnica enviada no momento do registro deve ser reportada à Agência reguladora, conforme a norma de pós-registro, Resolução RDC n° 708/2022.

Ainda sobre as alterações, há uma norma específica que menciona somente sobre alterações e inclusões de controle de qualidade no registro e pós-registro de

medicamentos dinamizados, fitoterápicos, específicos e produtos biológicos (Resolução RDC nº 235/2018).

As plantas no Brasil ainda estão sujeitas ao controle do Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SisGen). O Patrimônio Genético (PG) é o conjunto de informações genéticas contidas nas plantas, nos animais e nos microrganismos, no todo ou em suas partes (cascas, folhas, raízes, pelos, penas, peles, etc.), estejam eles vivos ou mortos. O PG também está contido em substâncias produzidas por esses organismos, como resinas, látex de plantas ou venenos de animais e substâncias químicas produzidas por microrganismos. O patrimônio genético brasileiro está nos organismos que ocorrem de forma natural no Brasil, ou seja, de seres vivos nativos ou daqueles que adquiriram características específicas no território nacional (Ministério do Meio Ambiente e Mudança do Clima, 2023).

De um modo geral, as normas aplicáveis a fitoterápicos encontram-se no QUADRO 2.

QUADRO 2 - Regulamentação vigente aplicável a fitoterápicos no Brasil

(continua)

Legislação	Ementa
Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 71, de 22 de dezembro de 2009	Estabelece as regras para a rotulagem de medicamentos (BRASIL, 2009a)
Resolução de Diretoria Colegiada – RDC Nº 47, de 8 de setembro de 2009	Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde (BRASIL, 2009b)
Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 26, de 13 de maio de 2014	Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos (BRASIL, 2014a)
Instrução Normativa IN nº 02, de 13 de maio de 2014	Publica a “Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado” e a “Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado” (BRASIL, 2014c)
Instrução Normativa IN nº 04, de 18 de junho de 2014	Determina a publicação do Guia de orientação para registro de Medicamento Fitoterápico e registro e notificação de Produto Tradicional Fitoterápico (BRASIL, 2014b)
Lei nº 13.123, de 20 de maio de 2015	Regulamenta o inciso II do § 1º e o § 4º do art. 225 da Constituição Federal, o Artigo 1, a alínea j do Artigo 8, a alínea c do Artigo 10, o Artigo 15 e os §§ 3º e 4º do Artigo 16 da Convenção sobre Diversidade Biológica, promulgada pelo Decreto nº 2.519, de 16 de março de 1998; dispõe sobre o acesso ao patrimônio genético, sobre a proteção e o acesso ao conhecimento tradicional associado e sobre a repartição de benefícios para conservação e uso sustentável da biodiversidade; revoga a Medida Provisória nº 2.186-16, de 23 de agosto de 2001; e dá outras providências (BRASIL, 2015b)
Resolução de diretoria colegiada - RDC Nº 105, de 31 de agosto de 2016	Altera a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 26, de 13 de maio de 2014, que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos (BRASIL, 2016)

QUADRO 2 - Regulamentação vigente aplicável a fitoterápicos no Brasil

(conclusão)

Legislação	Ementa
Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 166 de 24 de julho de 2017	Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências (BRASIL, 2017)
Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 235 de 20 de junho de 2018	Dispõe sobre alterações e inclusões de controle de qualidade no registro e pós-registro de medicamentos dinamizados, fitoterápicos, específicos e produtos biológicos (BRASIL, 2018)
Guia nº 22 versão 1 de 17 de junho de 2019	Estudos Não Clínicos Necessários ao Desenvolvimento de Medicamentos Fitoterápicos e Produtos Tradicionais Fitoterápicos (BRASIL, 2019a)
Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 318, de 6 de novembro de 2019	Estabelece os critérios para a realização de Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos, e dá outras providências (BRASIL, 2019b)
Instrução Normativa - IN nº 71 de 01 de setembro de 2020	Dispõe sobre a inclusão de declaração sobre nova fórmula na rotulagem de medicamentos notificados de baixo risco, produtos tradicionais fitoterápicos e produtos de cannabis quando da alteração de sua composição (BRASIL, 2020)
Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 463 de 27 de janeiro de 2021	Dispõe sobre a aprovação do Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, 2ª edição (BRASIL, 2021a)
Resolução da Diretoria Colegiada RDC Nº 658, de 30 de março de 2022	Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BRASIL, 2022a)
Instrução Normativa - IN nº 130 de 30 de março de 2022	Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Fitoterápicos (BRASIL, 2022b)
Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 708 de 01 de julho de 2022	Dispõe sobre as mudanças pós-registro de medicamentos fitoterápicos e de produtos tradicionais fitoterápicos (BRASIL, 2022c)

FONTE: ANVISA (2023)

#### 4.2 LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO

As buscas em bases de dados eletrônicos forneceram os dados apresentados no QUADRO 3.

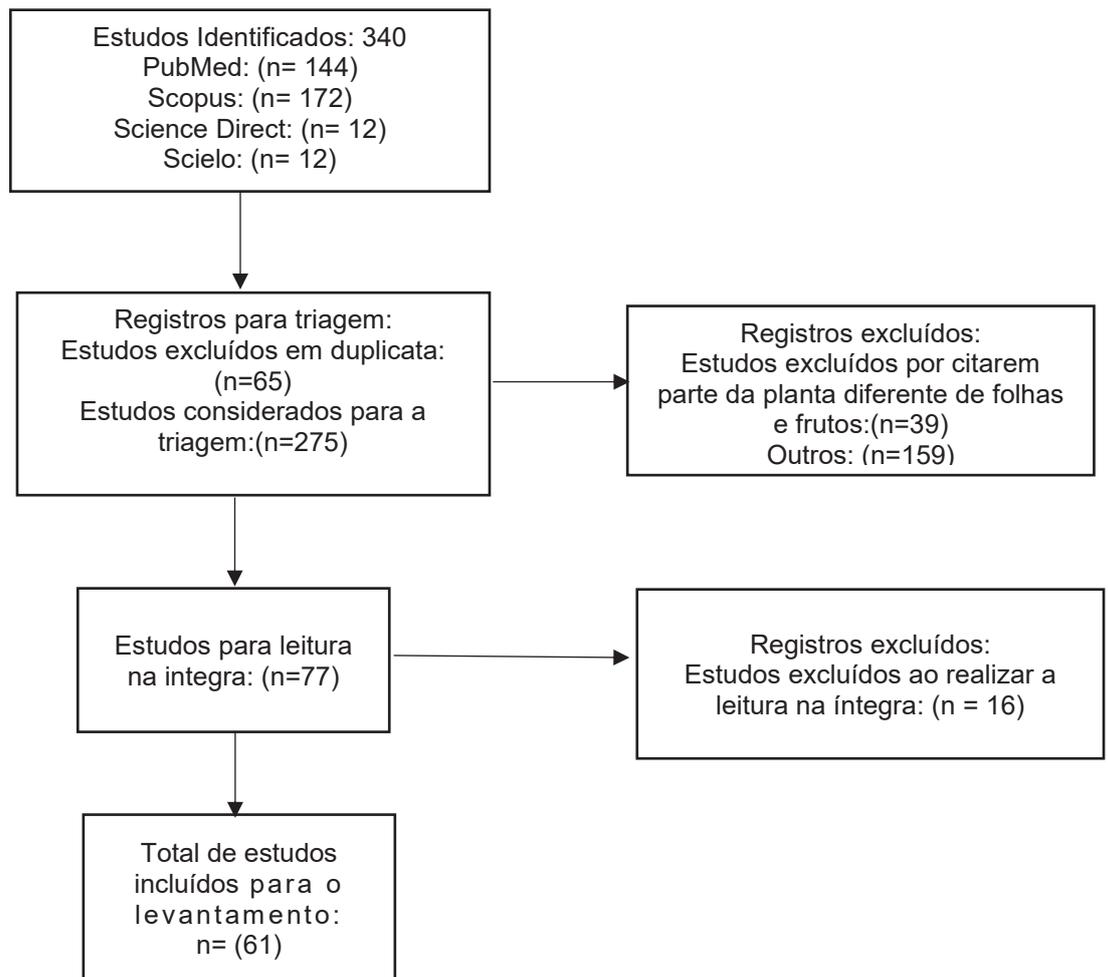
QUADRO 3 - Resultados da busca em bases de dados

Base de Dados	Publicações
PUBMED	144
SCOPUS	172
SCIENCE DIRECT	12
SCIELO	12

FONTE: O autor (2022)

Permaneceram 275 publicações após a remoção das duplicatas e avaliação na triagem, a qual considerou que estudos com outras partes da planta deveriam ser excluídos, bem como publicações de revisão e publicações que não estavam relacionadas aos compostos fitoquímicos e estudos biológicos da *Cassia fistula* L. O fluxograma deste levantamento, encontra-se apresentado na FIGURA 4.

FIGURA 4 - Fluxograma do resultado das bases de dados



FONTE: O autor (2022)

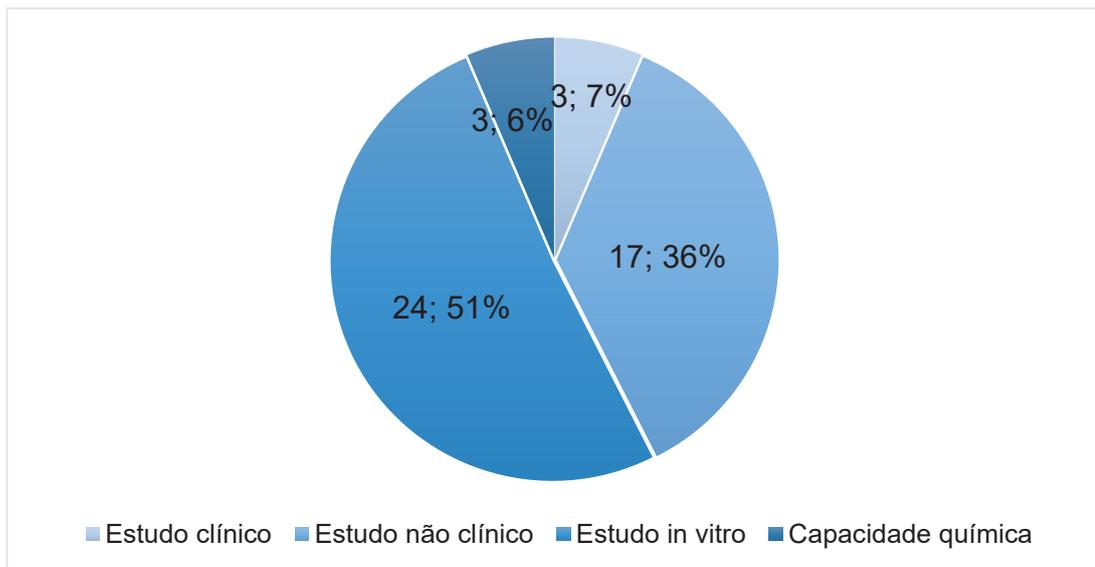
#### 4.2.1 Atividades biológicas da *Cassia fistula* L.

Entre as 61 publicações selecionadas para inclusão nesta revisão, 47 foram selecionadas por tratar sobre o uso terapêutico da *Cassia fistula* L. Na sequência, encontram-se os dados relacionados as atividades da espécie vegetal, os quais foram

subdivididos por ação/doença, destacando a parte da planta utilizada no estudo e ao final dos dados.

Quanto aos estudos selecionados, no GRÁFICO 1 é possível verificar que a maioria dos estudos são in vitro, seguido por estudos não clínicos, estudos clínicos e ensaios de capacidade química.

GRÁFICO 1 - Desenho dos estudos selecionados



FONTE: O autor (2023)

#### 4.2.2 Atividades biológicas e/ou farmacológicas das folhas de *Cassia fistula* L.

No QUADRO 4, há um resumo das publicações selecionadas que utilizam as folhas de *Cassia fistula* L. e na sequência uma descrição dos estudos.

QUADRO 4 - Resumos das ações biológicas e atividades farmacológicas das folhas da espécie vegetal *Cassia fistula* L.

(continua)

Parte da planta	IFAV/Produto acabado	Ação	Desenho do estudo ( <i>in vitro</i> , não clínico, clínico)	Referência
Folhas	Extrato hidroetanólico de folhas de <i>Cassia fistula</i>	Atividade antioxidante	Não aplicável (realização de ensaio DPPH)	AABIDEEN, Z. U. <i>et al.</i> 2021
Folhas	Extrato metanólico/etanólico de folhas de <i>Cassia fistula</i>	Atividade antioxidante	Não aplicável	SIDDHURAJUA P., MOHANB, P.S., BECKERA, K. 2002

QUADRO 4 - Resumos das ações biológicas e atividades farmacológicas das folhas da espécie vegetal *Cassia fistula* L.

(continuação)

Parte da planta	IFAV/Produto acabado	Ação	Desenho do estudo ( <i>in vitro</i> , não clínico, clínico)	Referência
Folhas	Extrato hidroalcoólico das folhas de <i>Cassia fistula</i> .	Antifúngico e antibacteriano	Estudo <i>in vitro</i>	BHALODIA, N. R; SHUKLA, V. J. 2011
Folhas	Extratos (DMSO, éter de petróleo, metanol, etanol) de folhas de <i>Cassia fistula</i>	Antifúngico	Estudo <i>in vitro</i>	BANSAL, Y. <i>et al.</i> 2014
Folhas	Extrato de folhas de <i>Cassia fistula</i>	Antifúngico	Estudo <i>in vitro</i>	SONY, P. <i>et al.</i> 2018
Folhas	Extrato etanólico das folhas de <i>Cassia fistula</i> .	Hepatoprotetor	Estudo não-clínico	PRADEEP, K. <i>et al.</i> 2007
Folhas	Extrato de n-heptano de folhas de <i>Cassia fistula</i>	Hepatoprotetor	Estudo não-clínico	BHAKTA, T. <i>et al.</i> 1999
Folhas	Extrato de n-heptano de folhas de <i>Cassia fistula</i>	Hepatoprotetor	Estudo não-clínico	BHAKTA, T. <i>et al.</i> 2001
Folhas	Folhas de <i>Cassia fistula</i>	Hepatoprotetor	Estudo não-clínico	ILYAS, N. <i>et al.</i> 2020
Folhas	Fração de etil acetato de folhas de <i>Cassia fistula</i>	Hepatoprotetor	Estudo não-clínico	KAUR, S. <i>et al.</i> 2019
Folhas	Extrato etanólico das folhas de <i>Cassia fistula</i> .	Hepatoprotetor	Estudo não-clínico	PRADEEP, K. <i>et al.</i> 2010
Folhas	Extrato metanólico de folhas de <i>Cassia fistula</i>	Efeito hipolipidêmico	Estudo não-clínico	HERNANDEZ, C. L. C.; LEONIDO, F. M. G. 2011
Folhas	Extratos das folhas de <i>Cassia fistula</i>	Efeito hipolipidêmico	Estudo não-clínico	NAWAZ, U. <i>et al.</i> 2014
Folhas	Pasta de folhas de <i>Cassia fistula</i>	Eczema	Estudo clínico, aberto, randomizado, prospectivo  (n = 60)	TALEKAR M. T., MANDAL S. K., SHARMA, R. R. 2018
Folhas	Extrato metanólico das folhas de <i>Cassia fistula</i>	Antitussígeno	Estudo não-clínico	BHAKTA, T. <i>et al.</i> 1998
Folhas	Extratos (éter de petróleo, clorofórmio, etanol e água)	Antibacteriana	Estudo <i>in vitro</i>	PATEL, B. S.; PANDYA, D. J.; BHATT P. V. 2015
Folhas	Extratos (metanol, etanol, aquoso, éter de petróleo e acetona)	Antibacteriana	Estudo <i>in vitro</i>	KADAM, A. S.; CHAVAN, L. R.; KOTE, J. R. 2016

QUADRO 4 - Resumos das ações biológicas e atividades farmacológicas das folhas da espécie vegetal *Cassia fistula* L.

(conclusão)

Parte da planta	IFAV/Produto acabado	Ação	Desenho do estudo ( <i>in vitro</i> , não clínico, clínico)	Referência
Folhas	Éter de petróleo Aquoso Clorofórmio Etanol	Antibacteriana	Estudo <i>in vitro</i>	PANDA, S. K.; PADHI, L. P.; MOHANTY, G. 2011
Folhas	Extrato das folhas de <i>Cassia fistula</i>	Antibacteriana	Estudo <i>in vitro</i>	PANOMKET, P. <i>et al.</i> 2012
Folhas	Extrato de folhas de <i>Cassia fistula</i>	Antibacteriana	Estudo não-clínico	KUMAR, M. S. <i>et al.</i>
Folhas	Extrato clorofórmico de folhas de <i>Cassia fistula</i> .	Antiparasitário	Estudo <i>in vitro</i>	GRACE, M. H.; <i>et al.</i> 2012
Folhas	Extrato metanólico de folhas de <i>Cassia fistula</i>	Antiparasitário	Estudo <i>in vitro</i>	TABREZ, S. <i>et al.</i> 2021
Folhas	Extrato etanólico de folhas de <i>Cassia fistula</i> .	Atividade Antiúlcera	Estudo não-clínico	KARTHIKEYAN, S.; GOBIANAND K. 2010
Folhas	Aquoso Etil-acetato Hexano	Atividade Antiúlcera	Estudo não-clínico	PAGUIGAN, N. D.; CASTILLO, D. H.; CHICHIOCO-HERNANDEZ C. L. 2014
Folhas	Extrato metanólico a 80% de folhas de <i>Cassia fistula</i> e frações	Efeito Anticâncer e Atividade Antioxidante	Estudo <i>in vitro</i>	KAUR, S. <i>et al.</i> 2021
Folhas	Extrato metanólico a 80% de folhas de <i>Cassia fistula</i> e frações	Efeito Anticâncer e Atividade Antioxidante	Estudo <i>in vitro</i>	KAUR, S. <i>et al.</i> 2020
Folhas	Extrato etanólico de folhas de <i>Cassia fistula</i>	Efeito anti-inflamatório	Estudo não clínico	SHARMA, D. K. <i>et al.</i> 2022
Folhas	Extrato (metanólicos e frações) de folhas de <i>Cassia fistula</i>	Inibição da tironidase	Estudo <i>in vitro</i>	WIJAYA, C.; ELYA, B.; YANUAR, A. 2018

FONTE: O autor (2023)

#### 4.2.2.1 Ação antiparasitária

Tabrez *et al.* (2021) demonstrou nos resultados, evidência significativa do extrato da folha de *Cassia fistula* L. com atividade antileishmania. Desta forma, para confirmar realizou-se teste *in vitro* antileishmania e ensaios de citotoxicidade. De acordo com o autor, o extrato metanólico das folhas de *Cassia fistula* apresentou inibição do crescimento e proliferação de promastigota de *L. donovani* com um valor de IC<sub>50</sub> de 43,31 ± 4,202 µg/mL. Também inibiu o crescimento de células intramacrofágicas amastigotas com um valor de IC<sub>50</sub> de 80,76 ± 3,626 µg/mL. O extrato de *Cassia fistula* L. foi encontrado citotóxico em uma concentração muito alta em macrófagos humanos (CC50 = 626 ± 39 µg/mL). O ensaio de coloração com anexina V/iodeto de propídio (PI) sugeriu indução parcial de apoptose em parasitas por *Cassia fistula* L. Assim, pela primeira vez, demonstrou-se o potencial antileishmania das folhas de *C. fistula*. No geral, de acordo com o autor, os resultados podem abrir novos *insights* para uma terapia antileishmaniose acessível e natural com alta eficácia e menos toxicidade (TABREZ *et al.*, 2021).

Em uma investigação contínua de novos compostos com atividade contra parasitas da malária, foi testada a atividade antiplasmodial *in vitro* de frações da *Cassia fistula* L., e compostos purificados. Os extratos brutos de folhas, cascas e frutos foram testados quanto à sua atividade antiplasmodial contra a cepa sensível à cloroquina de *Plasmodium falciparum*, onde os extratos de folhas mostraram a maior atividade. O estudo forneceu evidências para apoiar o uso de *Cassia fistula* como remédio antimalárico e descreve os constituintes antiplasmodiais das folhas (GRACE *et al.*, 2012).

#### 4.2.2.2 Ação hipolipidêmica

Nawaz *et al.* (2014) avaliou as propriedades anti-hiperlipidêmicas do extrato aquoso das folhas de *Cassia fistula* L. em camundongos. Para o estudo experimental foram utilizados 40 camundongos Balb/c machos que foram divididos aleatoriamente em 4 grupos (Grupos A, B, C e D) e cada grupo contendo 10 camundongos. A duração do estudo foi de 8 semanas após a aclimatação (1 semana). O Grupo A serviu como grupo controle (recebeu dieta padrão de camundongos), o Grupo B foi tratado controle da doença (recebeu dieta com 2% de colesterol) e Grupo C e D foram os grupos

*Cassia fistula* (receberam 2% de dieta de colesterol + extrato aquoso de folhas de *Cassia fistula* 250 e 500 mg/kg, respectivamente). Ao final de 8 semanas, as amostras de sangue de todos os camundongos foram analisadas. No Grupo B, houve elevação significativa dos níveis séricos de colesterol total, triglicerídeos e LDL-C (lipoproteínas de baixa densidade) e queda do HDL-C (lipoproteínas de alta densidade). No Grupo C e D (grupos de *C. fistula*), houve menos aumento de colesterol, triglicerídeos e LDL-C, especialmente no Grupo D. Além disso, houve aumento significativo no nível de HDL-C no grupo D. Os resultados demonstram que a administração do extrato aquoso das folhas de *Cassia fistula*, juntamente com dieta de colesterol, não só impediu o aumento dos níveis séricos de colesterol, triglicerídeos e LDL-C, mas também aumentou o nível de HDL-C, demonstrando propriedades anti-hiperlipidêmicas do extrato.

O extrato metanólico de *Caesalpinia pulcherrima*, *Cassia fistula* e *Senna alata* foram avaliados quanto à sua atividade hipolipidêmica na lipídemia induzida por dieta em camundongos. O bioensaio foi conduzido em fêmeas de camundongos com três semanas de idade. Os resultados demonstraram que os extratos de *Cassia fistula* L. e *Senna alata* podem reduzir significativamente o peso corporal de camundongos em grupos de tratamento. Além disso, o peso da gordura paramétrica de camundongos também diminuiu de maneira dose dependente, confirmando assim o potencial de redução de peso dessas plantas (HERNANDEZ; LEONIDO, 2011).

#### 4.2.2.3 Atividade antioxidante

Aabideen *et al.* (2021) demonstrou a promissora atividade antioxidante e ação inibidora da lipase do extrato hidroetanólico a 80% das folhas de *Cassia fistula*, que pode ser usado para antiobesidade naturopática em abordagens inovadoras. A considerável atividade antioxidante, disponibilidade de metabólitos e atributos antiobesidade identificam a *Cassia fistula* como candidata para suplementos alimentares.

As propriedades antioxidantes dos extratos de folhas com 90% de etanol e extratos de 90% de metanol da casca do caule, polpa e flores de *Laburnum indiano* (*Cassia fistula* L.) foram investigadas. O poder de atividade antioxidante foi em ordem decrescente da casca do caule, folhas, flores e polpa do fruto e foi bem correlacionada com o teor de polifenóis totais dos extratos. A razão para o baixo teor da atividade

antioxidante nas frações da flor e da polpa do fruto pode ser a presença de alguns pró-oxidantes, que dominam os compostos antioxidantes presentes nos extratos. Assim, a casca do caule apresentou maior atividade antioxidante em termos de redução poder, inibição da peroxidação,  $O_2$  e capacidade de eliminação de radicais via DPPH (SIDDHURAJUA; MOHANB; BECKERA, 2002).

#### 4.2.2.4 Atividades antioxidante/antimutagênico/antiproliferativo

Kaur *et al.* (2021) investigou as propriedades antimutagênicas, antioxidantes e antiproliferativas de extratos de *Cassia fistula* L. Os resultados demonstraram que fração do extrato de folhas composto por acetato de etila, mostrou uma eficácia potente com uma porcentagem de inibição de 85,57% e 89,93%, contra a mutagenicidade induzida pelo 2-aminofluoreno. Esta fração pode eliminar, significativamente, os radicais livres em vários ensaios, como DPPH, inibição da peroxidação lipídica e ensaios de eliminação de radical de ânion superóxido com um  $IC_{50}$  de 12,80, 144 e 257,3  $\mu\text{g/mL}$ , respectivamente. O potencial efeito antiproliferativo da fração foi avaliado usando o ensaio MTT contra células cancerígenas HeLa (células de câncer cervical humano) e MCF-7 (linha celular de câncer de mama) com valor  $GI_{50}$  de 243,4 e 324,6  $\mu\text{g/mL}$ , respectivamente, valor que mede o poder inibitório do crescimento do agente de teste. A fração exibiu notáveis efeitos indutores de apoptose através da externalização de fosfatidilserina em células HeLa conforme analisado por ensaio de dupla coloração de anexina V-FITC/PI.

Kaur *et al.* (2020) demonstrou a eficácia das atividades antioxidantes, antiproliferativa e indutora de apoptose dos extratos das folhas de *Cassia fistula* L. Para as frações de extrato com acetato de etila e clorofórmio, foi possível notar a atividade antioxidante. A fração de acetato de etila induziu os efeitos citotóxicos efetivos contra as linhagens de células de câncer (MG-63, IMR-32 e PC-3) com um  $GI_{50}$  de 249,9, 278,4 e 286,2  $\mu\text{g/mL}$ , respectivamente. Ainda, esta fração induziu apoptose em células MG-63 conforme indicado por alterações morfológicas, aumento do nível de espécies reativas do oxigênio (ERO), diminuição do nível de MMP (metaloproteinase matriz) e parada do ciclo celular na fase G0/G1.

#### 4.2.2.5 Ações antipirética, analgésica e anti-inflamatória

As ações antipirética, analgésica e anti-inflamatória de duas concentrações (100 e 200 mg/kg) do extrato etanólico da folha, casca, flor e polpa do fruto de *Cassia fistula* L. foram determinadas em ratos machos Wistar albinos. A atividade antipirética significativa ( $p < 0,05$ ) foi exibida a partir de 2 horas (h) pelo extrato da casca (200 mg/kg) e a partir de 3 horas pelo extrato de casca a 100 mg/kg e o extrato de folhas apresentou ação com 200 mg/kg em relação ao grupo controle. A atividade analgésica significativa ( $p < 0,05$ ) foi demonstrada pelo extrato de casca em 200 mg/kg como é evidente pelo aumento no tempo de reflexo na placa quente (90, 120, 180 segundos), teste de imersão na cauda (120, 180 segundos) e inibição de contorções (32,12%). A atividade anti-inflamatória significativa ( $p < 0,05$ ) foi exibida a partir de 3 horas após administração do extrato da casca (200 mg/kg) e pelo extrato das folhas com concentrações em 100 e 200 mg/kg (SHARMA *et al*, 2022).

#### 4.2.2.6 Ação no tratamento eczema

Um total de 63 pacientes com eczema foram selecionados e alocados em 2 grupos, dos quais 60 pacientes (30 pacientes em cada grupo) completaram o tratamento experimental. O Grupo A recebeu *Operculina turpethum* Linn. em pó juntamente com aplicação local de pasta de folhas de *Cassia fistula* L. Enquanto o grupo B recebeu aplicação local de pasta de folhas de *Cassia fistula* L. durante 4 semanas. Todos os cálculos foram realizados através do software 'Graph Pad In Stat 3'. O tratamento do grupo A provou ser mais eficaz para controlar coceira, corrimento, sensação de queimação, erupção, descoloração, dor e edema de casos de eczema, logo o tratamento é eficaz na redução dos sintomas de eczema (TALEKAR; MANDAL; SHARMA, 2018).

#### 4.2.2.7 Ação antifúngica e antimicrobiana

Bansal *et al.* (2014) avaliou a ação antifúngica sinérgica de extratos de DMSO (dimetil sulfóxido) e de éter de petróleo das folhas de *Cassia fistula* L., em conjunto com fluconazol, contra espécies de *Cândida* isoladas em pacientes com candidíase. Foi observada uma correlação entre as folhas e fluconazol, portanto, também foi

constatada que a ação antifúngica do extrato de folhas *Cassia fistula* foi potencializada (até 3 vezes) em combinação com fluconazol em de cepas *Candida albicans* resistentes ao fluconazol e isoladas de pacientes com candidíase. Segundo o estudo, a espécie vegetal parece desempenhar um papel importante na superação de cepas resistentes a azóis.

Sony *et al.* (2018) estudou a atividade anticândida de *Cassia fistula* L. Avaliou-se a ação das folhas, cascas e sementes de *Cassia fistula* L. contra espécies de Cândida resistentes ao fluconazol (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. kefyr*) e *C. parapsilosis* isolada de pacientes com HIV. Os extratos a base de etanol, clorofórmio, éter de petróleo e extratos aquosos de folhas, casca e sementes de *Cassia fistula* foram utilizados contra a coleção de cultura de tipo microbiano (MTCC) de Cepas de Cândia e 21 achados clínicos isolados resistentes ao fluconazol. A atividade antifúngica foi avaliada pelas técnicas de difusão em ágar e diluição em caldo. Os extratos de *Cassia fistula* L. mostraram excelente atividade anticândida.

Realizou-se um estudo com o objetivo de investigar os efeitos antibacterianos e antifúngicos de folhas de *Cassia fistula* L. No presente estudo, a atividade microbiana de extratos hidroalcoólicos de folhas de *Cassia fistula* L. foi avaliada para atividade potencial antimicrobiana contra cepas de bactérias e fungos importantes na medicina. As atividades antibacterianas e antifúngicas dos extratos (5, 25, 50, 100, 250 µg/mL) de *Cassia fistula* foram testadas contra dois Gram-positivo – *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*; dois Gram-negativo – *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*; bactérias patogênicas; e três cepas fúngicas – *Aspergillus niger*, *Aspergillus clavatus*, *Candida albicans*. A zona de inibição dos extratos foi comparada com os diferentes padrões como ampicilina, ciprofloxacina, norfloxacina e cloranfenicol para atividade antibacteriana e nistatina e griseofulvina para atividade antifúngica. Os resultados mostraram que foi demonstrada uma notável inibição do crescimento bacteriano contra os organismos testados. A atividade microbiana da *Cassia fistula* foi devido à presença de vários metabólitos secundários. Desta forma, este estudo conclui que essa espécie vegetal pode ser usada para descobrir produtos bioativos naturais que podem servir para o desenvolvimento de novas atividades de uso farmacêutico (BHALODIA; SHUKLA, 2011).

A eficácia das folhas de *Cassia fistula* L. e *Abrus precatorius* contra a acne *Propionibacterium acnes* foi demonstrada. Os extratos metanólicos de folhas de *C. fistula* e *A. precatorius* foram considerados eficazes contra *P. acnes* com uma

concentração de efeito inibitório mínimo de 10µg/mL. Este estudo comprovou o potencial antiacneico das folhas de *C. fistula* e *A. precatorius*. Além disso, sua atividade em uma concentração menor pode ajudar no desenvolvimento de uma formulação com doses mais baixas, e indica que o desenvolvimento de resistência de *P. acnes* contra os extratos metanólicos será mínimo. O extrato metanólico de folhas de *Cassia fistula* e *A. precatorius* pode ser mais explorado para isolamento de compostos antiacne que serão benéficos para pacientes com acne, que atualmente é uma das doenças de pele mais prevalente (PATEL; PANDYA; BHATT, 2016).

Uma pesquisa foi realizada para investigar a atividade antimicrobiana de vários extratos de folhas de *Cassia fistula* L. A atividade antimicrobiana *in vitro* foi realizada pelo método de difusão em poço de ágar. Os vários extratos (metanólico, etanólico e aquoso) mostraram atividade antimicrobiana significativa contra bactérias Gram-negativas, e também para *P. aeruginosa* e *S. aureus*. O autor concluiu que as folhas de *Cassia fistulam* L. possuem flavonoides significativos e alcaloides que podem ser o princípio ativo responsável pela atividade antimicrobiana (KADAM; CHAVAN; KOTE, 2016).

Investigou-se as propriedades fitoquímicas e antibacterianas preliminares do extrato de folhas de *Cassia fistula* L. Os resultados do estudo mostraram que todos os extratos tiveram boa atividade inibitória contra o micro-organismo Gram-positivo. Embora todos os extratos tenham mostrado atividade antibacteriana promissora em testes bacterianos, a atividade máxima foi observada no extrato etanólico. A avaliação de compostos fitoquímicos como alcaloides, flavonoides, carboidratos, glicosídeos, proteínas e aminoácidos, saponinas e triterpenoides revelaram a presença da maioria dos constituintes nos extratos polares (etanol, metanol e aquoso) em comparação com extratos apolares (éter de petróleo e clorofórmio). Todos estes achados mostram que os extratos de folhas apresentam atividade de amplo espectro e sugerem o possível uso no tratamento de doenças infecciosas (PANDA; PADHI; MOHANTY, 2011).

Com o objetivo de investigar a ação da *Cassia fistula* L., Kumar *et al.* (2006) verificou o seu potencial para tratamento de ferida em modelo de ratos albinos infectados. O extrato alcoólico das folhas de *Cassia fistula* foi analisado quanto ao efeito antibacteriano contra *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. A pomada formulada foi aplicada topicamente na ferida infectada. Os animais tratados com a *Cassia fistula* L. mostraram melhora no fechamento da ferida e na regeneração tecidual melhorada no local da ferida, que apoiam os parâmetros histopatológicos

relativos à cicatrização de feridas. O potencial de *C. fistula* observado neste estudo, fornece uma justificativa científica para o uso tradicional desta planta no manejo de doenças dérmicas e pode ser mais investigado como um substituto para tratar feridas infecciosas sem usar antibióticos sintéticos (KUMAR *et al*, 2006).

Panomket *et al.* (2012) avaliou especificamente a ação antimicrobiana de algumas espécies vegetais contra *Burkholderia pseudomallei*, agente causador da melioidose, uma doença encontrada principalmente no sudeste da Ásia e no norte da Austrália. Os resultados demonstraram o efeito da *Cassia fistula* L., pois mostrou zona de inibição 12 mm contra a estirpe A2 de *B. pseudomallei* e 8 mm para *B. pseudomallei* estirpe G207.

#### 4.2.2.8 Atividade hepatoprotetor

A atividade hepatoprotetora do extrato de n-heptano de folhas de *Cassia fistula* L. foi investigada em ratos com hepatotoxicidade induzida com tetracloreto de carbono:parafina líquida (1:1). O extrato demonstrou possuir efeito protetor ao diminuir os níveis séricos de transaminases, bilirrubina e fosfatase alcalina. O extrato de *C. fistula* na dose de 400 mg/kg apresentou atividade hepatoprotetora significativa que foi comparável ao de um agente hepatoprotetor padrão (BHAKTA *et al*, 1999).

A atividade hepatoprotetora do extrato de n-heptano das folhas *Cassia fistula* foi investigada induzindo hepatotoxicidade com paracetamol em ratos. O extrato na dose de 400 mg/kg/peso corporal demonstrou efeito protetor significativo ao diminuir os níveis séricos de transaminases (TGO e TGP), bilirrubina e fosfatase alcalina (ALP). Os efeitos produzidos foram comparáveis aos de um agente hepatoprotetor padrão (BHAKTA *et al*, 2001).

Para comparar as folhas de *Cassia fistula* L. com o alho na prevenção de lesões hepáticas induzidas por drogas em ratos, um estudo foi conduzido. Os roedores foram divididos em Grupo controle (I), Grupo isoniazida (II), Grupo alho (III) e Grupo *Cassia fistula* (IV). O grupo de controle recebeu apenas dieta padrão, o Grupo II recebeu dieta padrão junto com drogas antituberculosas e os Grupos III e IV receberam dieta padrão ao longo, com isoniazida (INH), além de *Cassia Fistula* L. e alho. Os resultados obtidos demonstraram que a dose tóxica de INH causou lesão hepática no grupo II, enquanto a lesão hepática foi prevenida nos grupos III e IV que

receberam a *C. fistula* e Alho, ambos proporcionando efeito hepatoprotetor (ILYAS *et al*, 2020).

Kaur *et al.* (2019) investigou as propriedades hepatoprotetoras da fração de acetato de etila das folhas de *Cassia fistula* em um modelo animal. O tratamento com tioacetamida elevou, significativamente, o nível sérico de transaminase glutâmico-oxaloacética (1,75 vezes), fosfatase alcalina (4,07 vezes) e bilirrubina total (2,29 vezes) em relação ao controle. Verificou-se que o pré-tratamento da fração seguido por 2 dias consecutivos de tioacetamida reduziu a conversão do carcinógeno tioacetamida em seus metabólitos reativos por enzimas de fase I e aumentou o nível de desintoxicação juntamente com enzimas de fase II antioxidantes. Os estudos histopatológicos revelaram a natureza hepatoprotetora da fração na restauração da arquitetura normal do fígado danificado intoxicado com tioacetamida. Os estudos envolvendo enzimas histopatológicas, imuno-histoquímicas e hepáticas são fortes indicativos do potencial da capacidade protetora dos fitoconstituintes da fração acetato de etila contra a toxicidade induzida pela tioacetamida.

O efeito hepatoprotetor e antioxidante do extrato das folhas da *Cassia fistula* L. na lesão hepática induzida por dietilnitrosamina (DEN) foi investigado. Para isto, ratos Wistar pesando  $200 \pm 10$  g receberam uma dose única de DEN (200 mg/kg peso corporal). Para o estudo hepatoprotetor, o extrato etanólico de folhas (ELE) de *Cassia fistula* L. foi administrado diariamente por 30 dias (500 mg/kg peso corporal, via oral). As enzimas hepáticas AST, ALT, ALP, LDH, -GT e bilirrubina foram estimadas no soro e tecido hepático. A peroxidação lipídica (LPO), Superóxido Dismutase (SOD) e Catalase (CAT) foram estimadas no tecido hepático como marcadores de estresse oxidativo. A hepatotoxicidade induzida por DEN em todos os animais tratados foram evidentes por níveis séricos elevados de ALT, AST, ALP e bilirrubina e uma queda simultânea em seus níveis no tecido hepático após 30 dias. A indução do estresse oxidativo no fígado foi evidenciada pelo aumento da LPO e queda nas atividades da SOD e CAT. A administração do extrato por 30 dias preveniu a lesão hepática induzida por DEN e o estresse oxidativo. Em conclusão, observou-se que o extrato de *Cassia fistula* L. protege o fígado contra lesão hepática induzida por DEN em ratos (PRADEEP *et al*, 2007).

Pradeep *et al.* (2010) investigou o efeito hepatoprotetor e antioxidante atividades do extrato da folha *Cassia fistula* L. contra lesão hepática induzida por dietilnitrosamina (DEN) em ratos pré-tratados com etanol. Os ratos albinos Wistar, pré-

tratados com etanol por 15 dias, tiveram administrada uma única dose de DEN. Após 30 dias da administração de DEN, o dano hepatocelular foi observado histologicamente, juntamente com níveis séricos elevados de AST, ALT, ALP, LDH,  $\gamma$ -GT e bilirrubina e um queda simultânea dos níveis das enzimas marcadoras no tecido hepático. O estresse oxidativo hepático foi confirmado por níveis elevados de peroxidação lipídica (LPO) e uma diminuição nos antioxidantes enzimáticos e atividades não enzimáticas. A administração oral do extrato etanólico da folha de *Cassia fistula* por 30 dias melhoraram significativamente as alterações dos marcadores de hepatotoxicidade e estresse oxidativo, resultando na reversão da maioria dos parâmetros estudados e foram comparáveis ao padrão droga hepatoprotetora silimarina.

#### 4.2.2.9 Ação como antitussígeno

O extrato metanólico da *Cassia fistula* L. foi investigado por seu efeito em um modelo de tosse induzida por gás dióxido de enxofre em camundongos. O extrato apresentou uma importante atividade antitussígena quando comparado com o controle de maneira dose-dependente. A atividade antitussígena do extrato foi comparável ao fosfato de codeína, um agente antitussígeno. O extrato de *C. fistula* (400, 600 mg/kg) mostrou inibição máxima da tosse de 44,44% e 51,85% em relação ao grupo controle (BHAKTA *et al*, 1998).

#### 4.2.2.10 Atividade antiúlcera

O extrato etanólico de folhas de *Cassia fistula* L. foi avaliado quanto à atividade contra úlcera gástrica induzida por ligadura do piloro. A ranitidina (30 mg/kg de peso corporal) e o extrato em doses de 250, 500 e 750 mg/kg de peso corporal foram administrados por via oral em diferentes grupos de ratos (n = 6), 1 hora antes da ligadura pilórica. A ação como antiúlcera do extrato foi evidenciada pela atenuação significativa do volume gástrico, pH, acidez livre e acidez total no suco gástrico de ratos pilóricos ligados de maneira dose-dependente, e esse efeito protetor deve-se ao fortalecimento do mecanismo de defesa da mucosa. Em essência, a atividade antiúlcera do extrato pode ser atribuída devido a (i) uma diminuição na secreção de ácido gástrico, (ii) a proteção da barreira mucosa e restauração da mucosa secreções,

(iii) a inibição da geração de radicais livres ou prevenção da peroxidação lipídica, e (iv) as propriedades de limpeza ou antioxidantes (KARTHIKEYAN; GOBIANAND, 2010).

Outra pesquisa teve como objetivo avaliar a propriedade antiúlcera de plantas medicinais. O extrato das folhas de *Cassia fistula* foi avaliado quanto à sua atividade antiúlcera usando HCl-etanol como ulcerógeno. Concluiu-se que o extrato desta espécie vegetal é uma fonte potencial para uso como agente antiulceroso (PAGUIGAN; CASTILLO; CHICHIOCO-HERNANDEZ, 2014).

#### 4.2.2.11 Ação inibidora da tironidase

Um estudo foi realizado para avaliar os constituintes fitoquímicos e a atividade inibidora da tirosinase das folhas de *Cassia fistula* L. O ensaio de atividade inibitória da tirosinase foi realizado medindo a diminuição na intensidade da cor sugestiva da inibição de formação de dopa cromo resultante da reação da L-DOPA-tirosinase. Os resultados do teste indicaram que o extrato aquoso folhas de *Cassia fistula* possuem atividade inibidora significativa da tirosinase (WIJAYA; ELYA; YANUAR, 2018).

#### 4.2.3 Atividades biológicas e/ou farmacológicas dos frutos de *Cassia fistula* L.

No QUADRO 5, há um resumo das publicações selecionadas que utilizam os frutos de *Cassia fistula* L. e na sequência a descrição de cada estudo.

QUADRO 5 - Resumos das ações biológicas e atividades farmacológicas dos frutos da espécie vegetal *Cassia fistula* L.

(continua)

Parte da planta	IFAV/Produto acabado	Ação	Desenho do estudo ( <i>in vitro</i> , não clínico, clínico)	Referência
Frutos	Extrato etanólico dos frutos de <i>Cassia fistula</i> Extrato aquoso dos frutos de <i>Cassia fistula</i>	Atividade antioxidante	Estudo <i>in vitro</i>	ABID R. <i>et al.</i> 2014

QUADRO 5 - Resumos das ações biológicas e atividades farmacológicas dos frutos da espécie vegetal *Cassia fistula* L.

(continuação)

Parte da planta	IFAV/Produto acabado	Ação	Desenho do estudo ( <i>in vitro</i> , não clínico, clínico)	Referência
Frutos	Extrato hidroalcoólico dos frutos de <i>Cassia fistula</i> .	Atividade antioxidante	Estudo <i>in vitro</i>	BHALODIA, N. R. <i>et al.</i> 2013
Frutos	Extrato metanólico (70%) de frutos de <i>Cassia fistula</i>	Atividade antioxidante	Não aplicável	KHAN, B. A. <i>et al.</i> 2017
Frutos	Extrato metanólico/etanólico dos frutos de <i>Cassia fistula</i>	Atividade antioxidante	Não aplicável	SIDDHURAJUA P., MOHANB, P.S., BECKERA, K. 2002
Frutos	Extrato hidroalcoólico dos frutos de <i>Cassia fistula</i> . Extrato clorofórmico dos frutos de <i>Cassia fistula</i> .	Antifúngico e antibacteriano	Estudo <i>in vitro</i>	BHALODIA, N. R. <i>et al.</i> 2012
Frutos	Extrato metanólico de frutos de <i>Cassia fistula</i>	Antifúngico e antibacteriano	Estudo <i>in vitro</i>	KADHIM, M. J.; MOHAMMED, G. J.; HAMEED, I. H. 2016
Frutos	Extrato de frutos de <i>Cassia fistula</i>	Antifúngico e antibacteriano	Estudo <i>in vitro</i>	KUMAR, V. P. 2006
Frutos	Extrato de frutos de <i>Cassia fistula</i>	Antifúngico	Estudo <i>in vitro</i>	IRSHAD, S. S. <i>et al.</i> 2011
Frutos	Extrato de frutos de <i>Cassia fistula</i>	Antifúngico	Estudo <i>in vitro</i>	SONY, P. <i>et al.</i> 2018
Frutos	Pó da polpa dos frutos de <i>Cassia fistula</i> seco no Sol e Pó da polpa dos frutos de <i>Cassia fistula</i> não seco no Sol	Laxante	Estudo em animais	AGRAWAL, K. <i>et al.</i> 2012

QUADRO 5 - Resumos das ações biológicas e atividades farmacológicas dos frutos da espécie vegetal *Cassia fistula* L.

(continuação)

Parte da planta	IFAV/Produto acabado	Ação	Desenho do estudo ( <i>in vitro</i> , não clínico, clínico)	Referência
Frutos	Xarope composto por extrato aquoso dos frutos de <i>Cassia fistula</i>	Laxante	Estudo clínico randomizado, prospectivo, braço-paralelo (n=70)	SEPEHR, F. <i>et al.</i> 2022
Frutos	Extrato etanólico de frutos de <i>Cassia fistula</i>	Efeito hipolipidêmico	Estudo não-clínico	ABID, R.; MAHMOOD, R., KUMAR, H. S. S. 2016
Frutos	Gel dos frutos de <i>Cassia fistula</i>	Pênfigo vulgar	Estudo clínico randomizado, duplo cego, placebo-controlado (n = 20)	ATARZADEH, F. <i>et al.</i> 2018
Frutos	Extrato de etil acetato dos frutos de <i>Cassia fistula</i>	Antibacteriana	Estudo <i>in vitro</i>	PEERZADA, Z.; KANHED, B. A. M.; DESAI, K. B. 2022
Frutos	Extrato metanólico (50%) dos frutos de <i>Cassia fistula</i>	Antibacteriana e antioxidante	Estudo <i>in vitro</i>	GUPTA, H.; KUMAR K.; AGRAWAL, R. C. 2010
Frutos	Extrato etanólico de frutos de <i>Cassia fistula</i> .	Antiparasitário	Estudo <i>in vitro</i>	SARVESTANI, A. <i>et al.</i> 2021
Frutos	Fração de n-hexano de frutos de <i>Cassia fistula</i> .	Efeito Anticâncer	Estudo <i>in vitro</i>	KAUR, S.; PANDIT, K.; CHANDEL, M.; KAUR, S. 2020
Frutos	Frações com os solventes: metanol hexano, clorofórmio, acetato de etila, butanol e água	Efeito Anticâncer e Atividade Antioxidante	Estudo <i>in vitro</i>	KAUR, S. <i>et al.</i> 2016

QUADRO 5 - Resumos das ações biológicas e atividades farmacológicas dos frutos da espécie vegetal *Cassia fistula* L.

(conclusão)

Parte da planta	IFAV/Produto acabado	Ação	Desenho do estudo ( <i>in vitro</i> , não clínico, clínico)	Referência
Frutos	Extrato etanólico dos frutos de <i>Cassia fistula</i>	Sintomas de fadiga	Estudo não clínico	SARMA, P.; BORAH, M.; DAS, S. 2015
Frutos	Extrato etanólico de frutos de <i>Cassia fistula</i>	Efeito anti-inflamatório	Estudo não clínico	SHARMA, D. K. <i>et al.</i> 2022
Frutos	Extrato aquoso de frutos de <i>Cassia fistula</i>	Efeito anti-inflamatório	Estudo não clínico	ANWIKAR, S.; BHITRE, M. 2010
Frutos	Extrato aquoso dos frutos de <i>Cassia fistula</i>	Anemia falciforme	Estudo experimental	HEIDARI, N. <i>et al.</i> 2015

FONTE: O autor (2023)

#### 4.2.3.1 Ação antiparasitária

A equinococose está entre as doenças parasitárias mais subestimadas e de distribuição universal. Assim, o desenvolvimento de novos e mais eficazes agentes escolícidias com efeito colateral inferior aos medicamentos disponíveis para o tratamento. Um estudo avaliou o efeito terapêutico dos extratos de *Urtica dioica* e *Cassia fistula* como fitoterápico escolícidia *in vitro*. Uma solução hidroalcoólica foi extraída das folhas e caules da *Urtica dioica* e do fruto da *Cassia fistula*. O estudo obteve resultados satisfatórios, onde os extratos de *Urtica dioica* e *Cassia fistula* são protoscolícidias promissoras e podem ser usados no tratamento de cistos hidáticos e em previamente a tratamentos cirúrgicos para prevenir infecções secundárias (SARVESTANI *et al*, 2021).

#### 4.2.3.2 Ação hipolipidêmica

O extrato etanólico do fruto de *Cassia fistula* L. apresentou atividade hipolipidêmica e propriedades antioxidantes de uma maneira dose-dependente contra HFD (*high-fat diet*), a qual foi induzida em camundongos com hiperlipidemia. Além disso, o extrato demonstrou proteção significativa dos tecidos do fígado e do coração contra o estresse oxidativo desencadeada pela HFD, comprovando o uso desta planta em medicamentos. O presente estudo também demonstrou com sucesso um método modificado para coloração de lipídios usando o corante *Oil Red*, o qual auxilia a observar as gotículas lipídicas nas células extraídas de sistema *in vivo*. Mais pesquisas são necessárias para validar o mecanismo de ação de compostos de *C. fistula* responsáveis pela atividade hipolipidêmica e efeitos na aterosclerose (ABID; MAHMOOD; KUMAR, 2016).

#### 4.2.3.3 Atividade antioxidante

Realizou-se um estudo para avaliar a propriedade antioxidante *in vitro* e o efeito protetor dos extratos de frutos de *Cassia fistula* L., contra danos oxidativos induzidos de eritrócitos normais. Os extratos foram analisados quanto ao teor de ácidos fenólicos e flavonoides por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). O estudo mostrou que os extratos dos frutos de *Cassia fistula* L. tem notável atividade antioxidante e ação protetora contra danos oxidativo nos eritrócitos. Esses resultados confirmam o uso popular da planta como agente terapêutico para aliviar distúrbios relevantes para os estresses oxidativos e doenças relacionadas. Assim, *Cassia fistula* L. pode ser explorada como uma valiosa fonte de agente antioxidante para a indústria farmacêutica (ABID *et al*, 2014).

Com o objetivo de investigar a atividade antioxidante dos extratos da polpa do fruto de *Cassia fistula* L., um estudo foi conduzido. No presente estudo, três métodos foram utilizados para avaliação da atividade antioxidante. Os dois primeiros métodos foram para medição direta da atividade de eliminação de radicais e o terceiro método para avaliar o poder redutor. Os resultados indicaram que os extratos hidroalcóolicos da polpa dos frutos têm quantidade de fenóis totais que poderiam ser responsáveis pela atividade antioxidante. Esses ensaios *in vitro* indicaram que este extrato vegetal

é uma fonte significativa de antioxidante natural e pode ser útil na prevenção do progresso de vários estresses oxidativos (BHALODIA *et al*, 2013).

Khan *et al.* (2017) realizou um estudo comparativo entre duas espécies vegetais *Cassia fistula* L. e *Hippophae rhamnoides*. Os dados *in vitro* sugerem explicitamente que os extratos de *Cassia fistula* L. exercem melhores propriedades antioxidantes e enzimáticas do que aqueles exibidos pelo extrato de *Hippophae rhamnoides*.

As propriedades antibacterianas e antioxidantes *in vitro* do extrato metanólico 50% de frutos de *Cassia fistula* L. foi investigada. Com os resultados pode-se concluir que o extrato tem atividade antibacteriana contra bactérias Gram positivo, mas menos atividade em bactérias Gram negativo. A atividade antioxidante deste extrato também foi observada (GUPTA; KUMAR; AGRAWAL, 2010).

#### 4.2.3.4 Atividades antioxidante/antimutagênico/antiproliferativo

Para avaliar o potencial antiproliferativo e indutor de apoptose da fração de n-hexano preparada com frutos de *Cassia fistula* L., um estudo foi realizado. A propriedade antiproliferativa da fração foi determinada pelo ensaio MTT contra linhas celulares de câncer. Observou-se que o tratamento da fração revelou fragmentação do DNA, condensação da cromatina, formação de bolhas na membrana e formação de corpos apoptóticos de maneira dependente da dose. A fração também apresentou um aumento notável no nível de espécies reativas do oxigênio (ERO), despolarização mitocondrial e parada do ciclo celular na fase G0/G1 e indução na externalização da fosfatidilserina analisados usando o ensaio de coloração dupla anexina V-FITC/PI em células HeLa. O tratamento da fração n-hexano apresentou *down regulation* em a expressão gênica de Bcl-2 e *up regulation* no nível de expressão dos genes p53, Bad e caspase-3 analisados por RT-PCR semiquantitativo em células HeLa. Esses resultados sugerem que a fração n-hexano de *Cassia fistula* inibiu a proliferação de células de câncer cervical eficientemente pela indução de apoptose (KAUR; PANDIT; CHANDEL; KAUR, 2020).

Foram investigadas quanto ao seu potencial para inibir a genotoxicidade de mutagênicos e radicais livres, as frações de metanol (CaFM), de hexano (CaFH), de clorofórmio (CaFCI), de acetato de etila (CaFE), de butanol (CaFB) e aquosa (CaFA) dos frutos de *Cassia fistula* L. Entre as frações, a CaFe apresentou o efeito protetor

mais forte contra a mutagenicidade de mutagênico dependente de S9 e de ação direta com uma porcentagem inibitória de 81% e 64% na concentração de 1 e 2,5 mg/mL, respectivamente. Adicionalmente, todas as frações foram analisadas para radicais livres usando ensaios de DPPH, óxido nítrico, peroxidação lipídica e ânion superóxido. A fração CaFE apresentou atividade antioxidante máxima em comparação com outras frações com um IC<sub>50</sub> de 97,01, 172,36, 144 e 264,79 mg/mL, respectivamente (KAUR *et al*, 2016).

#### 4.2.3.5 Ação laxante

Agrawal *et al.* (2012) avaliou a polpa dos frutos secos ao Sol (SD) e não secos ao Sol (NSD) de *Cassia fistula* L. para ação purgativa em ratos e toxicidade em camundongos. As suspensões aquosas de SD e NSD foram administradas oralmente 60 minutos antes do experimento em ratos e SD imediatamente antes do estudo de toxicidade em camundongos. Tanto o SD quanto o NSD na dose de 1,0 g/kg apresentaram aumento no número de defecações e produção fecal durante 4 horas após o tratamento, mas as fezes eram semissólidas com SD e semissólidas e aguadas com NSD. Ambos os ratos tratados com SD e NSD apresentaram aumento no acúmulo no fluido intraluminal intestinal (ILF) e motilidade, mas o acúmulo de ILF foi menos acentuado no grupo SD em comparação com o grupo NSD. O efeito estimulador do SD no acúmulo de ILF e na motilidade intestinal, pode ser devido à sua ação predominante sobre a formação de óxido nítrico como L-NAME (*L-N<sup>G</sup>-nitro arginine methyl ester*), um inibidor de NOS que bloqueou tanto o acúmulo de ILF quanto a motilidade intestinal por si só e em Ratos tratados com SD, enquanto atropina (anticolinérgico), loperamida (inibidor dos receptores  $\mu$  e  $k$ ) e indometacina (PGs bloqueador de síntese) os bloqueou parcialmente. A dose oral de 10 g/kg (10 vezes a dose ótima efetiva) de SD não mostrou qualquer efeito tóxico agudo em camundongos. O resultado confirmou o uso indígena da polpa de frutos secos ao sol de *Cassia fistula* L. para constipação.

Outro estudo teve como objetivo investigar o efeito do xarope de *Cassia fistula* (CFS) na constipação geriátrica. O ensaio clínico foi realizado em 70 pacientes idosos que foram encaminhados à clínica de gastroenterologia do Hospital Rouhani, Babol, no norte do Irã. Os pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos de CFS ou lactulose. Os pacientes foram visitados duas semanas após entrarem no estudo

para avaliar a frequência da defecação, sensação de esvaziamento incompleto após a defecação, manobra manual, consistência de fezes e também a qualidade de vida. Os resultados demonstraram que a frequência de defecação por semana variou de  $1,82 \pm 1,16$  a  $8,36 \pm 3,44$  no grupo CFS, após 2 semanas de intervenção, o que foi significativamente maior que a lactulose que mudou de  $2,16 \pm 1,46$  para  $5,66 \pm 2,96$  (valor  $P = 0,023$ , eta parcial quadrado ( $\eta^2$ ) = 0,079, NNT = 4). A qualidade de vida, a porcentagem de esforço, fezes irregulares ou duras, dor durante a defecação e a consistência de fezes foram significativamente melhores no grupo CFS. A sensação de defecação incompleta, obstrução anorretal e a manobra manual não foram significativamente diferentes entre os grupos. Como conclusão, obteve-se que o xarope de *Cassia fistula* L. pode ser mais eficaz do que lactulose na constipação geriátrica (SEPEHR *et al*, 2022).

#### 4.2.3.6 Ação anti-inflamatória

Observou-se que extratos de frutos secos de *Solanum xanthocarpum* apresentaram maior atividade anti-inflamatória do que frutos secos de *Cassia fistula* L. Ambos os extratos mostraram atividade anti-inflamatória máxima em 500 mg/kg dose. Entre as diferentes combinações de dose de ambos os extratos, a combinação 1:1 na dose de 500 mg/kg mostrou porcentagem máxima de inibição de 75%, que foi comparável com o controle positivo, diclofenaco sódico, que apresentou 81% de inibição (ANWIKAR; BHITRE, 2010).

#### 4.2.3.7 Ação no tratamento de pêfigo vulgar (PV)

O extrato do fruto *Cassia fistula* L. tem sido tradicionalmente usado no tratamento de lesões de pêfigo vulgar (PV) no Irã. Desta forma, um estudo avaliou a eficácia do gel de frutos de *Cassia fistula* quanto ao tempo de cicatrização de lesões de PV em um ambiente clínico. A aplicação tópica do gel do fruto *Cassia fistula* pode ser considerado como uma terapia adjuvante eficaz no tratamento da PV (ATARZADEH *et al*, 2018).

#### 4.2.3.8 Ações antimicrobianas e antifúngicas

Um estudo foi conduzido para determinar a composição fitoquímica dos extratos da polpa e semente dos frutos e seu efeito sobre *Candida albicans*, *Candida glabrata* e *Candida tropicalis*, respectivamente. O extrato da polpa do fruto e da semente de *Cassia fistula* L. possuem atividade anticândida. O resultado foi significativamente correlacionado entre as MIC (Determinação da Concentração Mínima Inibitória), citotoxicidade e inibição do ergosterol. Concluiu-se que o extrato bruto é uma fonte promissora de compostos anticândida (IRSHAD *et al*, 2011).

Bhalodia *et al.* (2012) avaliou a atividade antimicrobiana dos extratos da polpa do fruto da *Cassia fistula* L. em algumas estirpes bacterianas e fúngicas. Os extratos hidroalcoólico e clorofórmico da polpa do fruto da *Cassia fistula* foram avaliados quanto ao potencial antimicrobiano. A atividade antimicrobiana foi determinada em ambos os extratos pelo método de difusão em disco de ágar. Os extratos foram eficazes em micro-organismos testados. A atividade antibacteriana e antifúngica dos extratos de *Cassia fistula* foram avaliadas contra dois Gram-positivo, dois Gram-negativo, bactérias humanas patogênicas e três fungos. Os extratos de *Cassia fistula* L. foram considerados ativos para alguns micro-organismos e fungos isolados em comparação com as drogas padrão. Esse estudo justificou o uso tradicional da polpa dos frutos em condições de infecções. No entanto, antes do uso em humanos para esta atividade, deve ser realizado o isolamento do composto puro, o estudo toxicológico e a avaliação da atividade farmacológica posteriormente. Com isto, mais estudos são necessários para avaliar melhor a potencial eficácia destes extratos como agentes antimicrobianos.

O extrato metanólico de *Cassia fistula* L. mostrou atividade antifúngica e antibacteriana. A atividade antimicrobiana do extrato metanólico de compostos bioativos de *Cassia fistula* foi testada e foi avaliada medindo a zona de inibição contra o teste micro-organismos. A zona de inibição foi comparada com diferentes antibióticos padrão. Em comparação com os antibióticos utilizados neste estudo, os extratos de plantas foram muito mais ativos contra o teste em cepas bacterianas (KADHIM; MOHAMMED; HAMEED, 2016).

As propriedades antibacterianas e antioxidantes *in vitro* do extrato metanólico (50%) de frutos de *Cassia fistula* L. foram investigadas. Neste estudo, a atividade antibacteriana de *Cassia fistula* contra diferentes bactérias Gram-positivas e Gram-

negativas foi testada pelo método de difusão em disco. A *Cassia fistula* mostrou-se eficaz contra bactérias Gram positivas e bactérias Gram negativas e o valor MIC (Concentração Mínima Inibitória) foi medido. Esses resultados são importantes, pois esta planta é utilizada para fins medicinais e ornamentais (GUPTA; KUMAR; AGRAWAL, 2010).

A detecção de quórum (“densidade microbiana”) nas quatro frações parcialmente purificadas do extrato de acetato de etila dos frutos de *Cassia fistula* L. foi conduzida em um estudo. Das quatro frações, apenas uma fração reduziu a atividade AHL (acil-homoserinas lactonas). A análise quantitativa da formação de biofilme mostrou redução de 77% e 62,4% pela fração do extrato (1 mg/mL) e pela reína (0,15 mg/mL), respectivamente. A microscopia confocal a laser (CLMS) e microscopia de varredura eletrônica (MEV) confirmou a redução da formação de biofilme de *Pseudomonas aeruginosa* ao tratamento com fração e reína. Além disso, o estudo *in vivo* mostrou que a fração e a reína (padrão) melhoraram significativamente a sobrevivência de *Caenorhabditis elegans* suprimindo a potência de fatores de virulência de *Pseudomonas aeruginosa*. Essas descobertas sugerem que há fitoquímicos potentes na fração, incluindo a reína, os quais podem servir como novos fitoterápicos no controle de infecções emergentes de patógenos bacterianos resistentes a antibióticos, como a *Pseudomonas aeruginosa* (PEERZADA; KANHED; DESAI, 2022).

Kumar *et al.* (2006), demonstrou que os extratos brutos de *Dorema ammoniacum*, *Sphaeranthus indicus*, *Dracaena cinnabari*, *Mallotus philippinensis*, *Jatropha gossypifolia*, *Aristolochia indica*, *Lantana camara*, *Nardostachys jatamansi*, *Randia dumetorum* e *Cassia fistula* exibem significativa atividade antimicrobiana e propriedades que suportam o uso folclórico no tratamento de algumas doenças como agente antimicrobiano de amplo espectro.

#### 4.2.3.9 Ação no tratamento de anemia falciforme

A *Cassia fistula* L. é utilizada como medicamento tradicional no tratamento da anemia falciforme. O objetivo de um estudo foi avaliar o impacto do extrato aquoso dos frutos de *Cassia fistula* nas hemácias em células com anemia falciforme. O extrato aquoso do fruto de *Cassia fistula* foi obtido pelo método de destilação a vácuo, utilizando diferentes diluições de 1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:50, 1:100, 1:200. As hemácias

de indivíduos com traço de hemoglobina S (HbS) foram lavadas e tratadas com diferentes diluições. Após 24 horas de incubação, avaliou-se pelo teste de falcização (teste de metabissulfito de sódio). As células falciformes foram observadas em 20% dos indivíduos com a diluição de 1:50 e 70% dos indivíduos com a diluição de 1:100. Sugere-se com este estudo que a *Cassia fistula* pode proteger as hemácias contra falcização, em condições de hipóxia, nos indivíduos com defeito no gene HbS (HEIDARI *et al*, 2015).

#### 4.2.3.10 Ação no tratamento de fadiga

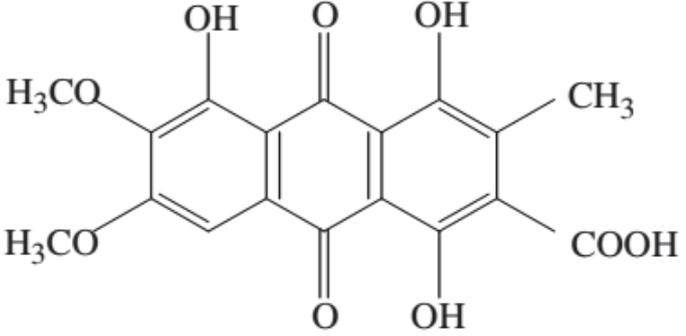
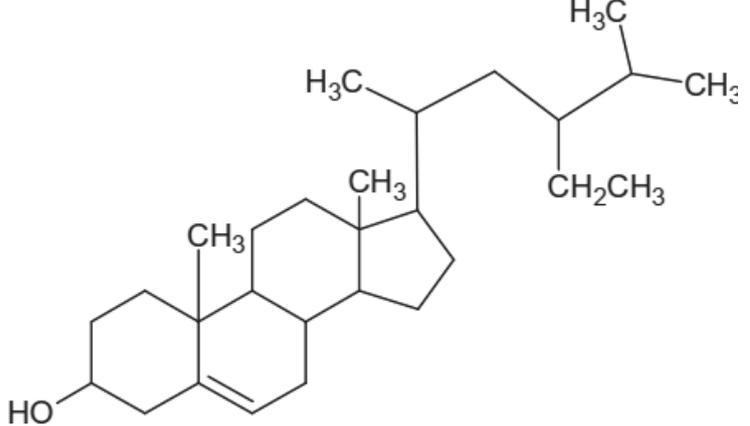
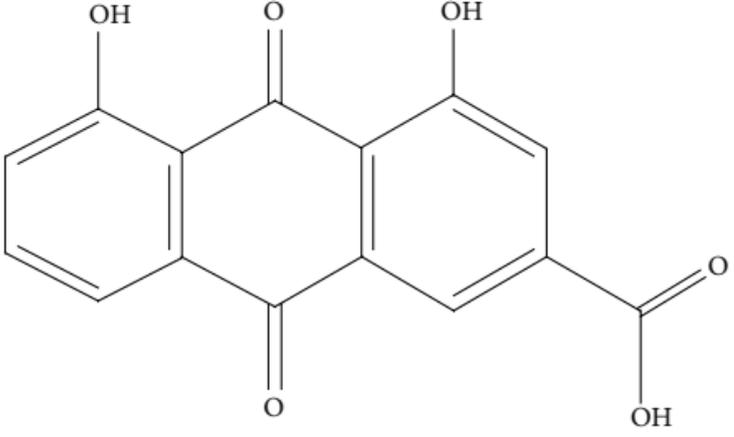
Como oxidantes estão envolvidos na patogênese da síndrome da fadiga crônica, um estudo foi feito para avaliar o efeito do extrato etanólico da polpa do fruto de *Cassia fistula* L. (EECF) em natação forçada induzida em síndrome da fadiga crônica (SFC). O tratamento com o EECF resultou em redução significativa na duração da imobilidade, redução da ansiedade e aumento da atividade locomotora. O nível de malonaldeído também foi reduzido e o nível de catalase foi aumentado no grupo tratado com o extrato e o grupo padrão em comparação com o grupo de controle de estresse. O estudo indica que o EECF tem efeito protetor contra a SFC induzida experimentalmente (SARMA; BORAH; DAS, 2015).

#### 4.2.4 Compostos fitoquímicos da *Cassia fistula* L.

Entre as 61 publicações selecionadas para inclusão nesta revisão, 14 foram selecionadas por tratar de compostos fitoquímicos das folhas e frutos de *Cassia fistula* L. Na sequência, no QUADRO 6 encontram-se uma breve descrição dos dados selecionados, os quais foram subdivididos por uma substância ou grupo fitoquímico.

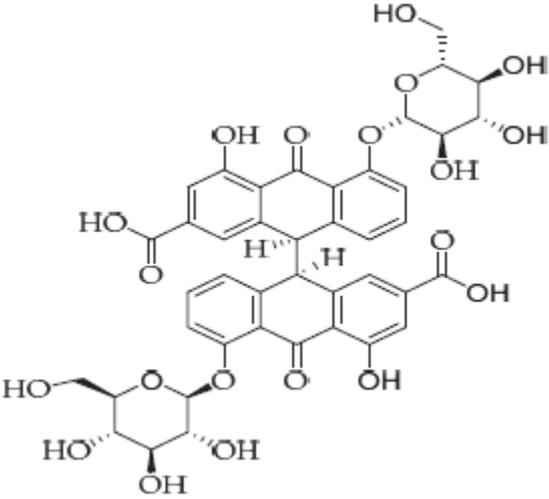
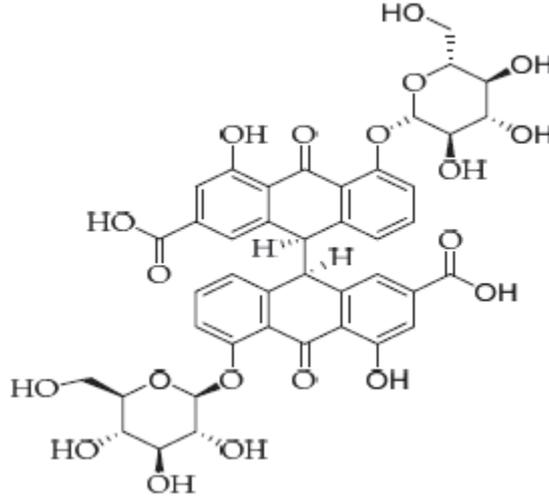
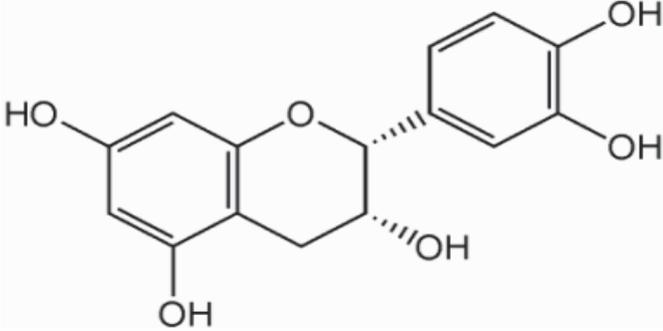
QUADRO 6 - Compostos fitoquímicos da *Cassia fistula* L.

(continua)

Composto fitoquímico	Parte da planta	Estrutura química
Ácido fistulínico	Frutos e Flores	
Beta-sitosterol	Folhas	
Reína	Frutos e sementes	

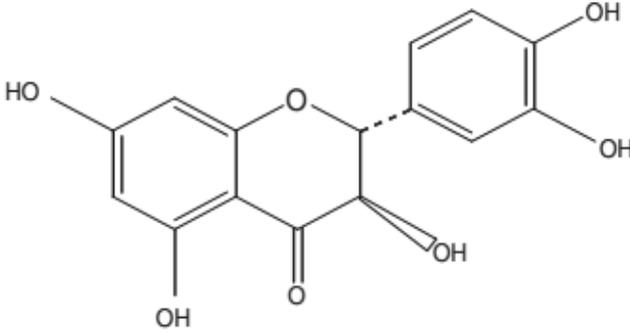
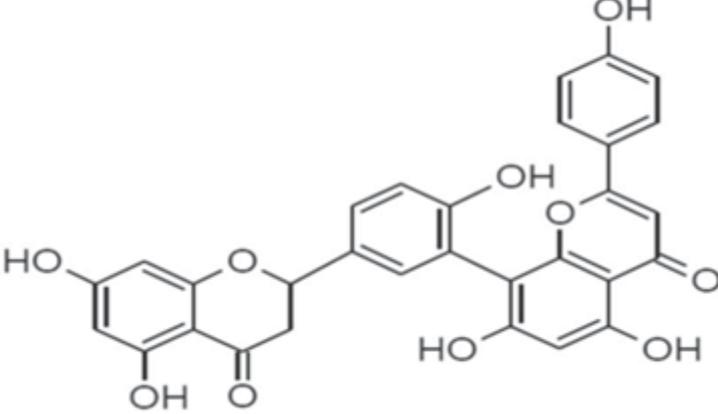
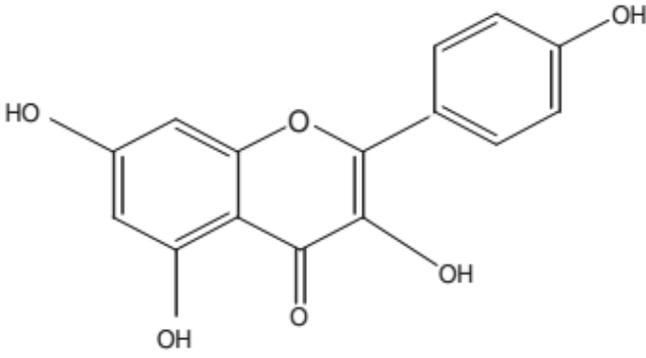
QUADRO 6 - Compostos fitoquímicos da *Cassia fistula* L.

(continuação)

Composto fitoquímico	Parte da planta	Estrutura química
Senosídeo A	Frutos e folhas	
Senosídeo B	Frutos e folhas	
Epicatequina	Folhas e Frutos	

QUADRO 6 - Compostos fitoquímicos da *Cassia fistula* L.

(conclusão)

Composto fitoquímico	Parte da planta	Estrutura química
Catequina	Frutos	 <p>The structure shows a flavan-3-ol core. It consists of a central pyrogallane ring system. One of the phenolic rings is substituted with a hydroxyl group at the 2-position. The other phenolic ring is substituted with hydroxyl groups at the 2 and 4 positions. A hydroxyl group is also attached to the C-3 position of the pyrogallane ring.</p>
Amentoflavona	Folhas	 <p>The structure is a complex flavonoid. It features a central flavone core with multiple hydroxyl groups. It has a 3,4-dihydroxyphenyl group at the 7-position, a 4-hydroxyphenyl group at the 8-position, and a 3,4,5-trihydroxyphenyl group at the 6-position. The C-2 position is substituted with a 4-hydroxyphenyl group.</p>
Kaempferol	Frutos	 <p>The structure is a flavone with a hydroxyl group at the 3-position and a 4-hydroxyphenyl group at the 7-position. The A-ring has hydroxyl groups at the 5 and 7 positions.</p>

FONTE: BAHORUN (2005); BHAKTA (2014); CHEWCHINDA (2013); TAN (2018); NAGORE (2010); SRIVIDHYA (2017)

#### 4.2.4.1 Ácido fistulínico

O ácido fistulínico é um dos constituintes fitoquímicos da *Cassia fistula* L. isolado dos frutos e flores. Em um estudo, realizou-se o isolamento do ácido fistulínico a partir de extrato metanólico de flores e frutos de *Cassia fistula* L. O composto isolado foi submetido a estudos espectrais de UV para determinar sua transparência e os estudos espectrais confirmaram a estrutura e pureza do ácido fistulínico isolado (SRINIVASAN; AROKIARAJ; VIJAYARAJAN, 2011).

#### 4.2.4.2 Fistulina

Um novo inibidor de protease denominado “fistulina” foi isolado das folhas de *Cassia fistula* L. O inibidor possuía atividade antibacteriana e o estudo foi suficiente para confirmar o tradicional uso medicinal das folhas de *Cassia fistula* L.

A atividade antibacteriana da fistulina foi avaliada contra alguns organismos patogênicos como *B. subtilis*, *S. aureus*, *E.coli*, *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa*. O composto fitoquímico isolado e purificado foi tão eficiente quanto o padrão de referência, o sulfato de estreptomicina. A fistulina mostrou atividade significativa contra *S. aureus*, *E. coli*, *B. subtilis* e *K. pneumonia*. A atividade mais alta foi mostrada contra *S. aureus* e *B. subtilis* e a menor atividade foi contra *P. aeruginosa* tanto pela fistulina parcialmente purificada quanto pela fistulina purificada (ARULPANDI; SANGEETHA, 2012).

#### 4.2.4.3 Beta-sitosterol

Um estudo realizado com o extrato metanólico das folhas de *Cassia fistula*, isolou o composto  $\beta$ -sitosterol. Isto foi demonstrado por meio de evidências experimentais (UV, IR, NMR, MASSA, análise elemental, ponto de fusão e ponto de fusão misto) que provaram conclusivamente a identidade do composto isolado das folhas de *Cassia fistula* como  $\beta$ -sitosterol (BHAKTA *et al*, 2014).

#### 4.2.4.4 Reína

A Reína é a principal antraquinona encontrada na *Cassia fistula* L., que é tradicionalmente usada como um componente importante na medicina à base de plantas. Um estudo desenvolveu um método, que foi considerado útil para a quantificação do marcador bioativo Reína. Este estudo quantificou a reína de diversas amostras de frutos de *Cassia fistula* L. e também de formulações laxantes contendo fruto de *Cassia fistula* adquirida no mercado. Os resultados obtidos demonstraram que o método pode ser usado como uma ferramenta de controle de qualidade na rotina para a avaliação de produtos botânicos (SHAILAJAN; YERAGI; TIWARI, 2013).

O objetivo de outro estudo foi determinar o teor de reína em extratos dos frutos de *Cassia fistula* armazenados em tempo real e em condições aceleradas. Os teores de reína nos extratos foram analisados usando um método validado de HPLC. O conteúdo da Reína em todos os extratos de decocção armazenados permaneceu mais de 95% (95,69–100,66%) da quantidade inicial ( $0,0823 \pm 0,001\%$  p/p). Não houve alteração significativa dos extratos acondicionados em frascos de vidro e em embalagens de papel alumínio (CHEWCHINDA; WUTHI-UDOMLERT; GRITSANAPAN, 2013).

Yingngam *et al.* (2019) sugeriu que a extração assistida por ultrassom é um método alternativo e eficiente para a extração de reína da polpa do fruto da *Cassia fistula*. Para realização do teste foram utilizados frutos secos e maduros de *Cassia fistula*. Considerando os resultados obtidos, as condições otimizadas resultantes podem ser aplicadas como uma ferramenta útil para a produção industrial em larga escala de um extrato vegetal rico em reína.

Uma análise fitoquímica de um estudo mostrou que a polpa do fruto e o extrato da semente de *Cassia fistula* L. apresentam quantidade significativa de compostos fenólicos como flavonoides, reína, antraquinona e taninos. Adicionalmente, o resultado da cromatografia de camada delgada (CCD) também mostrou bandas de cor rosa obtidas em Rf 0,38 em ambos os extratos (dos frutos e sementes), indicando a presença de reína (IRSHAD *et al.*, 2011).

Um trabalho levantou a hipótese de investigar o potencial da fração de *Cassia fistula* rica em reína e a reína isolada pura como um agente eficaz para combater o “quorum sensing” (QS) da *Pseudomonas aeruginosa*. Os resultados gerais do estudo sugeriram que os metabólitos secundários ativos purificados dos frutos da *Cassia*

*fistula* L. e sua antraquinona reína diminuem substancialmente o QS da *P. aeruginosa* (PEERZADA; KANHED; DESAI, 2022).

#### 4.2.4.5 Senosídeos

As variações sazonais e de estágio de amadurecimento do conteúdo de senosídeo em folhas e vagens de duas populações de *Cassia fistula* no México foram estudadas entre novembro de 1986 e outubro de 1987. Para ambas as populações, um aumento do conteúdo de senosídeos nas folhas foi observado em junho, quando novas folhas apareceram, logo após o início da estação chuvosa. O maior conteúdo de senosídeos em vagens foram registrados no meio da maturação dos frutos, quando as vagens estavam cor marrom claro. Houve uma relação entre a idade das árvores e o conteúdo de senosídeos. A população com mais idade continha níveis mais baixos de senosídeos em suas folhas e vagens em relação à outra população com árvores mais jovens. Na última população foram detectados indivíduos que apresentavam, além de um alto conteúdo de senosídeo em folhas e vagens, uma alta produção de biomassa (ASSELEIH; HERNANDEZ; SANCHEZ, 1990).

O conteúdo de senosídeos e reína foi avaliado em um estudo. O objetivo foi avaliar a variação sazonal do conteúdo destes compostos. Com isto verificou-se que o conteúdo de antraquinonas se mantém elevado nas folhas no período de janeiro a abril, enquanto nos frutos neste período tem um conteúdo mais baixo. Os frutos mais novos têm mais alto conteúdo de glicosídeos quando comparados com o mais maduro, e para as folhas ocorre o inverso. No geral, verificou-se que as folhas são uma fonte mais rica destes glicosídeos (DUTTA; BRATATI, 1998).

#### 4.2.4.6 Epicatequina

Nagore *et al.* (2010) realizou uma tentativa de estabelecer e validar um método cromatografia em camada delgada (CCD) simples e preciso para análise de epicatequina (EPC) em diferentes extratos das folhas de *Cassia fistula* L. O método é simples, rápido e adequado para quantificação de EPC em extratos metanólico e aquoso de folhas de *C. fistula* obtidos por maceração e extração de Soxhlet. A EPC pode ser facilmente quantificada na presença de vários outros constituintes das folhas de *C. fistula* sem comprometer a precisão.

Kaur *et al.* (2016) em uma análise de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) detectou a presença de catequina, epicatequina e umbeliferona nos frutos de *Cassia fistula* L., o que pode explicar sua eficácia no combate aos radicais livres.

#### 4.2.4.7 Amentoflavona

Srividhya *et al.* (2017) relatou, pela primeira vez, a presença de Amentoflavona (biflavonoide) nas folhas de *Cassia fistula* L. Este estudo sugeriu fortemente que Amentoflavona presente nos extratos de folhas de *Cassia fistula* L. são promissores na indústria farmacêutica.

#### 4.2.4.8 Polifenóis e flavonoides

Os extratos dos frutos de *Cassia fistula* L., CFE (extrato etanólico de *Cassia fistula*) e CFA (extrato aquoso de *Cassia fistula*) foram analisados para ácidos fenólicos e flavonoides por HPLC. Os cromatogramas dos extratos CFE e CFA exibiram várias moléculas antioxidantes amplamente conhecidas, como ácido gálico, ácido cumárico, ácido elágico, rutina, quercetina, miricetina e kaempferol (ABID *et al.*, 2014).

### 4.3 FITOTERÁPICOS REGISTRADOS

Após a busca no sistema de consultas da ANVISA, verificou-se que ao utilizar o nome da espécie vegetal como princípio ativo, a base de dados forneceu três opções (*Cassia fistula*, *Cassia fistula* L. e Extrato de *Cassia fistula*) e todos os resultados desta busca estão demonstrados na TABELA 1.

TABELA 1 - Número de registros no sistema de consultas da ANVISA

Princípio ativo	Total de Registros	Registros Caduco/cancelado	Registros Válidos
<i>Cassia fistula</i>	11	10	1
<i>Cassia fistula</i> L.	4	2	2
Extrato de <i>Cassia fistula</i>	0	0	0

FONTE: O autor (2022)

Diante destes resultados, foi possível observar que alguns registros contendo a espécie vegetal em questão apresentaram o registro como caduco/cancelado, ou seja, são registros que não são mais válidos. Desta forma, somente os produtos com registros válidos podem ser comercializados.

Ao remover as duplicatas de registros, o número total de registros válidos no Brasil de fitoterápicos contendo *Cassia fistula* L. são 2 (dois) e estes representam duas marcas comerciais.

#### 4.3.1 Especificações dos produtos registrados

Conforme a legislação vigente de fitoterápicos, durante o processo de registro do produto a empresa deve preencher um formulário e indicar a classe terapêutica que o mesmo pertence.

Considerando o número de medicamentos encontrados contendo a *Cassia fistula* L. como insumo farmacêutico ativo vegetal, verificou-se a classe terapêutica que estes produtos foram registrados. O resultado da busca encontra-se no QUADRO 7.

QUADRO 7 - Busca das especificações no sistema de consultas da ANVISA

Medicamento	Insumo farmacêutico ativo vegetal	Categoria regulatória	Classe terapêutica	Data do 1º registro
Fitoterápico 1	<i>Senna alexandrina</i> MILL. <i>Cassia fistula</i> L.	Fitoterápicos	Laxantes	20/06/1996
Fitoterápico 2	<i>Senna alexandrina</i> MILL. <i>Cassia fistula</i> L.	Fitoterápicos	Fitoterápico composto Laxantes	02/02/1996

FONTE: O autor (2022)

Nesta busca dos registros no sítio eletrônico da ANVISA também foi possível verificar quais são os insumos vegetais de cada medicamento, conforme consta no QUADRO 10. Portanto, vale destacar que os dois produtos registrados são compostos por uma associação de espécies vegetais. Desta forma, ambos os produtos contêm *Senna alexandrina* (Nomenclatura popular: Sene) e *Cassia fistula* (Nomenclatura popular: Canafistula).

Além disso, o número de apresentações ativas de cada produto também foi observado. Desta forma, verificou-se que ambos os produtos apresentam registro para as mesmas formas farmacêuticas: cápsula dura e geleia oral.

#### 4.3.2 Avaliação das bulas

Com intuito de extrair um número maior de dados dos produtos, uma busca no bulário eletrônico da ANVISA também foi realizada. Nesta busca foi possível obter dados detalhados de cada medicamento registrado na Agência reguladora do Brasil e estes dados serão base para a comparação com os resultados obtidos na revisão de literatura. O QUADRO 8 contém os dados obtidos nas bulas dos produtos.

QUADRO 8 - Busca no bulário eletrônico da ANVISA

Especificações	Fitoterápico 1	Fitoterápico 2
Nomenclatura botânica	<i>Cassia fistula</i> L.	<i>Cassia fistula</i> L.
Nome popular	Canafístula	Cássia
Parte da planta utilizada	Fruto	Fruto
Composto(s) fitoquímico(s) utilizado como marcador(es)	Ácido trans cinâmico	Senosídeos
Derivado vegetal	Extrato seco	Extrato seco
Concentração	Cápsula dura – 11,700 mg/cápsula Geleia – 23,595 mg em 5 g	Cápsula dura – 19,5 mg/cápsula Geleia – 19,5 mg em 5 g
Indicação terapêutica	Bula do paciente: Tratamento sintomático de intestino preso, das constipações primárias e secundárias e na preparação para exames radiológicos e endoscópicos.  Bula do profissional de saúde: Tratamento sintomático de intestino preso, das constipações primárias e secundárias e na preparação para os exames radiológicos e endoscópicos.	Bula do paciente: Tratamento de curta duração de prisão de ventre ocasional.  Bula do profissional de saúde: Destinado ao tratamento de curta duração de constipação ocasional.

FONTE: O autor (2022)

#### 4.4 COMPARATIVO ENTRE OS DADOS OBTIDOS

Os dados encontrados em literatura convergem em algumas especificações com os produtos comercializados. Entre os itens semelhantes, destacam-se: Parte da planta utilizada (frutos) e; Indicação de uso (laxante), conforme consta no QUADRO 9.

QUADRO 9 - Comparativo entre as indicações de uso dos produtos comercializados com as publicações

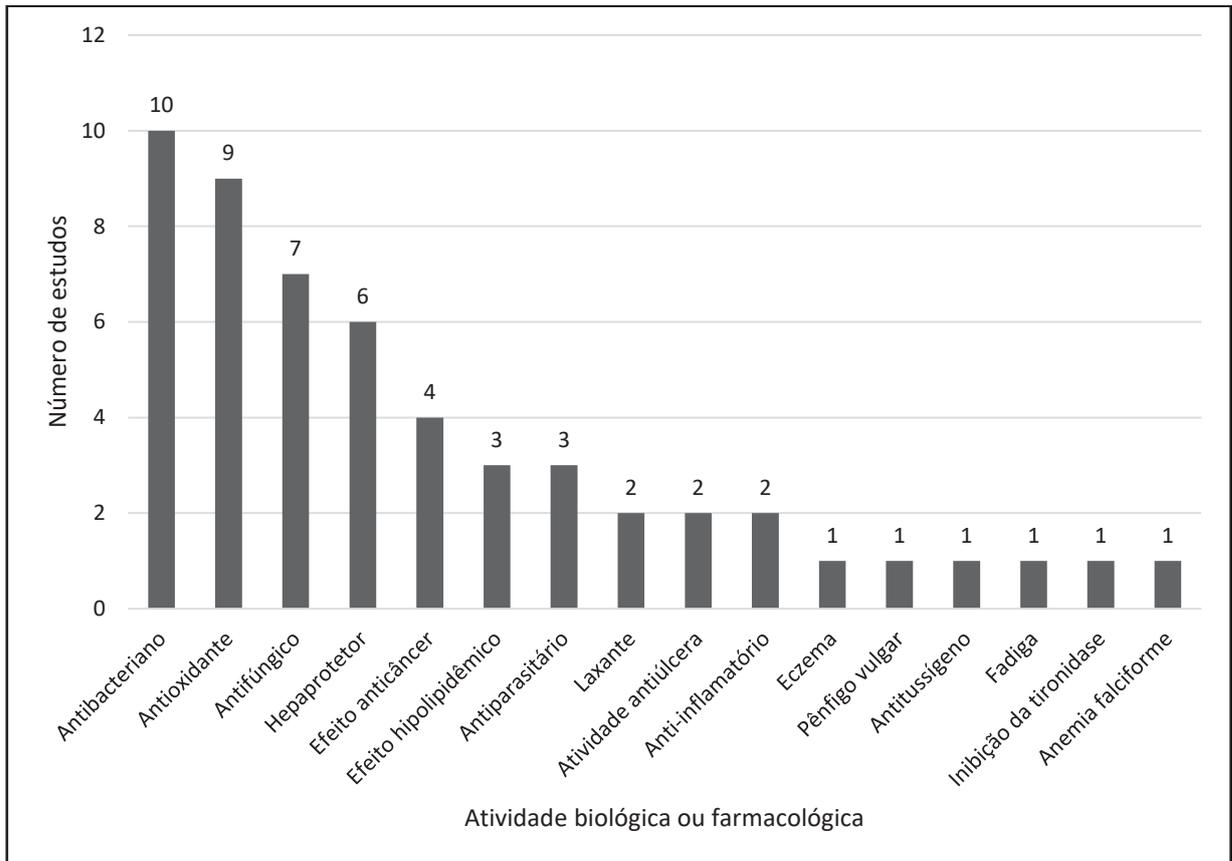
Medicamento	Parte da planta utilizada	Parte mencionada nas publicações	Indicação de uso	Indicação Mencionada nas publicações
Fitoterápico 1	Frutos	Sim	Para constipação	1 estudo clínico 1 estudo não clínico
Fitoterápico 2	Frutos	Sim	Para constipação	1 estudo clínico 1 estudo não clínico

FONTE: O autor (2023)

Quanto a atividade farmacológica da referida espécie, observa-se que há poucos dados clínicos para permitir uma análise comparativa robusta. Os produtos comercializados atualmente, tem a mesma indicação de uso que é para constipação, devido ao efeito laxativo do medicamento. Contudo, salienta-se que os produtos são compostos por uma associação de espécies vegetais, logo a atividade farmacológica é atribuída a esta associação de *Cassia fistula* e *Senna alexandrina*.

Dentre os dados farmacológicos, as atividades mais mencionadas nas publicações foram a ação antibacteriana e a ação antioxidante, conforme consta no GRÁFICO 2. Em relação a ação laxativa, foram encontrados no levantamento um estudo não clínico e um estudo clínico. O estudo realizado em animais, foi conduzido com a administração de uma suspensão aquosa do pó dos frutos de *Cassia fistula* L., enquanto o estudo clínico, foi realizado com um xarope preparado a base de extrato aquoso de *Cassia fistula* L.

GRÁFICO 2 - Número de estudos por ação biológica



FONTE: O autor (2023)

A via de administração do estudo clínico encontrado é idêntica a via utilizada nos fitoterápicos comercializados (via oral). Entretanto, a forma farmacêutica é diferente, pois no Brasil estes produtos são consumidos na forma de cápsulas e geleia, enquanto o estudo conduziu a avaliação da eficácia da *Cassia fistula* L. na forma farmacêutica de xarope.

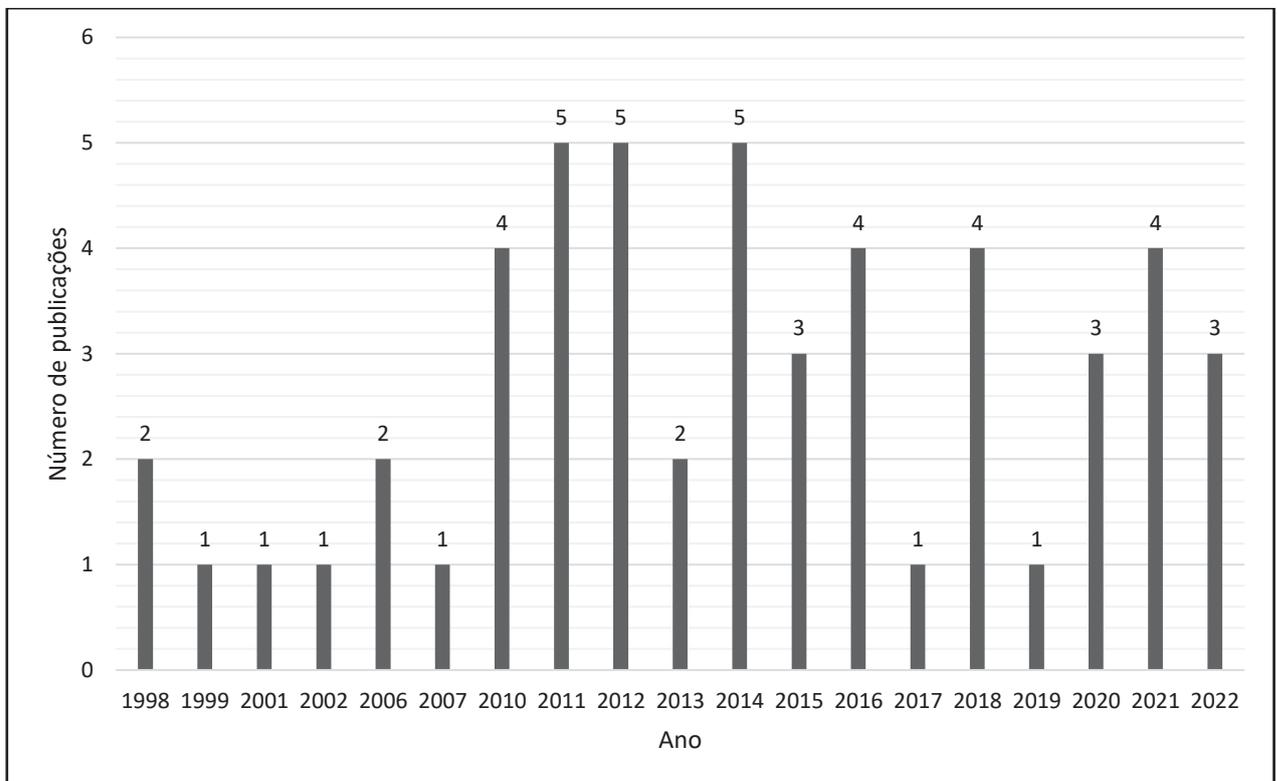
Diante destes estudos encontrados, não foi possível comparar diretamente o efeito laxativo, com a ação proposta nas bulas dos produtos regularizados no Brasil. Isto porque, o primeiro estudo é realizado em animais, portanto, somente pode ser utilizado para a comprovação da segurança de uso do produto. E o segundo estudo conduzido em humanos utilizou uma forma farmacêutica diferente das formas farmacêuticas dos produtos comercializados. Desta forma, com estes dados não é viável estabelecer uma comparabilidade de eficácia da literatura com os medicamentos comercializados.

Quanto a comparabilidade com os produtos comercializados no Brasil, no geral, deve-se destacar também que há um item importante que dificulta a

comparabilidade dos dados encontrados no levantamento bibliográfico com os produtos registrados. Este item refere-se à ausência de detalhes de especificações nos estudos, tais como: relação droga:extrato, solvente extrator, processo de extração e tipo do derivado vegetal (extrato seco, líquido, tintura, etc.).

Vale salientar que houve um aumento de publicações de estudos com a espécie vegetal *Cassia fistula* L. nos últimos anos, tendo um aumento a partir de 2010. Isto pode ser evidenciado durante o levantamento em base de dados e encontra-se no GRÁFICO 3.

GRÁFICO 3 - Publicações selecionadas em bases de dados e ano da publicação em revista científica



FONTE: O autor (2023)

De acordo com o ranking da *Close-up International*, uma das responsáveis por auditar o varejo farmacêutico brasileiro, a associação de "*Cassia fistula* + *Senna alexandrina*" está na quarta (4ª) colocação entre 10 fitoterápicos mais vendidos no Brasil (ABIFISA, 2023). Desta forma, por mais que a *Cassia fistula* L. esteja entre os fitoterápicos mais vendidos no Brasil, presente em dois medicamentos comercializados, não foram encontradas publicações nacionais relacionadas ao uso desta espécie vegetal como fitoterápico. Ademais, nota-se que a maior parte dos

estudos publicados são oriundos da Ásia, região em que esta planta medicinal é amplamente utilizada.

Considerando o levantamento realizado da composição fitoquímica da espécie *Cassia fistula* L., nota-se que existem poucos estudos com o foco em definir marcadores ou metodologias analíticas para quantificar a espécie vegetal em questão. Ao comparar os dados encontrados nas publicações e os dados dos produtos comercializados no Brasil, encontramos o resultado apresentado no QUADRO 10.

QUADRO 10 - Comparativo entre os marcadores dos produtos comercializados com as publicações

Medicamento	Marcador/Grupo de substâncias	Mencionado nas publicações
Fitoterápico 1	Ácido trans-cinâmico	Não
Fitoterápico 2	Senosídeos	Sim

FONTE: O autor (2023)

Apesar do marcador do Fitoterápico 2, ser mencionado na literatura encontrada, a revisão da literatura demonstrou que há marcadores mais específicos que podem ser utilizados para a espécie vegetal *Cassia fistula* L. Assim, para os marcadores, nota-se que no mercado nacional, as indústrias farmacêuticas utilizam substâncias que podem não corresponder com o marcador específico da planta. Com isto, a busca por métodos analíticos com os marcadores encontrados no levantamento, bem como a avaliação da disponibilidade de padrões analíticos deve ser conduzida para validar uma metodologia com um marcador específico.

Entre os marcadores encontrados para a espécie vegetal em questão, pode-se destacar a Reína. A reína é uma antraquinona e este composto fitoquímico foi mencionado em diversos estudos, tendo ainda publicações de metodologias analíticas desenvolvidas e validadas para quantificar este marcador nos frutos de *Cassia fistula* L.

Diante deste cenário, a reína mesmo sendo uma substância conhecida e com metodologia desenvolvida e publicada, esta ainda não é utilizada no Brasil como marcador de controle de qualidade da *Cassia fistula* L.

#### 4.5 EXIGÊNCIAS REGULATÓRIAS

Para um produto composto por uma associação de espécies vegetais, segundo a norma vigente de fitoterápicos, RDC nº 26/2014, a empresa deve realizar o controle de qualidade com um marcador específico da espécie vegetal. Portanto, um fitoterápico em associação deve, sempre que possível, possuir marcadores específicos para cada espécie vegetal, devendo-se fazer o controle qualitativo e quantitativo no produto final (BRASIL, 2014a).

A reína é um composto fitoquímico que teve mais menções em publicações para a espécie vegetal em questão. Entretanto, não corresponde com os marcadores utilizados nos produtos comercializados no Brasil. Considerando o fato exposto, deve-se atentar que para internalizar uma metodologia analítica na rotina de um laboratório de controle de qualidade, de um método que não seja farmacopeico, a indústria deve validar o método analítico utilizado para quantificar o marcador.

A RDC nº 26/2014 orienta que os métodos analíticos não farmacopeicos empregados para análise qualitativa e quantitativa do IFAV e do produto acabado devem ser validados segundo parâmetros preconizados pela RDC nº 166/2017. A etapa de validação de metodologia analítica é de grande importância para a garantia da qualidade analítica, fornecendo informações confiáveis e interpretáveis. A validação é exigida para o registro do produto e é também requisito fundamental para a comprovação de produção conforme as Boas Práticas de Fabricação (BPF). A validação tem como objetivo demonstrar que o método é apropriado para a finalidade pretendida, quer seja uma determinação qualitativa, semiquantitativa e/ou quantitativa de fármacos e outras substâncias em produtos farmacêuticos (BRASIL, 2014b).

Na validação de métodos analíticos, de acordo com a RDC nº 166/2017, deve ser utilizada Substância Química de Referência Farmacopeica (SQF) oficializada pela Farmacopeia Brasileira, preferencialmente, ou por outros compêndios oficialmente reconhecidos pela ANVISA. Admite-se o uso de Substância Química de Referência Caracterizada (SQC), mediante a apresentação de relatório de caracterização conclusivo para o lote em estudo, incluindo as razões técnicas para escolha dos ensaios utilizados e os dados brutos pertinentes.

Diante deste cenário, para definir um marcador padrão da espécie vegetal, deve-se verificar a viabilidade do uso da substância mencionada nas publicações – a

Reína, para que seja validado um método analítico conforme preconiza as normas vigentes e critérios de Boas Práticas de Fabricação (BPF).

Ademais, de acordo com as normas vigentes brasileiras, o marcador deve ser classificado como ativo ou analítico. Diante dos dados encontrados, nota-se que há necessidade de mais estudos para realizar a correlação do marcador com a ação farmacológica da espécie *Cassia fistula* L.

Quanto a segurança e eficácia de produtos compostos com a espécie vegetal em questão, inicialmente foi mencionado que não é viável submeter um processo de registro por meio do registro simplificado. Deste modo, a empresa que pretende comercializar produtos com a *Cassia fistula* L., deverá apresentar evidências clínicas ou comprovar por meio da tradicionalidade de uso do derivado vegetal.

No levantamento realizado e apresentados nos resultados, poucas evidências clínicas foram encontradas, pois apenas um estudo clínico para atividade laxante foi selecionado e com um número amostral pequeno e restrição do público-alvo (idosos). Com isto, entende-se que, a tradicionalidade de uso pode ser considerada uma via de comprovação de eficácia, principalmente, considerando o amplo uso desta planta medicinal no mundo. Entretanto, ao utilizar a via de tradicionalidade de uso, caso seja viável a comprovação atendendo aos critérios da RDC nº 26/2014, o fitoterápico será classificado como Produto Tradicional Fitoterápico (PTF), diferente dos produtos comercializados no mercado nacional, que são Medicamentos Fitoterápicos (MF).

Caso haja interesse em comercializar o produto a base de *Cassia fistula* L. como medicamento fitoterápico conforme os produtos atualmente comercializados, deve-se ponderar a necessidade de realização de estudos não clínicos e clínicos.

De acordo com a Resolução RDC nº 26/2014, a diferenciação entre a comprovação de segurança e eficácia das categorias de registro de fitoterápico, medicamento e produto tradicional encontra-se detalhada no QUADRO 11.

QUADRO 11 - Diferenciação entre as categorias de registro de fitoterápicos

	<b>MEDICAMENTO FITOTERÁPICO</b>	<b>PRODUTO TRADICIONAL FITOTERÁPICO</b>
Comprovação de Segurança e Eficácia	Por meio de evidências clínicas.	Por meio da tradicionalidade de uso.
Tempo de uso do produto	Não aplicável.	30 anos de uso do insumo ativo (extratos, tinturas, etc.).
Documentação necessária para comprovação	Ensaio não clínicos – de acordo com o Guia nº 22/2019 (BRASIL, 2019a) da ANVISA, o qual orienta quais estudos devem ser conduzidos conforme o fitoterápico.  Ensaio clínicos - conforme Resolução RDC nº 09/2015 (BRASIL, 2015a); Estudos clínicos - Fase I, II e III.	3 literaturas reconhecidas pela ANVISA, descritas na Resolução RDC nº 26/2014, que descrevam: o insumo vegetal, a alegação de uso, a concentração e a posologia.

FONTE: O autor (2023)

Os estudos não clínicos são aqueles realizados antes de começar os testes em seres humanos, onde os pesquisadores realizam testes em células e em animais. Para fitoterápicos, os testes devem seguir o Guia nº 22/2019 da ANVISA, o qual orienta quais estudos devem ser conduzidos conforme o produto. Os testes constam no QUADRO 12.

QUADRO 12 - Testes de toxicologia não clínica de fitoterápicos

<b>Tipos de produto</b>	<b>Testes recomendados</b>	<b>Testes adicionais que poderão ser recomendados de acordo com os dados da literatura<sup>1</sup></b>
Produto tradicional fitoterápico	Genotoxicidade e Toxicidade reprodutiva	Carcinogenicidade
Medicamento fitoterápico	Toxicidade aguda, doses repetidas, tolerância local, genotoxicidade e toxicidade reprodutiva	Carcinogenicidade e segurança farmacológica (Sistema cardiovascular, respiratório e nervoso central)

FONTE: ANVISA (2019)

LEGENDA: <sup>1</sup> Caso existam motivos para se esperar um risco específico.

Para os estudos clínicos, o tempo e investimento são maiores visto que o objetivo é testar a segurança e a eficácia deste novo medicamento em seres humanos, para isto são necessários estudos nas fases I, II, III e IV, conforme consta no QUADRO 13.

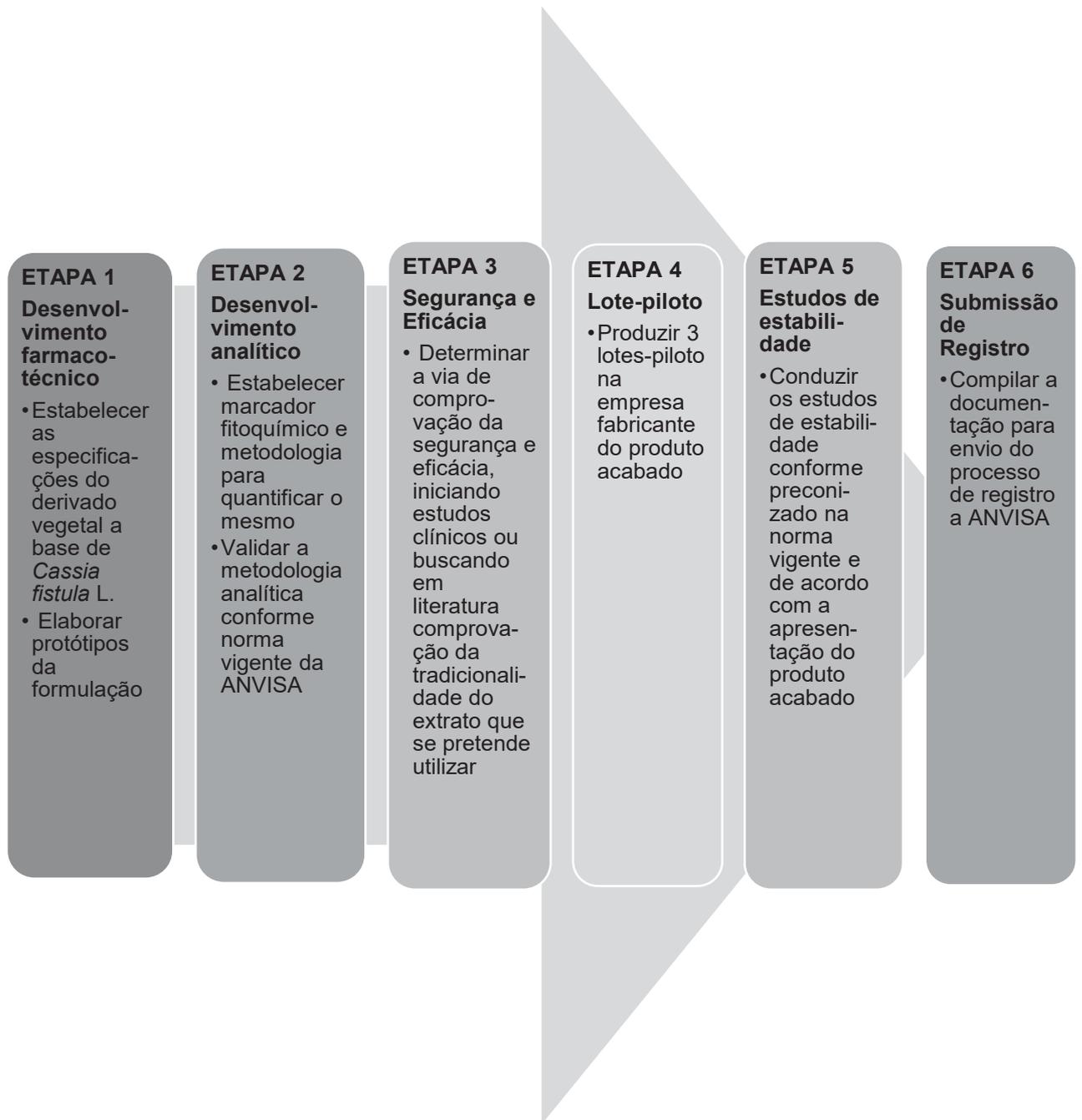
QUADRO 13 - Fase Clínica de desenvolvimento de um novo medicamento

<b>Fases</b>	<b>Número de participantes de pesquisa</b>	<b>Tempo de duração</b>	<b>Objetivos</b>
I	Pequenos grupos de participantes de pesquisa (20-100)	Vários meses	Segurança, avaliação preliminar.
II	Número limitado de participantes de pesquisa	Vários meses até 2 anos	Eficácia, definição da dose eficaz. Em paralelo, a segurança.
III	Grandes e variados grupos de participantes de pesquisa	1 a 4 anos	Segurança, eficácia comparativa, risco/benefício. Aumenta-se o número de pacientes. Tem a intenção de registrar o novo medicamento.
IV	Milhares de participantes de pesquisa	Vários anos	Farmacovigilância. Promover experiência com o produto, avaliar novas indicações para os mesmos.

FONTE: ANVISA (2023)

A empresa que tenha interesse em conduzir os ensaios clínicos, deve seguir a Resolução RDC nº 09/2015, a qual tem o objetivo de definir os procedimentos e requisitos para realização de ensaios clínicos com medicamentos, incluindo a submissão do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) a ser aprovado pela ANVISA. Assim, os estudos clínicos previamente devem ser anuídos pela ANVISA.

Expostos os dados, para desenvolver um fitoterápico que contenha em sua formulação a espécie vegetal *Cassia fistula* L., algumas premissas devem ser estabelecidas no desenvolvimento do produto até a submissão do registro, conforme consta na FIGURA 5.

FIGURA 5 - Etapas para regularização de um produto a base de *Cassia fistula* L.

FONTE: O autor (2023)

## 5 CONCLUSÃO

Os fitoterápicos no Brasil devem atender diversas normas específicas para produtos industrializados a base de plantas medicinais e também estes produtos são classificados como medicamentos, portanto, atendem aos critérios estabelecidos para esta categoria.

A *Cassia fistula* L. é amplamente utilizada no mundo, principalmente na Ásia, de onde vem o maior número de publicações relacionadas a esta espécie vegetal. Na busca realizada sobre as ações farmacológicas e compostos fitoquímicos, não foram encontradas publicações nacionais relacionadas a este tema.

No Brasil, há dois produtos regularizados que contêm a espécie vegetal *Cassia fistula* L. Ambos os produtos, estão classificados como medicamentos fitoterápicos e são compostos por uma associação de espécies vegetais e ainda utilizam o extrato dos frutos no produto e são encontrados em duas formas farmacêuticas (geleia e cápsula dura).

Os resultados apontaram que os dados encontrados em literatura apresentam poucas semelhanças com os dados dos produtos comercializados. Considerando os dados encontrados em literatura sobre o perfil fitoquímico da espécie vegetal *Cassia fistula* L., entende-se que os produtos comercializados utilizam um marcador para o controle de qualidade que pode não ser o marcador específico.

Em relação a classificação de marcadores, os dados encontrados não são suficientes para correlacionar os marcadores com a atividade terapêutica da espécie vegetal. A reína é um marcador com potencial, pois é uma antraquinona que pode estar correlacionada com a atividade terapêutica, contudo, ainda há poucos dados para que seja ratificada esta informação.

No geral, à falta de padronização, por meio de uma monografia farmacopeia, permite a diversidade de especificações na quantificação do insumo farmacêutico vegetal. Desta forma, pode-se observar marcadores distintos nos produtos comercializados no Brasil e não foi possível comparar a especificação do derivado vegetal utilizado na composição dos produtos, com os dados encontrados no levantamento bibliográfico.

Quanto a indicação de uso dos produtos comercializados no Brasil ao comparar com os dados do levantamento, verificou-se também uma limitação. Primeiro, porque poucos estudos clínicos com a espécie vegetal *Cassia fistula* L.

foram encontrados e ainda, os dois estudos encontrados não permitem que as comparações sejam feitas na integralidade, pois há falta de dados do produto e nos estudos que impedem a comparação exigida na legislação.

Considerando os dados e a análise comparativa realizada, conclui-se que a falta de padronização de uma espécie vegetal, seja por não estar presente em uma monografia farmacopeica, ou por não estar presente em uma monografia de segurança e eficácia da ANVISA ou Agência Europeia (EMA), gera um impacto para o mercado, uma vez que os estudos com a espécie vegetal *Cassia fistula* L. são escassos e não permitam uma correlação assertiva conforme exigido pela ANVISA. Diante deste cenário, nota-se que a padronização pode auxiliar e permite a introdução de produto mais seguros, eficazes e de boa qualidade no mercado.

A presente análise comparativa mostra a insuficiência de dados da espécie vegetal *Cassia fistula* L. para demonstrar a segurança e eficácia. Assim, poucos estudos clínicos e não clínicos foram encontrados para atestar a eficácia do fitoterápico como laxante, conforme o produto é comercializado no Brasil. Diante deste cenário, entende-se que a forma de comprovar o uso seguro e eficaz deste produto pode ser por meio da tradicionalidade de uso, conforme previsto na norma vigente de registro de fitoterápicos, enquadrando o produto como produto tradicional fitoterápico.

Em suma, estes resultados demonstram que para registrar um fitoterápico atualmente com a espécie vegetal *Cassia fistula* L. deve-se atender diversas exigências regulatórias. Nota-se que a legislação brasileira tem muitos requisitos, e com isto estes produtos são alvo de extensa regulamentação e se igualam nas exigências com os medicamentos sintéticos, sendo necessário uma avaliação criteriosa desde o insumo farmacêutico ativo vegetal, analisando com cautela o marcador, até o produto acabado, comprovando a segurança e eficácia.

## REFERÊNCIAS

- AABIDEEN, Z. U. *et al.* *Cassia fistula* Leaves; UHPLC-QTOF-MS/MS Based Metabolite Profiling and Molecular Docking Insights to Explore Bioactives Role towards Inhibition of Pancreatic Lipase. **Plants**, v. 10, n. 7, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8309037/pdf/plants-10-01334.pdf>. Acesso em: 10 jun. 2022.
- ABDELSALAM, N. R. *et al.* Endorsement and phylogenetic analysis of some Fabaceae plants based on DNA barcoding. **Molecular Biology Reports**, v. 49, n. 6, p. 5645-5657, Jun2022. DOI. 10.1007/s11033-022-07574-z. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9262781/pdf/11033\\_2022\\_Article\\_7574.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9262781/pdf/11033_2022_Article_7574.pdf). Acesso em: 24 ago. 2022.
- ABID R. *et al.* Potential in vitro antioxidant and protective effect of *Cassia fistula* linn. fruit extracts against induced oxidative damage in human erythrocytes. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 6, n. 9, p. 497-505, 2014. Disponível em: [https://journals.innovareacademics.in/index.php/ijpps/article/view/2572/pdf\\_220](https://journals.innovareacademics.in/index.php/ijpps/article/view/2572/pdf_220). Acesso em: 10 jun. 2022.
- ABID, R.; MAHMOOD, R., KUMAR, H. S. S. Hypolipidemic and antioxidant effects of ethanol extract of *Cassia fistula* fruit in hyperlipidemic mice. **Pharmaceutical Biology**, v. 54, n.12, p. 2822-2829, 2016. DOI: 10.1080/13880209.2016.1185445.
- ABID, R.; MAHMOOD, R. 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. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30984576>. Acesso em: 29 jun. 2021.
- ABIFISA. Fitoterápicos mais vendidos no Brasil em valor. Disponível em: <https://abifisa.org.br/fitoterapicos-mais-vendidos-no-brasil-em-valor/>. Acesso em: 10 mai. 2023.
- AGRAWAL, K. *et al.* Studies on laxative effect of extract of dried fruit pulp of *Cassia fistula*. **Journal of Natural Remedies**, v. 12, p.119-128, 2012. Disponível em: <https://www.informaticsjournals.com/index.php/jnr/article/view/265/265>. Acesso em: 10 jun. 2022.
- AMINAH N. S. *et al.* Chemical constituents and their biological activities from Taunggyi (Shan state) medicinal plants. **Heliyon**, v. 7, n. 2, fevereiro 2021. DOI. 10.1016/j.heliyon.2021.e06173.
- ANWIKAR, S.; BHITRE, M. Study of the synergistic anti-inflammatory activity of *Solanum xanthocarpum* Schrad and Wendl and *Cassia fistula* Linn. **International Journal of Ayurveda Research**, v.1, n. 3, julho-setembro 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2996575/pdf/IJAR-1-167.pdf>. Acesso em: 06 jun. 2022.

- ANTONIO, G. D.; TESSER, C. D.; MORETTI-PIRES, R. O. Phytotherapy in primary health care. **Revista de Saúde Pública**, v. 48, n. 3, p. 541–553, 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/pny48FkxdsHPPJ7dcVjCGTM/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 29 jun. 2021.
- ANVISA. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas. Disponível em: <https://consultas.ANVISA.gov.br/#/>. Acesso em: 15 jun. 2021.
- ARULPANDI, I.; SANGEETHA, R. Antibacterial Activity of Fistulin: A Protease Inhibitor Purified from the Leaves of *Cassia fistula*. **ISRN Pharmaceuticals**, 2012. DOI. 10.5402/2012/584073.
- ASSELEIH L. M. C.; HERNANDEZ, O. H; SANCHEZ, J. R. Seasonal variations in the content of sennosides in leaves and pods of two cassia fistula populations **Phytochemistry**, v. 29, n. 10, p. 30953099, 1990. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/003194229080164C>. Acesso em: 20 jun. 2022.
- ATARZADEH, F. *et al.* Topical application of *Cassia fistula* L. fruit gel in management of cutaneous lesions of pemphigus vulgaris: A double-blind, placebo-controlled clinical trial. **Avicenna Journal of Phytomedicine**, v. 8, n. 6, p. 543-551, nov-dez 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6235662/pdf/AJP-8-543.pdf>. Acesso em: 14 jun. 2022.
- BANSAL, Y. *et al.* In vitro Synergistic effect of Cassia fistula leaves extracts with Fluconazole against clinical isolates of Candida albicans. **International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, v. 6, n. 3, p. 201-205, 2014. Disponível em: <http://impactfactor.org/PDF/IJPCR/6/IJPCR,Vol6,Issue3,Article4.pdf> Acesso em: 10 jun. 2022.
- BAHORUN, T. *et al.* Phytochemical constituents of Cassia fistula. **African Journal of Biotechnology**, v. 4, n. 13, p. 1530-1540, 2005. Disponível em: <https://www.ajol.info/index.php/ajb/article/view/71772>. Acesso em: 11 fev. 2023.
- BHAKTA, T. *et al.* Studies on Antitussive Activity of Cassia fistula (Leguminosae) Leaf Extract. **Pharmaceutical Biology**, v. 36, n. 2, p. 140–143, 1998. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1076/phbi.36.2.140.4598>. Acesso em: 05 jun. 2022.
- BHAKTA, T. *et al.* Evaluation of hepatoprotective activity of Cassia fistula leaf extract. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 66, p. 277–282, 1999. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874198002207?via%3Dihub> Acesso em: 10 jun. 2022.
- BHAKTA, T. *et al.* Hepatoprotective activity of Cassia fistula leaf extract. **Phytomedicine**, v. 8, n. 3, p. 220-224, 2001. DOI.10.1078/0944-7113-00029.

BHAKTA T., *et al.* Pharmacognostic Investigation, Acute Toxicity Studies and Isolation of Steroidal Compound from the Leaves of *Cassia fistula* Linn. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**, v.25, n. 1, p. 210-214, março-abril 2014. Disponível em: <https://globalresearchonline.net/journalcontents/v25-1/36.pdf>. Acesso em: 10 jun. 2022.

BHALODIA, N. R; SHUKLA, V. J. Antibacterial and antifungal activities from leaf extracts of *Cassia fistula* L.: An ethnomedicinal plant. **Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research**, v. 2, n. 2, p. 104-9, abril 2011. DOI. 10.4103/2231-4040.82956.

BHALODIA, N. R. *et al.* In vitro antibacterial and antifungal activities of *Cassia fistula* Linn. fruit pulp extracts. **AYU**, v. 33, n. 1, p.123-129, janeiro 2012. DOI. 10.4103/0974-8520.100329. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3456850/pdf/Ayu-33-123.pdf>. Acesso em: 10 jul. 2021.

BHALODIA, N. R. *et al.* In vitro antioxidant activity of hydro alcoholic extract from the fruit pulp of *Cassia fistula* Linn. **AYU**, v. 34, n. 2, abril-junho 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3821253/pdf/AYU-34-209.pdf>. Acesso em: 14 jun. 2022.

BRAGA, J. C. B.; SILVA, L. R. da. Consumo de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil: perfil de consumidores e sua relação com a pandemia de COVID-19. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v.4, n.1, p.3831-3839, janeiro-fevereiro 2021. DOI. 10.34119/bjhrv4n1-303

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 71 de 8 de setembro de 2009. Estabelece as regras para a rotulagem de medicamentos. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, p. 75, 2009a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 47 de 22 de dezembro de 2009. Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, p. 31, 2009b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 26 de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, p. 1–34, 2014a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução normativa nº 4, de 18 de junho de 2014 - Guia de orientação para registro de Medicamento Fitoterápico e registro e notificação de Produto Tradicional Fitoterápico. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. p. 1–123, 2014b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução normativa nº 02, de 13 maio de 2014. Publica a “Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado” e a “Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado”. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, p. 1–34, 2014c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 09 de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, p. 69, 2015a.

BRASIL. Presidência da República. LEI Nº 13.123, DE 20 DE MAIO DE 2015. Dispõe sobre o acesso ao patrimônio genético, sobre a proteção e o acesso ao conhecimento tradicional associado e sobre a repartição de benefícios para conservação e uso sustentável da biodiversidade. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, 2015b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 105 de 31 de agosto de 2016. Altera a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 26, de 13 de maio de 2014, que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, p. 47, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 166 de 24 de julho de 2017. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, p. 87, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 235 de 20 de junho de 2018. Dispõe sobre alterações e inclusões de controle de qualidade no registro e pós-registro de medicamentos dinâmicos, fitoterápicos, específicos e produtos biológicos. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, p. 35, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia nº 22, versão 1. Estudos Não Clínicos Necessários ao Desenvolvimento de Medicamentos Fitoterápicos e Produtos Tradicionais Fitoterápicos. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, 2019a. Disponível em: <http://antigo.ANVISA.gov.br/documents/10181/2977552/Guia+22+.pdf/8bec9e94-a3e2-4bb9-9e50-0f79cc876a8c>. Acesso em: 10 mai. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 318 de 6 de novembro de 2019. Estabelece os critérios para a realização de Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos, e dá outras providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, p. 97-101, 2019b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução normativa nº 71, de 01 setembro de 2020. Dispõe sobre a inclusão de declaração sobre nova fórmula na rotulagem de medicamentos notificados de baixo risco, produtos tradicionais fitoterápicos e produtos de cannabis quando da alteração de sua composição. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, p. 75, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 463, de 27 de janeiro de 2021. Dispõe sobre a aprovação do Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, 2ª edição. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, p. 76-77, 2021a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 511, de 27 de maio de 2021. Dispõe sobre a admissibilidade de códigos farmacêuticos estrangeiros. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, p. 2, 2021b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 658, de 30 de março de 2022. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, p. 320-330, 2022a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução normativa nº 130, de 30 de março de 2022. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Fitoterápicos. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, p. 358-359, 2022b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 708, de 01 de julho de 2022. Dispõe sobre as mudanças pós-registro de medicamentos fitoterápicos e de produtos tradicionais fitoterápicos. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, p. 171-176, 2022c.

CARVALHO, A. C. B. *et al.* Regulation of herbal medicines in Brazil: advances and perspectives. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 47, n. 3, julho-setembro 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjps/a/C4NXY5ZQ4zZZd4wsFSCbCbB/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 29 jun. 2021.

CARVALHO, A. C. B, *et al.* The Brazilian market of herbal medicinal products and the impacts of the new legislation on traditional medicines. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 212, n. 15, p. 29-35, fevereiro 2018. DOI. 10.1016/j.jep.2017.09.040.

CHEWCHINDA, S.; WUTHI-UDOMLERT, M.; GRITSANAPAN, W. HPLC quantitative analysis of rhein and antidermatophytic activity of *Cassia fistula* pod pulp extracts of various storage conditions. **BioMed Research International**, 2013. DOI. 10.1155/2013/821295.

DAWOOD, D. H. *et al.* Chemical characterization of *Cassia fistula* polysaccharide (CFP) and its potential application as a prebiotic in synbiotic preparation. **RSC Advances**. p.13329-13340, 2021. DOI. 10.1039/d1ra00380a.

DUTTA, A.; BRATATI, D. Seasonal variation in the content of sennosides and rhein in leaves and pods of *Cassia fistula*. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, p. 388-390, 1998. Disponível em: <https://www.ijpsonline.com/articles/seasonal-variation-in-the-content-of-sennosides-and-rhein-in-leaves-and-pods-of-cassia-fistula.pdf>. Acesso em: 24 ago. 2022.

ESMAEILIDOOKI, M. R. *et al.* Comparison Between the Cassia Fistula's Emulsion With Polyethylene Glycol (PEG4000) in the Pediatric Functional Constipation: A Randomized Clinical Trial. **Iranian Red Crescent Medical Journal**, 2016. DOI. 10.5812/ircmj.33998.

FIGUEREDO, C. A. *et al.* A Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos: construção, perspectivas e desafios. **Revista de Saúde Coletiva**, v. 24, p. 381-400, 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/physis/a/fzMtXMF6QwLVHLk8nzxdFdM/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 15 ago. 2021.

GRACE, M. H.; *et al.* Antiplasmodial Activity of the Ethnobotanical Plant *Cassia fistula*. **Natural Product Communications**, v. 7, n. 10, 2012. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1934578X1200701002>. Acesso em: 25 set. 2022.

GUPTA, H.; KUMAR K.; AGRAWAL, R. C. Evaluation of antibacterial and antioxidant activity from fruit extract of *Cassia fistula* L. **Biomedical and Pharmacology Journal.**, v. 3, p. 207-210, 2010. Disponível em: <https://biomedpharmajournal.org/vol3no1/evaluation-of-antibacterial-and-antioxidant-activity-from-fruit-extract-of-cassia-fistula-l/>. Acesso em: 14 jun. 2022.

HARAGUCHI, L. *et al.* Impacto da Capacitação de Profissionais da Rede Pública de Saúde de São Paulo na Prática da Fitoterapia. **Revista brasileira de educação médica**, v. 44, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbem/a/LhQmyY5gvq6rPct9bdfqzMP/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 15 ago. 2021.

HASENCLEVER, L. *et al.* The Brazilian phytotherapics industry: Challenges and opportunities. **Ciência e Saude Coletiva**, v. 22, n. 8, p. 2559-2569, 2017. DOI. 10.1590/1413-81232017228.29422016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/zVj9LSKrBbFwkpRXnpbN3kh/?lang=em>. Acesso em: 20 ago. 2021.

HERNANDEZ, C. L. C.; LEONIDO, F. M. G. Weight-lowering effects of *Caesalpinia pulcherrima*, *Cassia fistula* and *Senna alata* leaf extracts. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 5, n. 3, p. 452-455, fevereiro 2011. Disponível em: <https://academicjournals.org/journal/JMPR/article-full-text-pdf/911EEE525331>. Acesso em: 06 jun. 2022.

HEIDARI, N. *et al.* In Vitro Impact of Treatment With Aqueous Extract of *Cassia Fistula* on Red Blood Cell Sickling in Individuals With Sickle Cell Trait. **Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products**, v.10, n. 4, 2015. Disponível em: <https://brieflands.com/articles/jjnpp-18365.pdf>. Acesso em: 10 jun. 2022.

ILYAS, N. *et al.* Comparison of Cassia fistula leaves and garlic in preventing drug induced liver injury in rats. **Rawal Medical Journal**, v. 45, n. 3, 2020. Disponível em: <https://www.bibliomed.org/mnsfulltext/27/27-1583311795.pdf?1685891990>. Acesso em: 20 ago. 2022.

IRSHAD, S. S. *et al.* Anticandidal activity of Cassia fistula and its effect on ergosterol biosynthesis. **Pharmaceutical Biology**, 49, n. 7, p. 727-33, 2011. DOI. 10.3109/13880209.2010.544318.

KADAM, A. S.; CHAVAN, L. R.; KOTE, J. R. HPTLC fingerprint analysis and antimicrobial activity of leaf extracts of Cassia fistula. **Der Pharmacia Lettre**, v. 8, n. 3, p.100-104, 2016. Disponível em: <https://www.scholarsresearchlibrary.com/articles/hptlc-fingerprint-analysis-and-antimicrobial-activity-of-leaf-extracts-ofcassia-fistula-l.pdf>. Acesso em: 10 jun. 2022.

KALANTARI, H. *et al.* Protective effect of Cassia fistula fruit extract against bromobenzene-induced liver injury in mice. **Human and Experimental Toxicology**, v. 8, n. 30, p.1039-44, 2011. DOI. 10.1177/0960327110386256.

KARTHIKEYAN, S.; GOBIANAND K. Antiulcer activity of ethanol leaf extract of Cassia fistula. **Pharmaceutical Biology**, v. 48, n. 8, p. 869-877, 2010. DOI.10.3109/13880200903302838.

KAUR, S. *et al.* Modulatory effects of Cassia fistula fruits against free radicals and genotoxicity of mutagens. **Food and Chemical Toxicology**, v. 98, p. 220-231, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691516303982>. Acesso em: 10 jul. 2021.

KAUR, S. *et al.* Amelioration of hepatic function, oxidative stress, and histopathologic damages by Cassia fistula L. fraction in thioacetamide-induced liver toxicity. **Environmental Science and Pollution Research**, v.26, p. 29930–29945, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31407268/>. Acesso em: 15 jun. 2022. Resumo.

KAUR, S. *et al.* Antioxidant, antiproliferative and apoptosis-inducing efficacy of fractions from *Cassia fistula* L. Leaves. **Antioxidants**, v. 9, n. 2, 2020. DOI. 10.3390/antiox9020173.

KAUR, S.; PANDIT, K.; CHANDEL, M.; KAUR, S. Antiproliferative and apoptogenic effects of Cassia fistula L. n-hexane fraction against human cervical cancer (HeLa) cells. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 27, p. 32017–32033, 2020. Disponível: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11356-020-08916-9#citeas>. Acesso em: 15 jun. 2022. Resumo.

KHAN, B. *et al.* Whitening efficacy of plant extracts including Hippophae rhamnoides and Cassia fistula extracts on the skin of Asian patients with melasma. **Advances in Dermatology and Allergology**, p. 226-232, 2013. DOI.10.5114/pdia.2013.37032.

KHAN, B. A. *et al.* Relative Free Radicals Scavenging and Enzymatic Activities of Hippophae rhamnoides and Cassia fistula Extracts: Importance for Cosmetic, Food and Medicinal Applications. **Cosmetics**, v. 4, n. 3, 2017. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-9284/4/1/3>. Acesso em: 29 jun. 2021.

KADHIM, M. J.; MOHAMMED, G. J.; HAMEED, I. H. In Vitro Antibacterial, Antifungal and Phytochemical Analysis of Methanolic Extract of Fruit Cassia Fistula. **Oriental Journal of Chemistry**, v 32, n. 3, 2016. Disponível em: <http://www.orientchem.org/?p=16287>. Acesso em: 15 jun. 2022.

KUMAR, V. P. *et al.* Search for antibacterial and antifungal agents from selected Indian medicinal plants. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 2, p. 182-188, 2006. DOI. 10.1016/j.jep.2006.03.013.

KUMAR, M. S. *et al.* Wound healing potential of Cassia fistula on infected albino rat model. **Journal of Surgical Research**. v. 131, n. 2, p. 283-289, 2006. DOI. 10.1016/j.jss.2005.08.025.

LEITE, P. M.; CAMARGOS, L. M.; CASTILHO, R. O. Recent progress in phytotherapy: A Brazilian perspective. **European Journal of Integrative Medicine**, v. 41, 2021. Disponível em: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876382020314517?dgcid=rss\\_sd\\_all](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876382020314517?dgcid=rss_sd_all). Acesso em: 01 set. 2021.

LIMTRAKUL, P. *et al.* Anti-aging and tyrosinase inhibition effects of Cassia fistula flower butanolic extract. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 16, n. 1, 2016. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5135822/pdf/12906\\_2016\\_Article\\_1484.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5135822/pdf/12906_2016_Article_1484.pdf). Acesso em: 24 jun. 2021.

Ministério do Meio Ambiente e Mudança do Clima. Patrimônio Genético. Brasília, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/mma/pt-br/assuntos/biodiversidade/patrimonio-genetico>. Acesso em: 13 ago. 2023.

MWANGI, R. W. *et al.* The medicinal properties of Cassia fistula L: A review, **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 144, 2021. DOI.10.1016/j.biopha.2021.112240.

MUHAMMAD, K. *et al.* The genus Cassia L.: Ethnopharmacological and phytochemical overview. The genus Cassia L.: Ethnopharmacological and phytochemical overview. **Phytotherapy Research**, dezembro 2020. DOI. 10.1002/ptr.6954. Wiley online library. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.6954>. Acesso em: 20 ago. 2021. Resumo.

NAGORE, D.H. *et al.* Validated HPTLC method for quantification of epicatechin in extracts of leaves of *Cassia fistula* Linn. **Acta Chromatographica**, v. 22, p. 259–265, 2010. DOI. 10.1556/AChrom.22.2010.2.8.

NAWAZ, U. *et al.* Assessment of Antihyperlipidemic Properties of Aqueous Extract of Cassia Fistula Leaves. **Medical Forum**, v. 25, n. 3, p. 20-23, março 2014. Disponível em: <http://www.medforum.pk/index.php/article/5-assessment-of-antihyperlipidemic-properties-of-aqueous-extract-of-cassia-fistula-leaves>. Acesso em: 24 ago. 2022.

PAGUIGAN, N. D.; CASTILLO, D. H.; CHICHIOCO-HERNANDEZ C. L. Anti-ulcer activity of leguminosae plants. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 51, n. 1, p. 64-67, janeiro-março 2014. DOI. 10.1590/s0004-28032014000100013.

PANDA, S. K.; PADHI, L. P.; MOHANTY, G. Antibacterial activities and phytochemical analysis of Cassia fistula (Linn.) leaf. **Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research**, p. 62-67, 2011. DOI. 10.4103/2231-4040.79814.

PANOMKET, P. *et al.* Bioactivity of plant extracts against Burkholderia pseudomallei. **Asian Biomedicine** v. 6, n. 4, p. 619- 623, 2012. Disponível em: <https://sciendo.com/article/10.5372/1905-7415.0604.100>. Acesso em: 16 jun. 2022.

PATEL, B. S.; PANDYA, D. J.; BHATT P. V. Investigation of Anti-Acne Potential of Leaves of Cassia fistula and Abrus precatorius. **International Journal of PharmTech Research**, v.8, n.3, p. 352-355, 2015. Disponível: [https://sphinxesai.com/2015/ph\\_vol8\\_no3/1/\(352-355\)V8N3.pdf](https://sphinxesai.com/2015/ph_vol8_no3/1/(352-355)V8N3.pdf). Acesso em: 25 jun. 2022.

PRADEEP, K. *et al.* Effect of Cassia fistula Linn. leaf extract on diethylnitrosamine induced hepatic injury in rats. **Chemico-Biological Interactions**, v. 167, p. 12-18, 2007. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009279706003644?via%3Dihub>. Acesso em: 25 set. 2022.

PRADEEP, K. *et al.* Protective effect of Cassia fistula Linn. On diethylnitrosamine induced hepatocellular damage and oxidative stress in ethanol pretreated rats. **Biological Research**, v. 43, p. 113-125, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.cl/pdf/bres/v43n1/art13.pdf>. Acesso em: 25 set. 2022.

PEERZADA, Z.; KANHED, B. A. M.; DESAI, K. B. Effects of active compounds from Cassia fistula on quorum sensing mediated virulence and biofilm formation in Pseudomonas aeruginosa. **RSC Advances**, v. 12, p. 15196–15214, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9116959/pdf/RA-012-D1RA08351A.pdf>. Acesso em: 24 out. 2022.

SARMA, P.; BORAH, M.; DAS, S. Evaluation of the effect of ethanolic extract of fruit pulp of Cassia fistula Linn. On forced swimming induced chronic fatigue syndrome in mice. **Research in Pharmaceutical Sciences**, v. 10, n. 3, p. 2006-2013, 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26600847>. Acesso em: 10 jul. 2021.

SARVESTANI, A. *et al.* Scolicidal effects of *Cassia fistula* and *Urtica dioica* extracts on protoscolecocytes of hydatid cysts. **Journal of Parasitic Diseases**, v. 45, n. 1, p. 59-64, 2021. DOI. 10.1007/s12639-020-01273-x.

SEPEHR, F. *et al.* The effect of *Cassia fistula* L. syrup in geriatrics constipation in comparison with the lactulose: A randomized clinical trial. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 28, 2022. DOI.10.1016/j.jep.2022.115466.

SHAILAJAN, S.; YERAGI, M.; TIWARI, B. Estimation of rhein from cassia fistula linn. using validated hptlc method. **International Journal of Green Pharmacy**, janeiro-março 2013. Disponível em: <https://www.greenpharmacy.info/index.php/ijgp/article/view/299>. Acesso em: 25 jun. 2022.

SHARMA, A.; KUMAR, A.; JAITAK, V. Pharmacological and chemical potential of Cassia fistula L- a critical review, **Journal of Herbal Medicine**, v. 26, 2021. DOI.10.1016/j.hermed.2020.100407. Acesso em: 14 jun. 2022.

SHARMA, D. K. *et al.* Pharmacological Evaluation of Antipyretic, Analgesic and Antiinflammatory Activities of Ethanolic Extract of Cassia fistula. **Indian Journal of Animal Research**, v. 56, n. 4, p. 483-488, 2022. Disponível em: <https://arccjournals.com/journal/indian-journal-of-animal-research/B-4531>. Acesso em: 05 jun. 2022.

SIDDHURAJUA P., MOHANB, P.S., BECKERA, K. Studies on the antioxidant activity of Indian Laburnum (*Cassia fistula* L.): a preliminary assessment of crude extracts from stem bark, leaves, flowers and fruit pulp. **Food Chemistry**, v. 79, p. 61-67, 2002. DOI. 10.1016/S0308-8146(02)00179-6.

SONY, P. *et al.* In vitro antifungal activity of cassia fistula extracts against fluconazole resistant strains of Candida species from HIV patients. **Journal of Medical Mycology**, v. 28, n. 1, p. 193-200, 2018. DOI. 10.1016/j.mycmed.2017.07.010.

SRINIVASAN, P. A., AROKIARAJ, A.; VIJAYARAJAN, D. Isolation, spectral and optical analysis of fistulic acid – A phytochemical constituent of Cassia fistula Linn. **Indian Journal of Science and Technology**, v. 4, n. 4, p. 422-424, 2011. DOI. 10.17485/ijst/2011/v4i4.11.

SRIVIDHYA, M. *et al.* Bioactive Amento flavone isolated from Cassia fistula L. leaves exhibits therapeutic efficacy. **Biotech**, v.7, n. 1, 2017. DOI. 10.1007/s13205-017-0599-7.

SUNIL, A. R. *et al.* Acaricidal effect of Cassia fistula Linn. leaf ethanolic extract against Rhipicephalus (Boophilus) annulatus. **Tropical Biomedicine**, v. 30, n. 2, p. 231-7, junho 2013. Disponível em: [https://www.msptm.org/files/231\\_237\\_Ravindran\\_R.pdf](https://www.msptm.org/files/231_237_Ravindran_R.pdf). Acesso em: 10 jul. 2021.

TABREZ, S. *et al.* Assessment of the Antileishmanial Potential of Cassia fistula Leaf Extract. **ACS Omega**, v. 6, n. 3, p. 2318–2327, 2021. American Chemical Society. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acsomega.0c05629>. Acesso em: 10 out. 2022.

TALEKAR M. T., MANDAL S. K., SHARMA, R. R. Clinical evaluation of Trivṛta powder (*Operculina turpethum* Linn.) and Aragvadha Patra Lepa (paste of leaves of *Cassia fistula* Linn.) in the management of Vicharchika (eczema). **AYU**, v. 39, n. 11, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6287402/pdf/AYU-39-9.pdf>. Acesso em: 10 jun. 2022.

TAN, J. *et al.* Chemical Profiling and Screening of the Marker Components in the Fruit of *Cassia fistula* by HPLC and UHPLC/LTQ-Orbitrap MSn with Chemometrics. **Molecules**, v. 23, n. 7, junho 2018. DOI. 10.3390/molecules23071501. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6100387/pdf/molecules-23-01501.pdf>. Acesso em: 29 jun. 2022.

THABIT, S. *et al.* Evaluation of antioxidant and neuroprotective activities of *Cassia fistula* (L.) using the *Caenorhabditis elegans* model. **PeerJ**, v. 2018, n. 7, 2018. DOI. 10.7717/peerj.5159.

TROPICOS. Tropicos.org. Missouri Botanical Garden. Disponível em: <https://www.tropicos.org/home>. Acesso em: 18 mai. 2021.

TROPICOS. Tropicos.org. Missouri Botanical Garden. Disponível em: <https://www.tropicos.org/home>. Acesso em: 10 mai. 2023.

USMAN, M. *et al.* Exploring the Phytochemicals and Anti-Cancer Potential of the Members of Fabaceae Family: A Comprehensive Review. **Molecules**, v. 27, n. 12, p. 3863, junho 2022. DOI.10.3390/molecules27123863.

VIEGAS JUNIOR, C. *et al.* Aspectos químicos, biológicos e etnofarmacológicos do gênero *Cassia*. **Química Nova**, v. 29, n. 6, p.1279-1286, 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/TKYBMBNqdKWGcS4vfvqwmJF/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 10 jul. 2021.

YINGNGAM, B., *et al.* Optimization of Ultrasonic-Assisted Extraction and Purification of Rhein from *Cassia fistula* Pod Pulp. **Molecules**. v. 26, n. 24, 2019. DOI. 10.3390/molecules24102013.

WIJAYA, C.; ELYA, B.; YANUAR, A. Study of tyrosinase inhibitory activity and phytochemical screening of *Cassia Fistula* L. Leaves. **International Journal of Applied Pharmaceutics**, v.10, n. 1, 2018. Disponível em: <https://journals.innovareacademics.in/index.php/ijap/article/view/31566/16488>. Acesso em: 16 jun. 2022.