

*Rhamnus purshiana* DC.

SINÔNIMIA: *Frangula purshiana* (DC.) A. Gray

**IDENTIFICAÇÃO****Família**

Rhamnaceae.<sup>(1,2)</sup>

**Nomenclatura popular**

Cáscara-sagrada.<sup>(1,3)</sup>

**Parte utilizada/órgão vegetal**

Cascas secas. A casca fresca contém antronas livres e deve ser seca por pelo menos 1 ano ou envelhecida artificialmente por calor ou aeração antes da utilização terapêutica.<sup>(2,3,4)</sup>

**INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS**

Indicado para tratamento de curto prazo da constipação intestinal ocasional.<sup>(5,6,7,8)</sup>

**CONTRAINDICAÇÕES**

Não deve ser administrado a pacientes com obstrução intestinal e estenose, atonia, doenças inflamatórias do cólon (colite ulcerosa, síndrome do intestino irritável, doença de Crohn), apendicite, desidratação grave e depleção de eletrólitos ou constipação intestinal crônica.<sup>(7,9)</sup> Tal como acontece com outros laxantes estimulantes, a cáscara sagrada é contraindicada em pacientes com dores, cólicas, hemorroidas, nefrite ou quaisquer sintomas de distúrbios abdominais não diagnosticados, como dor, náuseas ou vômitos.<sup>(10)</sup>

Contraindicado para menores de 10 anos, grávidas,<sup>(11,12)</sup> lactantes,<sup>(12)</sup> nos casos de insuficiência hepática, renal e cardíaca e pacientes com histórico de hipersensibilidade e alergia a qualquer um dos componentes do fitoterápico.<sup>(7)</sup>

**PRECAUÇÕES DE USO**

A cáscara-sagrada e outros laxantes contendo glicosídeos antraquinônicos não devem ser utilizados de forma contínua por mais de 1-2 semanas, devido ao risco de desequilíbrio eletrolítico.<sup>(10)</sup>

**EFEITOS ADVERSOS**

Doses únicas de cáscara-sagrada podem resultar em câimbras, e desconforto do trato gastrointestinal, o

que pode necessitar de redução da dosagem.<sup>(8)</sup> A sobredosagem pode conduzir à espasmos abdominais, cólicas e dor, bem como a formação de fezes aquosas. Abuso de laxantes a longo prazo pode levar a desequilíbrio eletrolítico (hipocalemia e hipocalcemia), acidose metabólica, má absorção de nutrientes, perda de peso, albuminúria e hematuria.<sup>(13,14)</sup>

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

O trânsito intestinal acelerado pode resultar na absorção reduzida de fármacos administrados oralmente.<sup>(15)</sup> O desequilíbrio eletrolítico causado pelo uso de cáscara-sagrada, tais como hipocalemia (redução do potássio sérico), pode potencializar os efeitos dos glicosídeos cardiotônicos (por exemplo, digoxina, digitálicos ou estrofantina). A hipocalemia resultante do abuso de laxantes a longo prazo também pode potencializar os efeitos de fármacos antiarrítmicos (por exemplo, quinidina), provocando mudanças do ritmo cardíaco por afetar os canais de potássio. A hipocalemia causada por fármacos como diuréticos tiazídicos, adrenocorticosteroides ou raiz de alcaçuz pode ser acentuada, e o desequilíbrio eletrolítico poderá ser agravado.<sup>(8)</sup>

**FORMAS FARMACÊUTICAS**

Cápsulas e comprimidos contendo a droga vegetal, na forma de pó, ou extratos secos. Tintura, extrato fluido, outras preparações líquidas e sólidas, devem ser guardadas em recipientes resistentes a luz e hermeticamente fechados.<sup>(2,16,17)</sup>

**VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA**

Oral. Droga vegetal: de 0,3 a 1,0 g em dose única diária. Extrato seco: de 57 a 108 mg em dose única diária. Todas as preparações padronizadas para conter 20-30 mg de derivados hidroxiantracênicos calculados como cascarosídeo A. Administrar preferencialmente ao deitar, ou em duas doses divididas, uma de manhã e uma à noite, ao deitar.<sup>(7,8,22)</sup>

**TEMPO DE UTILIZAÇÃO**

Não deve ultrapassar mais de 2 semanas, devido ao risco de desequilíbrio eletrolítico.<sup>(10)</sup>

**SUPERDOSAGEM**

Os principais sintomas de sobredosagem de laxantes antraquinônicos são cólicas intestinais e diarreia severa com consequente perda de fluidos e eletrólitos. O tratamento da superdosagem deve ser baseado na reposição de eletrólitos. Os níveis de

eletrólitos devem ser monitorados, particularmente o de potássio, principalmente em idosos e jovens.<sup>(10)</sup>

A ingestão crônica e em altas doses de produtos contendo antranóides poderá desencadear um quadro de hepatite tóxica.<sup>(17)</sup>

## PRESCRIÇÃO

Fitoterápico, isento de prescrição médica.

## PRINCIPAIS CLASSES QUÍMICAS

Os constituintes são glicosídeos hidroxiantracênicos (6-9%). Desses 80 a 90% de cascarosídeos A-D. Glicosídeos antracênicos e antraquinonas.<sup>(5,18,8,10)</sup>

## INFORMAÇÕES SOBRE SEGURANÇA E EFICÁCIA

### Ensaio não-clínicos

#### Farmacológicos

Foi demonstrado que os efeitos laxantes da cáscara-sagrada são devidos principalmente aos glicosídeos antraquinônicos, cascarosídeos A-D.<sup>(5,13)</sup> Após administração oral da cáscara-sagrada, os glicosídeos hidroxiantracênicos não são absorvidos na parte superior do intestino, mas são hidrolisados no cólon por bactérias intestinais para formar os metabólitos farmacologicamente ativos. Esses metabólitos são parcialmente absorvidos no cólon e atuam como estimulante e irritante no trato gastrointestinal.<sup>(12,14,15,17)</sup> O mecanismo de ação é duplo. Primeiro, há estimulação da motilidade do cólon, resultando num aumento da propulsão e aceleração do trânsito das fezes através do cólon (que reduz a absorção de fluido a partir da massa fecal). Segundo, existe aumento da permeabilidade paracelular através da mucosa do cólon, provavelmente devido à inibição do transportador sódio/potássio adenosina trifosfatase ou inibição dos canais de cloreto.<sup>(14,19)</sup> Com o aumento da permeabilidade há aumento do teor de água no cólon.<sup>(12,19)</sup>

O efeito laxante da cáscara-sagrada geralmente não é observado até 6-8 horas após a administração oral. Os glicosídeos antracênicos são predominantemente excretados nas fezes, mas também são excretados na urina, produzindo coloração alaranjada; antronas e antranois são excretados no leite materno.<sup>(14)</sup>

#### Toxicológicos

Em estudos com o glicosídeo antracênico, aloína, houve baixa toxicidade aguda em ratos e camundongos. Sobre a teratogenicidade, aloína em doses de até 200 mg/kg não mostrou evidências de efeitos

teratogênicos, embriotóxicos, fetotóxicos em ratas. Em experimentos em que a aloína foi administrada em camundongos na dose de 140 mg/kg/dia por 140 dias, não houve formação de tumor colorretal, descartando uma ação mutagênica.<sup>(20)</sup>

Com dados experimentais, principalmente em testes *in vitro* verificou-se risco genotóxico de vários antranois no ensaio de *Salmonella*/microsoma. Os constituintes químicos antraquinônicos, aloemodina, emodina e crisofanol foram levemente mutagênicos. A emodina foi altamente mutagênica no teste de mutação V79-HGPRT. Em teste mutagênico *in vitro* de *Salmonella*/microsoma, e no teste de reparação de DNA de hepatócitos primários de rato, emodina e frangulina desencadearam aumento da mutação ou indução da reparação do DNA de forma dose-dependente.<sup>(21)</sup>

### Ensaio clínicos

#### Farmacológicos

A cáscara-sagrada está incluída no grupo farmacoterapêutico dos laxantes estimulantes ou irritantes (de contato). Os derivados 1,8-dihidroxiantracênicos desencadeiam efeito laxante por dois mecanismos de ação diferentes:

I- estimulação da motilidade do intestino grosso que resulta na aceleração do trânsito no cólon;

II - influência sobre os processos de secreção concomitante por dois mecanismos: a inibição da absorção de água e eletrólitos (Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>) para as células epiteliais do cólon (efeito antiabsortivo) e estimulação da secreção de água e eletrólitos para o lúmen do cólon (efeito secretagogo), resultando no aumento da concentração de fluido e eletrólitos no lúmen do cólon.

A defecação ocorrerá depois de 6-12 horas da administração da cáscara-sagrada, devido ao tempo necessário para o transporte para o cólon e metabolização das substâncias ativas.<sup>(18)</sup>

#### Toxicológicos

O uso de laxantes como fator de risco para câncer colorretal (CRC) foi investigado em ensaios clínicos. Alguns estudos revelaram risco para CRC associado com o uso de laxantes contendo antraquinonas.<sup>(18)</sup>

## REFERÊNCIAS

- (1) **TROPICOS**. Disponível em: <http://www.tropicos.org/Name/27500188>. Acessado em: 12 jul. 2014.
- (2) BEDEVIAN, A.K. **Illustrated polyglottic dictionary of plant names in Latin, Arabic, Armenian, English, French, German, Italian and Turkish languages**. Cairo: Argus & Papazian Press, 1936.
- (3) BRUNETON, J. **Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants**. Paris: Lavoisier, 1995.
- (4) *Rhamnus purshiana*. **British Herbal Pharmacopoeia**. London: British Herbal Medicine Association, 1996.
- (5) *Rhamnus purshiana*. **The United States pharmacopeia 24: national formulary 19**. Rockville, MD, **THE UNITED States Pharmacopeia Convention**, 1996.
- (6) Farnsworth NR, ed. **NAPRALERT database**. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, July 8, 1998. Disponível em: <http://www.napralert.org/>. Acesso em: 12 jul. 2014.
- (7) ALBRECHT, M. Die Therapie toxischer Leberschäden mit Legalon®. **Zeitschrift für Klinische Medizin**, v. 47, p. 87–92, 1992.
- (8) FEHER, J; LANG, I; Wirkmechanismen der sogenannten Leberschutzmittel. **Bayer Internist**, v. 4, p. 3–7, 1988.
- (9) FINTELMANN, V.; ALBERT, A. Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit von Legalon® bei toxischen Lebererkrankungen im Doppelblindversuch. **Therapiewoche**, v. 30, p. 5589–5594, 1980.
- (10) GRÜNGREIFF, K. Nutzen der medikamentösen Lebertherapie in der hausärztlichen Praxis. **Die Medizinische Welt**, v. 46, p. 222–227, 1995.
- (11) *Rhamnus purshiana*. **Pharmacopée française**. Paris: Adrapharm, 1996.
- (12) BLUMENTHAL, M. *Rhamnus purshiana*. **The complete German Commission E monographs**. Austin, TX, American Botanical Council, 1998.
- (13) GYÖRGY, I.; AZVEDO, M.S.; MANSO, C. Reactions of inorganic free radicals with liverprotecting drugs. **Radiation Physical Chemistry**, v. 36, p. 165–167, 1990.
- (14) LÁNG, I. Hepatoprotective and immunomodulatory effects of antioxidant therapy. **Acta Medica Hungarica**, v. 45, p. 287–295, 1988.
- (15) DE WITTE, P. Metabolism and pharmacokinetics of the anthranoids. **Pharmacology**, 47, 86–97, 1993.
- (16) BLASCHEK, W. eds. **Hägers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. Folgeband 2: Drogen A–K**. 5th ed. Berlin: Springer-Verlag, 1998.
- (17) EMA. European Medicines Agency. **Community Herbal Monograph on *Rhamnus purshiana***. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_Community\\_herbal\\_monograph/2009/12/WC500018424.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_Community_herbal_monograph/2009/12/WC500018424.pdf). Acesso em: 27 jan. 2015.
- (18) WHO Monographs on Selected Medicinal Plants, Volume 2. World Health Organization. 2002. p. 262.
- (19) DE WITTE, P. Metabolism and pharmacokinetics of the anthranoids. **Pharmacology**, v. 47 supl. 1, p. 86–97, 1993.
- (20) TUROLLA, M. S. R; NASCIMENTO, E. S. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 42, n. 2, 2006.
- (21) LOBO, C. R. Cáscara Sagrada (*Rhamnus purshiana*): Uma Revisão de Literatura. **Rev de Divulg Científica Sena Aires**, v. 07, n. 12, 2012.
- (22) WICHTL, M. (Ed.), **Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals**, Third Edition, Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart, Germany, 2004.