

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E DESENVOLVIMENTO
NA REGIÃO CENTRO-OESTE

ADEMIR DA SILVA ALVES JUNIOR

**O MERCADO INFORMAL DE PLANTAS MEDICINAIS E PRODUTOS
FITOTERÁPICOS REGULAMENTADOS NO BRASIL: RISCO DE TOXICIDADE
POR METAIS PESADOS**

CAMPO GRANDE
2021

ADEMIR DA SILVA ALVES JUNIOR

**O MERCADO INFORMAL DE PLANTAS MEDICINAIS E PRODUTOS
FITOTERÁPICOS REGULAMENTADOS NO BRASIL: RISCO DE TOXICIDADE
POR METAIS PESADOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, da Faculdade de Medicina, da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste. Área de concentração: Tecnologia e Saúde. Linha de pesquisa: Metabolismo e Nutrição.

Orientador: Prof. Dr. Valter Aragão do Nascimento
Coorientadora: Dra. Elaine Silva de Pádua Melo.

CAMPO GRANDE
2021



Ata de Defesa de Dissertação
Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste
Mestrado

Aos vinte e dois dias do mês de dezembro do ano de dois mil e vinte e um, às oito horas, na videoconferência (à distância), da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, reuniu-se a Banca Examinadora composta pelos membros: Valter Aragao do Nascimento (UFMS), Daniela Granja Arakaki (-) e Valdir Aragão do Nascimento (ANHANGUERA), sob a presidência do primeiro, para julgar o trabalho do aluno: **ADEMIR DA SILVA ALVES JUNIOR**, CPF 65398483153, Área de concentração em Tecnologia e Saúde, do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, Curso de Mestrado, da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, apresentado sob o título "**O MERCADO INFORMAL DE PLANTAS MEDICINAIS E PRODUTOS FITOTERÁPICOS REGULAMENTADOS NO BRASIL: RISCO DE TOXICIDADE POR METAIS PESADOS**" e orientação de Valter Aragao do Nascimento. O presidente da Banca Examinadora declarou abertos os trabalhos e agradeceu a presença de todos os Membros. A seguir, concedeu a palavra ao aluno que expôs sua Dissertação. Terminada a exposição, os senhores membros da Banca Examinadora iniciaram as arguições. Terminadas as arguições, o presidente da Banca Examinadora fez suas considerações. A seguir, a Banca Examinadora reuniu-se para avaliação, e após, emitiu parecer expresso conforme segue:

EXAMINADOR

Dr. Valter Aragao do Nascimento (Interno)

Dr. Bruno Spolon Marangoni (Externo) (Suplente)

Dra. Daniela Granja Arakaki (Externo)

Dra. Rita de Cassia Avellaneda Guimaraes (Interno) (Suplente)

Dr. Valdir Aragão do Nascimento (Externo)

ASSINATURA

AVALIAÇÃO

Valter Aragão do Nascimento Aprovado

Daniela Arakaki

Aprovado

[Assinatura]

Aprovado

RESULTADO FINAL:

Aprovação

Aprovação com revisão

Reprovação

OBSERVAÇÕES:

Nada mais havendo a ser tratado, o Presidente declarou a sessão encerrada e agradeceu a todos pela presença.

Assinaturas:

Valter Aragão do Nascimento
 Presidente da Banca Examinadora

Ademir da Silva Alves Junior
 Aluno

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer através de poucas palavras, algumas pessoas importantes, expressando minha gratidão para que saibam a importância que tem na minha caminhada. Primeiramente agradeço a Deus por ser essa fonte inesgotável de amor, bondade, força e graça na minha vida. Realmente nada poderá me separar de ti. Agradeço aos meus pais, Nair e Ademir, não apenas pela vida, mas por ser meu “tudo”, por serem o alicerce onde posso me apoiar em todos os momentos. Não consigo compreender o que é amor sem me basear na vida de vocês. Obrigado por desejarem sempre o melhor pra mim e pelo esforço que fazem para que eu possa superar todos os obstáculos. É uma honra tê-los por perto. Amo vocês pra sempre! À Andrea e Francisco Ferreira, minha família, a minha gratidão pelo carinho de vocês e por estarem sempre presentes. Minha gratidão muito especial ao Prof. Dr. Valter Aragão do Nascimento e à Dr^a. Elaine Silva de Pádua Melo. Realmente não teria conseguido chegar até o fim sem a ajuda de vocês. Além de orientadores, os considero muito mais que amigos. Obrigado pela dedicação de vocês, pelo amor a ciência, e pelo tempo concedido ao meu trabalho. Sei que não foi fácil. Obrigado pela confiança e por me animarem sempre que eu achava que não iria conseguir. Palavras me faltam pra expressar gratidão a vocês. Agradeço imensamente a todos os professores do PPG Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, em especial à Prof^a. Alexandra Carvalho. Minha admiração por vocês é muito grande. Obrigado a todos meus amigos de trabalho, em especial a Jacqueline Gondim, por ter me acompanhado nessa batalha desde os primeiros dias de curso. Ao grupo de estudos GEBABS, pelo incentivo, pela compreensão e pelo carinho dedicado. Aos amigos: Denise Ferreira, José Alexandre, Mario Albuquerque e família, Talita Costa e família, Oscar Rocha, Felipe Portela, Amir Ortega, Edineia Santos e família, Eduardo Fregatto, Leandro Miquito, Elaine Lima, José Bento, Viviane e Marcelo Mansilha, etc. Obrigado pelo incentivo e torcida. Mesmo à distância por diversos momentos, sempre os senti perto de mim. Agradeço também aos membros da banca de qualificação e defesa, Dr. Valdir Nascimento e Daniela Arakaki. Obrigado pelos conselhos, sugestões e interesse para contribuir com a finalização desta pesquisa. À Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), instituição à qual devo parte da minha formação. A todos meu muito obrigado!

RESUMO

A utilização de plantas medicinais tem aumentado nos últimos anos em vários países. Entretanto, o consumo indiscriminado de plantas medicinais oferece riscos à saúde devido a vários fatores como a ingestão de plantas identificadas incorretamente, overdose, longa duração da administração, combinação inadequada de plantas e contaminação por microrganismos e metais pesados. Políticas públicas têm sido criadas em vários países com o intuito de valorizar e fornecer segurança ao consumidor, assim como regulamentos têm sido estabelecidos. Diante do exposto, esta dissertação tem como objetivo: a) descrever as regulamentações relativas ao registro e notificação de drogas vegetais, medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos, com ênfase na quantificação de metais pesados; b) realizar um estudo *in loco* para verificação do cumprimento da normativa quanto à identificação, rotulagem e dosagem de drogas vegetais comercializadas em Campo Grande - MS; e c) Descrever estudos de quantificação de metais pesados em plantas medicinais compreendidas na Relação de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde Brasileiro (RENISUS) que possuem monografias publicadas. De acordo com os resultados *in loco*, na Cidade de Campo Grande - MS, as drogas vegetais provenientes de plantas medicinais e fitoterápicos são comercializadas livremente nas ruas e mercados dessa cidade sem identificação, rotulagem adequada e dosagens. Nas ruas da cidade de Campo Grande - MS, assim como na internet, plantas medicinais são comercializadas com embalagens alegando o processo de cura para várias doenças, ou seja, não seguem as normativas estabelecidas pela Anvisa. Constatou-se que as plantas medicinais contidas na RENISUS, assim como várias espécies têm sido avaliadas quanto ao conteúdo de metais pesados, porém, essas informações não são consideradas nas monografias. Análises de macro e microelementos devem ser realizadas também em drogas vegetais para serem comercializadas. Novas atualizações são necessárias em relação à lista de plantas medicinais do RENISUS, o que pode contribuir significativamente para evitar possíveis riscos à saúde de usuários e informar os vendedores de plantas medicinais das possíveis dosagens. Diante das evidências, é necessário que vários países aperfeiçoem sua fiscalização e monitoramento de metais pesados envolvendo as plantas medicinais sob a forma de drogas e derivados vegetais, com o intuito de mitigar a vulnerabilidade da população que consome esses produtos procurando benefícios à saúde com base na fitoterapia, além disso, é necessário o desenvolvimento de monografias das plantas medicinais com a inclusão das informações relativas à quantificação de metais, com a comparação dos limites de ingestão estabelecidos pelos órgãos responsáveis e cálculos de risco de ingestão quando existentes.

Descritores: plantas medicinais; fitoterápicos; monografias; RENISUS; Anvisa.

ABSTRACT

In recent years, the use of medicinal plants has increased in several countries. However, the indiscriminate consumption of medicinal plants poses health risks due to several factors such as ingestion of incorrectly identified plants, overdose, long duration of administration, inadequate combination of plants, as well as contamination by microorganisms and heavy metals. Public policies and regulations have been created in several countries with the aim of valuing and providing safety to the consumer of medicinal plants. Given the above, this dissertation aims to: a) describe the regulations related to the registration and notification of plant drugs, herbal medicines and traditional herbal products, with an emphasis on the quantification of heavy metals; b) carry out an on-site study to verify compliance with regulations regarding the identification, labeling and dosage of plant drugs sold in Campo Grande - MS; and c) investigate the existence of studies on the quantification of heavy metals in medicinal plants listed in the List of Medicinal Plants of Interest to the Brazilian Unified Health System (RENISUS) that have published monographs. According to the in loco results, in the city of Campo Grande - MS, plant drugs from medicinal and herbal plants are freely traded on the streets and markets of that city without identification, proper labeling and dosages. On the streets of the city of Campo Grande - MS, as well as on the internet, medicinal plants are sold with packaging claiming the cure process for various diseases, that is, they do not follow the regulations established by Anvisa. It was found that the quantification of heavy metals has been performed in some medicinal plants listed in RENISUS, as well as other species, however, this information is not considered in the monographs. Macro and microelement analyzes must also be carried out on plant drugs to be commercialized. New updates are needed in relation to the list of medicinal plants in RENISUS, which can significantly contribute to avoiding possible health risks for users and informing sellers of medicinal plants of possible dosages. Given the evidence, it is necessary that several countries improve their inspection and monitoring of heavy metals involving medicinal plants in the form of drugs and plant derivatives, in order to mitigate the vulnerability of the population that consumes these products. In addition, it is necessary to develop monographs of medicinal plants with the inclusion of information regarding the quantification of heavy metals and risk calculations, and comparison of the intake limits for heavy metals established by regulatory agencies.

Descriptors: medicinal plants; herbal medicine; monographs; RENISUS; Anvisa.

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ANMAT	Administração Nacional de Medicamentos, Alimentos e Tecnologia Médica
BP	Farmacopeia Britânica
CAM	Complementary and Alternative Medicines
CCM	Conselho de Controle de Medicamentos
Capes	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CIARM	Conferência Internacional sobre Autoridades Reguladoras de Medicamentos
CID	Código Internacional de Doenças
COFEPRIS	Federal Committee for Protection from Sanitary Risks (CFPCRS Comitê Federal de Proteção contra Riscos Sanitários)
DIN	Drug identification number
DSHEA	Dietary Supplement Health and Education Act
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Food and Drug Administration
<i>GEBABS</i>	<i>Grupo de Espectroscopia e Bioinformática Aplicada à Biodiversidade e à Saúde</i>
GRAS	Generally Recognized as Safe
ICDRA	International Conference on Drug Regulatory Authorities
MAS	Assembleia Mundial da Saúde
MCC	Medicines Control Council
MS	Ministério da Saúde
MTA	Médicaments Traditionnels Améliorés
MT	Medicamentos tradicionais
OCS	Central Office for Narcotics
OMS	Organização Mundial da Saúde
RAM	Reações Adversas a Medicamentos
RENISUS	Relação de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde Brasileiro
TCAM	Traditional, Complementary and Alternative Medicines
TRAMED	Programa de Medicamentos Tradicionais
THPs	Traditional Health Practitioners
WHA	World Health Assembly

UNODC	United Nations office on drugs and crime
USP	Farmacopéia dos Estados Unidos
HPB	Canadian Health Protection Branch
NIM	Números de Identificação de Medicamentos
SDMs	<i>Standard drug monographs</i>
OTC	Over-the-counter
<i>HMC</i>	<i>Herbal Medicines Compendium</i>
MINSAL	Ministério da Saúde do Chile
MHT	Traditional Herbal Medicines
ISP	Instituto de Saúde Pública
Invima	Instituto Nacional de Vigilancia de Alimentos e Medicamentos
PPPM	Pesquisa de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos do Ministério da Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
MEC	Ministério da Educação e Eultura
PTF	Produtos Tradicionais Fitoterápicos
PNPMF	Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos
UL	Tolerable Upper Intake Level / Limite Superior Tolerável de Ingestão
ICP OES	Indutivamente Espectrometria de Emissão Óptica de Plasma

LISTA DE SÍMBOLOS

V	Vanádio	Pb	Chumbo
B	Boro	Cu	Cobre
Hf	Háfnio	Cr	Cromo
Sn	Estanho	Mn	Manganês
Cs	Escândio	Rb	Rubídio
Zr	Zircônio	P	Fósforo
Sr	Estrôncio	K	Potássio
Ti	Titânio	S	Enxofre
Li	Lítio	Sb	Antimônio
Al	Alumínio	Se	Selênio
As	Arsênio	Te	Telúrio
Fe	Ferro	Bi	Bismuto
Ca	Cálcio	Zn	Zinco
Na	Sódio	V	Vanádio
Cr	Cromo	Sm	Samario
Ni	Níquel	Sr	Stroncio
Co	Cobalto	Th	Tório
Fe	Ferro	mg	Miligrama
Hg	Mercúrio	Kg	Kilograma
Cd	Cádmio		

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

- Figura 1 - Discriminação regional dos países respondentes
- Figura 2 - Evolução do quantitativo de Estados Membros que declaram ter regulamentação local sobre medicamentos fitoterápicos. OMS 1999 a 2018.
- Figura 3 - Definições da RDC nº 26/2014 relacionadas a produtos à base de plantas medicinais. a) Plantas Medicinais; b) drogas vegetais; c) derivados vegetais; d) medicamentos fitoterápicos; e) produtos tradicionais fitoterápicos.
- Figura 4 - Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS).
- Figura 5 - Drogas vegetais comercializadas em banca de raizeiros e Mercado Municipal (Campo Grande/MS). a) planta medicinal Burrito; b) planta medicinal Flor de São João; c) planta medicinal Imburana.
- Figura 6 - Drogas / derivados vegetais e medicamentos fitoterápicos comercializadas em banca de raizeiros e Mercado Municipal (Campo Grande/MS).
- Figura 7 - Drogas vegetais comercializadas em banca de raizeiros e Mercado Municipal (Campo Grande/MS).
- Figura 8 - Problemas encontrados na Comercialização de Drogas vegetais comercializadas em banca de raizeiros e Mercado Municipal (Campo Grande/MS).
- Figura 9 - Plantas medicinais comercializadas em banca de raizeiros na Região Africana.
- Figura 10a - Drogas vegetais comercializadas por *e-commerce*
- Figura 10b - Drogas vegetais comercializadas por *e-commerce*.
- Figura 11 - Informações sobre Droga vegetal comercializada por *e-commerce*.
- Figura 12 - Combinações de plantas.
-
- Tabela 1. Categorização de Medicamentos na Região Africana (diretrizes da OMS).
- Tabela 2. Componentes do folheto para solicitação de autorização de marketing para uma Fitoterapia Tradicional no Mali.
- Tabela 3. Categorização de Medicamentos no Mali.
- Tabela 4. Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS). Destaque em amarelo para as plantas com monografias publicadas.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
2.1	Histórico da regulamentação das plantas medicinais	14
2.2	Regulamentação do uso das plantas medicinais em âmbito mundial	17
2.2.1	<u>Região Africana</u>	17
2.2.1.1	<i>Mali</i>	18
2.2.1.2	<i>África do Sul</i>	21
2.2.2	<u>Região do Mediterrâneo Oriental</u>	23
2.2.3	<u>Região das Américas</u>	25
2.2.3.1	<i>Canadá</i>	25
2.2.3.2	<i>México</i>	27
2.2.3.3	<i>Estados Unidos da América</i>	29
2.2.3.4	<i>Argentina</i>	31
2.2.3.5	<i>Chile</i>	34
2.2.3.6	<i>Colômbia</i>	36
2.2.3.7	<i>Brasil</i>	38
2.3	Metais pesados e metaloides nas plantas medicinais	41
2.4	Avaliação de risco	44
3	OBJETIVOS	47
3.1	Objetivo Geral	47
3.2	Objetivos Específicos	47
4	MATERIAIS E MÉTODOS	48
4.1	Regulamentações de registro e notificação de drogas vegetais, medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos	48
4.2	Estudo <i>in loco</i> para verificação do cumprimento da normativa quanto à identificação, rotulagem e dosagem	48
4.3	Estudos de quantificação de metais pesados em plantas medicinais compreendidas na Relação de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde Brasileiro (RENISUS)	48
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES	49

5.1	Regulamentações de registro e notificação de drogas vegetais, medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos, com ênfase na quantificação de metais pesados	49
5.2	Estudo <i>in loco</i> para verificação do cumprimento da normativa quanto à identificação, rotulagem e dosagem	52
5.2.1	<u>Plantas medicinais comercializadas em Campo Grande – MS</u>	52
5.2.2	<u>Plantas medicinais vendidas em <i>e-commerce</i></u>	56
5.3	Estudos de quantificação de metais pesados em plantas medicinais compreendidas na Relação de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde Brasileiro (RENISUS)	60
5.3.1	<u>Metais pesados em plantas medicinais: potencial risco à saúde humana</u>	60
5.3.2	<u>Monografias de plantas medicinais estabelecidas pelo Brasil</u>	66
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	69
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70

1 INTRODUÇÃO

Plantas medicinais são tradicionalmente utilizadas para a prevenção e tratamento de doenças há muitos anos (EDDOUKS *et al.*, 2012) e seu consumo tem aumentado durante as últimas décadas, tanto em países desenvolvidos como nos países em desenvolvimento (ICHIM *et al.*, 2020). Segundo um levantamento da Organização Mundial da Saúde, 70 a 80% da população mundial utilizam plantas medicinais para a atenção primária à saúde (WHO, 2007).

São muitos os fatores que impulsionam o consumo das plantas medicinais em todo o mundo, dentre eles destacam-se: a facilidade de acesso, o baixo custo, a não obrigatoriedade de prescrição médica e a crença de que produtos naturais são atóxicos (SILVEIRA; BANDEIRA; ARRAIS, 2008; ALEXANDRE; BAGATINI; SIMÕES, 2008), levam muitas vezes ao uso indiscriminado das plantas medicinais e fitoterápicos por parte da população podendo desencadear efeitos adversos decorrentes principalmente de erros na identificação das espécies vegetais, baixa qualidade da matéria-prima, combinação inadequada de plantas, ingestão concomitante com outros medicamentos, consumo por longa duração e contaminação com impurezas, como metais pesados (ZHU *et al.*, 2021; PALHARES *et al.*, 2021).

O interesse público em terapias naturais aumentou. Além da falta de recursos financeiros, a dificuldade de atendimento médico em vários estados brasileiros ou países mais pobres, tem alavancado o mercado de venda de plantas medicinais e fitoterápicos (ABDEL-AZIZ; AERON; KAHIL, 2016).

De acordo com pesquisas realizadas por Zhu *et al.* (2021), a contaminação devido a ingestão de plantas causando toxidade, se dá geralmente por conta de produtos com identificação incorreta, extrapolação de quantidade diária ingerida, longa duração de consumo, contaminações por microrganismos e principalmente contaminações por metais pesados (ZHU *et al.*, 2021).

Plantas medicinais podem acumular metais pesados e metaloides em suas estruturas, como nas folhas, flores, frutos e caules, e quando ingeridas na forma de cápsulas, chás ou macerados podem vir a causar toxidade (TSCHINKEL *et al.*, 2020; DALCORSO *et al.*, 2019; NIES, 1999; PLUGARU *et al.*, 2016). Dessa forma, a toxicidade dos metais provindos das plantas medicinais representa um problema de saúde pública, principalmente devido à sua capacidade de bioacumulação em órgãos vitais (LINDH, 2013). As diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS) propõem que a contaminação deve ser evitada e controlada por meio de medidas de garantia de qualidade, englobando: boas práticas agrícolas na coleta de plantas medicinais e boas práticas de fabricação para medicamentos fitoterápicos (WHO, 2007).

No Brasil temos a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que é o órgão responsável pela fiscalização do comércio de medicamentos e fitoterápicos no país, entretanto até o momento não existem leis específicas sobre os limites de concentração de metais pesados em plantas medicinais. Desde sua criação em 1999, o país tem desenvolvido a sua política pública de plantas medicinais. A Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, aprovada em 2006, objetiva garantir à população brasileira o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. Embora exista uma política pública de plantas medicinais no Brasil, como também órgãos fiscalizadores, constata-se que há poucas informações na literatura quanto à fiscalização do comércio de produtos à base de plantas medicinais, rotulagem e dosagem, ocorrendo o mesmo com a quantificação de metais pesados e metaloides (BRASIL, 2006a; BRASIL, 2006b).

Diante do exposto, e considerando que pouca atenção tem se dado a tais evidências do ponto de vista de saúde pública sobre produtos à base de plantas medicinais, este trabalho teve por objetivos: a) descrever as regulamentações brasileiras relativas ao registro e notificação de drogas vegetais, medicamentos e produtos tradicionais fitoterápicos, com ênfase na quantificação de metais pesados. b) realizar um estudo *in loco* para verificação do cumprimento da normativa quanto à identificação, rotulagem e dosagem de drogas vegetais; e c) descrever estudos de quantificação de metais pesados em plantas medicinais compreendidas na Relação de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde Brasileiro (RENISUS).

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Histórico da regulamentação das plantas medicinais

A Assembleia Mundial da Saúde (World Health Assembly - WHA), composta pelos ministros da saúde dos Estados Membros, e que atua como órgão decisório da Organização Mundial da Saúde (OMS), durante os últimos anos adotou uma série de resoluções chamando a atenção para o fato de que uma grande parte da população, em diversos países em desenvolvimento, ainda depende da medicina tradicional. Nesse sentido, em 1978, através da Declaração de Alma-Ata recomendou, a inclusão de remédios tradicionais comprovados nas políticas nacionais de medicamentos e medidas regulatórias (WHO, 1978).

Desde a Quarta Conferência Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ICDRA) em 1986, a OMS tem inserido pautas sobre medicamentos fitoterápicos em seus encontros. Além disso, *workshops* sobre a regulamentação dos medicamentos fitoterápicos que são comercializados internacionalmente, foram realizados na Quarta e Quinta Conferências ICDRA, ambos estabelecendo suas deliberações para a exploração comercial de medicamentos tradicionais por meio de produtos de venda livre. Como resultado, concluíram que a OMS deve considerar a elaboração de diretrizes-modelos contendo elementos básicos de legislação e registro para orientação dos Estados Membros (WHO, 1991a).

Entretanto, foi somente em 1989 que a Assembleia Mundial da Saúde através da publicação da resolução WHA42.43, estimulou os Estados Membros a fazerem uma avaliação envolvendo medicina tradicional, ou seja, fazer um inventário e uma avaliação sistemática (pré-clínica e clínica) das plantas medicinais utilizadas pelos médicos tradicionais e pela população, além disso, estimulou a introdução de medidas de regulação e controle de produtos de plantas medicinais e de estabelecimento e manutenção de normas adequadas, e identificação das plantas medicinais, ou medicamentos derivados delas, que têm uma relação eficácia/efeito colateral satisfatória e que devem ser incluídos nos formulários nacionais, ou seja, nas farmacopeias (WHO, 1989).

Em junho de 1991, uma consulta da OMS em Munique, Alemanha, apresentou diretrizes para a avaliação de medicamentos à base de plantas medicinais que foram adotadas para uso geral em outubro de 1991 pelo Sexto ICDRA em Ottawa. Nas diretrizes (OMS / TRM / 91.4) foram definidos os critérios básicos para a avaliação da qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos fitoterápicos para auxiliar as autoridades regulatórias nacionais, organizações

científicas e fabricantes a realizarem uma avaliação da documentação, das submissões e/ou dos dossiês em relação a esses produtos. O resumo e as recomendações do Sexto ICDRA levaram a OMS a continuidade do desenvolvimento de monografias e farmacopeias sobre medicamentos fitoterápicos com base nas Diretrizes para Avaliação de Medicamentos Fitoterápicos. Em resposta ao pedido dos Estados Membros, o Programa de Medicina Tradicional da OMS decidiu preparar um documento técnico intitulado Monografias da OMS sobre Plantas Medicinais Seleccionadas para os cuidados primários de saúde. Desde então vários países têm desenvolvido políticas públicas para garantir a segurança e incentivo do uso de plantas medicinais (WHO, 1991b).

No ano de 1996, na cidade de Munique na Alemanha, a OMS prepara o documento técnico intitulado Monografias da OMS Envolvendo Plantas Medicinais Seleccionadas, este documento continha 28 monografias e tinha como objetivo fornecer informações científicas sobre a segurança, eficácia e controle de qualidade de plantas medicinais amplamente utilizadas, assim com facilitar o uso adequado de medicamentos fitoterápicos e fornecer modelos aos Estados Membros para desenvolverem as suas próprias monografias sobre estes e outros medicamentos à base de plantas, e para facilitar a troca de informações. As 28 monografias foram apresentadas na oitava reunião do ICDRA em Bahrein, em novembro de 1996 (WHO, 1998).

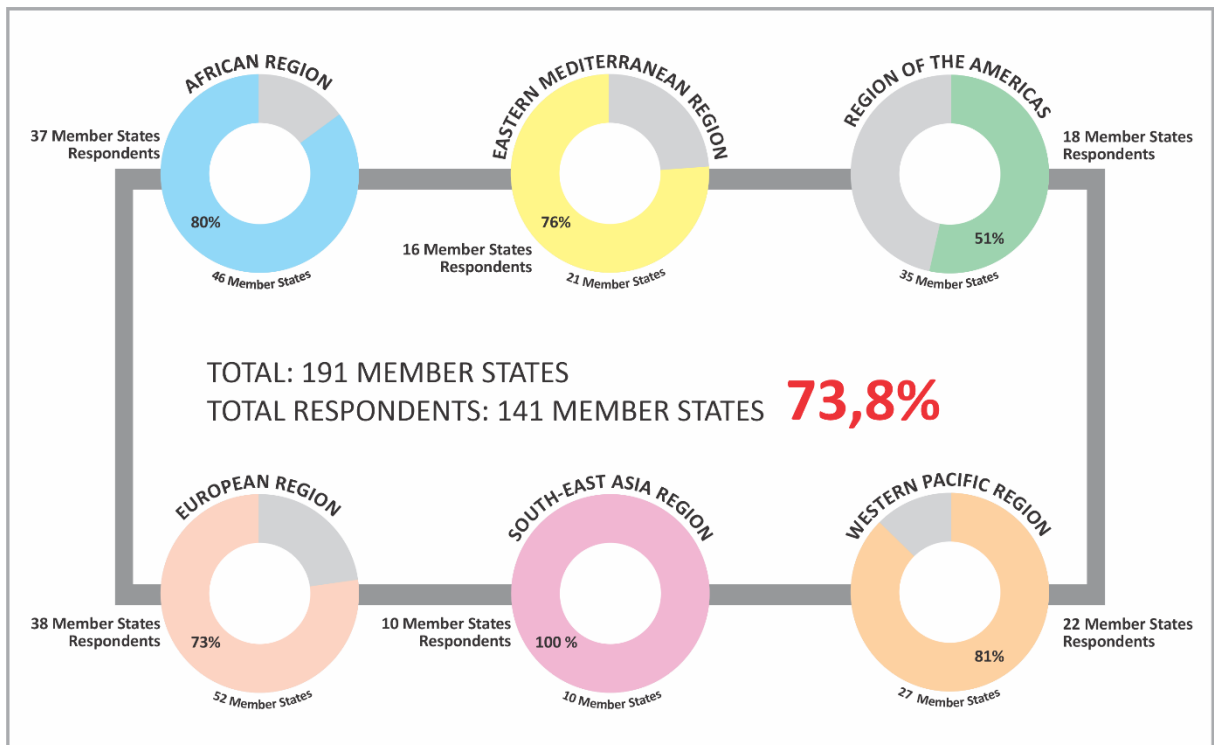
Vale ressaltar que as monografias sobre plantas medicinais ou drogas vegetais tem grande importância não só para os órgãos de regulamentação, bem como ao público consumidor e às empresas que fabricam produtos à base de plantas medicinais. Seu objetivo é agrupar, padronizar e sistematizar o conhecimento das plantas medicinais abrangendo suas propriedades e características, tanto para auxiliar os médicos como para orientar a população, já as farmacopeias, por sua vez estabelecem padrões de qualidade obrigatórios a que os medicamentos devem possuir (VEIGA JUNIOR; MELLO, 2008).

A OMS preconiza que a lei de medicamentos tradicionais de cada país deve incluir e definir o status regulatório, tipos de reivindicação, farmacopeia e monografias, requisitos de fabricação e mecanismos de controle, requisitos de segurança, sistemas de registro, etc. Basicamente, os regulamentos são elaborados para implementar uma política nacional sobre os medicamentos tradicionais (WHO, 2002).

Em 2015, a OMS fez um chamado aos Estados Membros, com o intuito de fazer um balanço de quais países seguiram ou desenvolveram monografias locais sobre plantas medicinais. Os países são separados por seis grandes regiões: a) região africana (46 países); b) região do mediterrâneo oriental (21 países); c) região das américas (35 países); d) região

européia (52 países); e) região do sudeste asiático; e f) região do pacífico ocidental. Observamos na figura 1, que no quadro geral houve uma boa resposta dos países ao chamado. Dos 191 Estados Membros pertencentes à época, 141 participaram, totalizando 73,8% de países respondentes. Destacamos que o Brasil respondeu ao chamado, e que a região das américas, foi a que menos aderiu ao chamado, totalizando apenas 51% dos países respondentes. Países vizinhos como o Paraguai e a Venezuela não participaram (WHO, 2015).

Figura 1 – Discriminação regional dos países respondentes ao chamado da OMS em 2015



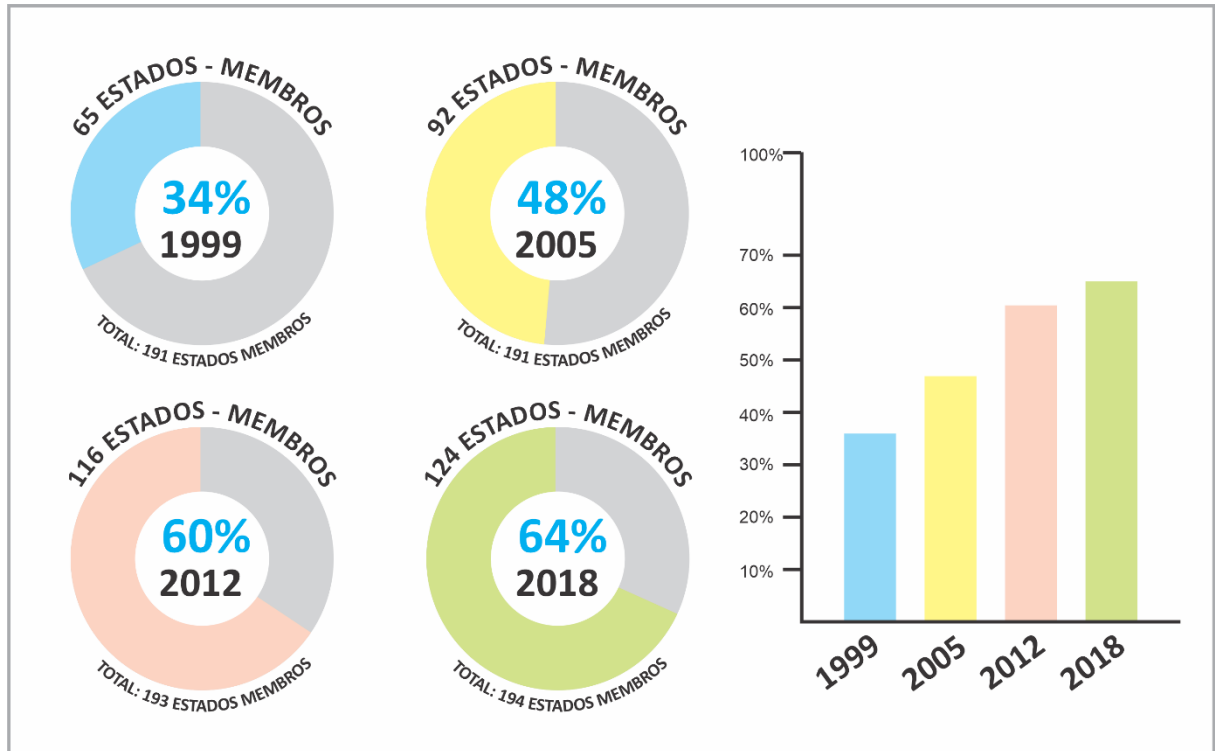
Fonte: Adaptado de WHO, 2015

Em 2012 a OMS fez novo chamado aos Estados Membros e obteve uma participação de 133 países, o que corresponde a 69% do total (193 Estados Membros). Desses 133 países, 29 participaram ativamente pela primeira vez. O chamado mais recente da OMS aconteceu em 2018, onde 179 países participaram voluntariamente, o que corresponde a 92% do total de países (194 Estados Membros) (WHO, 2019).

Percebe-se que tem crescido o número de Estados Membros com regulamentação local sobre medicamentos fitoterápicos. De acordo com a OMS, em 1999 apenas 65 países declararam ter regulamentação sobre fitoterápicos, em 2005 passou para 92 países, em 2012 aumentou para 116 países, e na última chamada da OMS, chegou-se ao marco de 124 países

que declararam ter regras definidas para controle ou governança sobre fabricantes e produtores de medicamentos fitoterápicos (Figura 2).

Figura 2 –Evolução do quantitativo de Estados Membros que declaram ter regulamentação local sobre medicamentos fitoterápicos. OMS 1999 a 2018.



Fonte: Adaptado de WHO, 2019

2.2 Regulamentação do uso das plantas medicinais em âmbito mundial

2.2.1 Região Africana

As diretrizes da OMS para o registro de medicamentos tradicionais na região africana se classificam em diferentes categorias levando em consideração a forma como foram preparados (Tabela 1).

Tabela 1 - Categorização de Medicamentos na Região Africana (diretrizes da OMS).

Categoria 1	Aqueles preparados por praticantes de saúde tradicional (Traditional Health Practitioners - THPs) para o tratamento de pacientes individuais. Normalmente não são regulados pelas leis do país, mas pelos próprios THPs
-------------	---

Categoria 2	Medicamentos tradicionais amplamente utilizados na comunidade, cuja sua formulação é conhecida e existe o possível valor comercial agregado.
Categoria 3	Aqueles que foram desenvolvidos através de pesquisas científicas
Categoria 4	Medicamentos tradicionais importados. Devem atender aos requisitos para a regulamentação de MT do país para o qual estão sendo importados

Fonte: (WHO, 2010)

Vale aqui salientar que as diretrizes para os registros de medicamentos tradicionais na região do Sudeste Asiático até 2003 tinha uma estrutura semelhante àquelas da região africana e isso destaca a longa história do uso da MT em ambas as regiões (WHO, 2010).

2.2.1.1 Mali

O Mali é o sétimo maior país da África e possui como região de fronteira sete países, ao norte pela Argélia, a leste pelo Níger, a oeste pela Mauritânia e Senegal e ao sul pela Costa do Marfim, Guiné e Burquina Faso. No Mali, como em muitos países africanos, 75% da população depende da medicina tradicional para os cuidados primários de saúde. Devido à grande dependência da população em relação a plantas medicinais, ao longo dos anos o país teve o apoio do governo para realizar pesquisas com foco no desenvolvimento de fármacos à base de remédios tradicionais (WHO, 2002).

O Departamento de Medicina Tradicional, dentro do Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde Pública (parte do Ministério da Saúde do país), foi fundado em 1968 (originalmente como o Instituto Nacional de Fitoterapia e Medicina Tradicional), e a partir de 1979, um de seus objetivos têm sido o desenvolvimento de Medicamentos Tradicionais Melhorados e Padronizados (Médicaments Traditionnels Améliorés - MTAs) (WILLCOX *et al.*, 2012).

Após início das legislações no Mali, começou a exploração industrial de plantas medicinais, promovendo atividades como a identificação de áreas naturais de crescimento de plantas medicinais, assim como, estudos botânicos, químicos e farmacológicos, e desenvolvimento de medicamentos tradicionais melhorados trazendo melhoria do controle de qualidade e treinamento em medicina tradicional. Vale destacar que desde 1974, associações de terapeutas tradicionais foram estabelecidas neste país (WILLCOX *et al.*, 2012).

Afim de obter autorização de comercialização, um dossiê de informações sobre a segurança e eficácia do remédio (Tabela 2) deviam ser submetidos à Commission Nationale d'Autorisation de Mise sur le Marché do Ministério da Saúde. Os regulamentos do Mali

dividem os medicamentos tradicionais dentro de quatro categorias, ou seja, os requisitos para o dossiê devem estar de acordo com as categorias explícitas na tabela 3. A maioria dos MTAs são da categoria 2, para os quais os ensaios clínicos não são requisitos absolutos (MAIGA; TOURE; BAMAKO, 2005).

Tabela 2 - Componentes do folheto para solicitação de autorização de marketing para uma Fitoterapia Tradicional no Mali.

Seção	Componentes detalhados
Carta de apresentação	Dirigido ao Ministério da Saúde e incluindo o nome e endereço do fabricante.
Dossiê Administrativo	Documento de registro dos memorandos de entendimento entre o fabricante e uma instituição de pesquisa.
Amostras	10 amostras como vendidas.
Tarifas	Recibo de taxas de inscrição.
Dossiê Farmacêutico	- Monografia(s) completa(s) da(s) composição(ões) da(s) planta(s); - Métodos e etapas de preparação e produção; - Relatório de especialista em boas práticas de fabricação.
Relatório analítico de especialista.	- Método de controle de qualidade para matéria-prima; - Resultados de estabilidade e qualidade, testes de excipientes; - Método e resultados do controle de qualidade durante a produção; - Resultados do controle de qualidade do produto final; - Resultados dos testes de estabilidade do produto final.
Dossiê de farmacologia e toxicologia	- Dados farmacodinâmicos; - Resultados de agudos e subcrônicos testes de toxicidade; - Revisão da literatura sobre farmacologia e toxicologia; - Relatório de especialista sobre os testes realizados.
Dossiê clínico	- Aprovação ética para ensaios clínicos; - Seguindo protocolo de ensaio clínico (fases I/II); - Resultados de ensaios clínicos; - Relatório de especialista em ensaios clínicos realizados.
Relatório de especialista sobre uso tradicional	- Evidência de longa experiência de uso do medicamento na sua forma atual ou tradicional (mínimo 20 anos); - Apresentação detalhada de riscos toxicológicos conhecidos; - Riscos de uso incorreto do medicamento; - Riscos de dependência física ou psicológica.

Fonte: (MAIGA; TOURE; BAMAKO, 2005)

Tabela 3 - Categorização de Medicamentos no Mali.

Categoria 1	Medicina tradicional preparada por um profissional tradicional de saúde para um paciente individual com matérias-primas frescas ou secas, e com um tempo de prateleira curto.
Categoria 2	Medicina tradicional atualmente usada na comunidade, preparada com antecedência e composta de matérias-primas brutas.

Categoria 3	Extratos padronizados preparados com antecedência seguindo pesquisas científicas
Categoria 4	Moléculas purificadas de medicamentos tradicionais segundo pesquisa científica

Fonte: (WILLCOX *et al.*, 2012)

Desde 1990, os MTAs foram incluídos na lista nacional de drogas do Mali. Nesta lista estavam incluídos os medicamentos convencionais e que são comercializados em farmácias. Existem atualmente sete MTAs aprovados e mais estão em desenvolvimento, com a proposta de além de serem seguros e eficazes, serem menos dispendiosos do que os medicamentos importados, por conta da sua fabricação ser local (WILLCOX *et al.*, 2012).

De acordo com o Escritório das Nações Unidas Contra Drogas e Crimes (United Nations office on drugs and crime - UNODC), e instituições do Mali, como o Central Office for Narcotics (OCS), nos últimos anos, a região africana tornou-se um centro de consumo do tráfico internacional de drogas e medicamentos. As limitações das fronteiras, como no Mali, permitem que os traficantes façam o contrabando de grandes quantidades de drogas e medicamentos na região sem que sejam fiscalizados pelos órgãos competentes. Devido à falta de serviços acessíveis de saúde pública, muitas vezes os medicamentos são comprados nas ruas sem receita. Esses medicamentos costumam ser mais baratos do que os comprados em drogarias e representam um perigo real para seus consumidores, pois não está claro quais são as substâncias exatas que são prescritas e se elas correspondem aos sintomas do paciente (UNODC, 2018).

De fato, o tráfico de medicamentos ilícitos e fraudulentos representa uma grave ameaça à saúde pública, pois pode causar danos irreversíveis a seus consumidores e até causar óbito. A OMS desconhece a escala do número total de mortes atribuíveis a medicamentos falsificados, assim como a escala do negócio, entretanto, os custos para a saúde pública são enormes. Além do impacto direto sobre os indivíduos, as falsificações podem causar resistência a medicamentos que combatem doenças que são as principais causas de mortalidade. Segundo a UNODC (2018), a malária, que mata cerca de um milhão de pessoas por ano, é um excelente exemplo de que medicamentos fraudulentos podem causar danos à saúde de pacientes.

Estudos têm sido desenvolvidos para investigar como os médicos tradicionais no país tratam as doenças e enfermidades durante a gravidez (NORDENG *et al.*, 2013), malária e outros tipos de doenças (KASSAYE *et al.*, 2007; “Catalog of Major African Medicinal Plants”, 2014).

As plantas medicinais são usadas de diferentes maneiras no Mali, entre elas como remédio, alimento e também como terapias mágico-religiosas em rituais de cura. De acordo com a pesquisa *in loco*, realizada por Barros (2002) entre os anos de 1994 e 1996,

especificamente sobre a sociedade Dogon, o uso de plantas e minerais em rituais e encantações, são transmitidos de uma geração a outra dentro da linhagem paterna. Percebe-se que são saberes organizados, exercidos sobretudo por homens, com a crença de que tais práticas levam a um processo constante de formação da pessoa dogon e da sociedade.

Como citado anteriormente, o monitoramento dos metais nas plantas é de grande importância para proteger a população dos perigos de possíveis efeitos tóxicos e também para informar a população sobre o valor nutricional das plantas. Estudo realizado no Mali por Maiga *et al.* (2005), mostra que as concentrações de alguns íons metálicos tóxicos e essenciais foram pesquisadas em sete plantas medicinais e comestíveis. Ferro, manganês e zinco foram encontrados em altas concentrações em algumas das plantas, ou seja, 1,4 e 1,5 mg/g de ferro em *Cuminum cyminum* e *Bombax costatum*, respectivamente, 243 µg/g de manganês em *Hibiscus sabdariffa* e 62,8 e 67,1 µg/g zinco em *Spilanthes oleracea* e *B. costatum*, respectivamente, enquanto cobalto e cádmio não foram detectados em nenhum dos materiais vegetais estudados.

Os outros elementos químicos quantificados como Cr, Ni, Pb e Cu, estavam presentes em quantidades menores, nas faixas de 2,2-17,2 mcg/g para Cr, 1,6-8,1 mcg/g para Ni, 0,7-5,2 mcg/g para Pb e 2,4-17,1 mcg/g para Cu. Do ponto de vista toxicológico, nenhuma dessas plantas seria nociva para o usuário ao ingerir a droga vegetal da maneira tradicional, que consiste em preparar uma infusão da planta, desde que em quantidades que não atinjam um nível prejudicial. Segundo os autores, as plantas *B. costatum* e *C. cyminum* podem ser utilizadas como fontes de ferro no caso de um nível de hemoglobina muito baixo (MAIGA *et al.*, 2005).

2.2.1.2 África do Sul

A África do Sul é um país situado no sul do continente africano, no qual grande importância é dada ao uso de medicamentos fitoterápicos e plantas medicinais, assim, o número de sul-africanos que consultam curandeiros tradicionais é muito mais expressivo do que o número que procuram os representantes da medicina moderna, dentro deste contexto, os medicamentos tradicionais (MT) e os remédios à base de plantas são amplamente usados na África do Sul (NGCOBO *et al.*, 2011). Conforme publicado em 1998 pela OMS, naquele período existiam cerca de 200.000 curandeiros tradicionais no país, sendo que os medicamentos fitoterápicos produzidos por indígenas eram os mais utilizados para vários tratamentos de doenças. Além disso, os medicamentos fitoterápicos também eram usados para o autocuidado.

Entretanto, segundo Mills *et al.* (2005), a maioria desses MT eram mal regulamentados e podiam conter produtos adulterados e produzir efeitos adversos.

Em relação ao comércio das plantas medicinais, ou seja, produtos vegetais naturais, não existiam regulamentos específicos para registro e controle de novos medicamentos fitoterápicos na legislação. No entanto, uma vez que uma alegação relacionada à saúde fosse feita para um produto acabado, este deveria passar por todo o procedimento de avaliação do medicamento no CCM antes da comercialização (GERICKE, 1995).

O Programa de Medicamentos Tradicionais (TRAMED) do Departamento de Farmacologia da Universidade da Cidade do Cabo participou da formulação de uma proposta de esboço para o registro e controle de medicamentos tradicionais em 1994. Os objetivos do TRAMED eram: a) a promoção do uso de medicamentos tradicionais de qualidade; b) promoção da documentação dos medicamentos tradicionais e sua validação científica, contribuindo para os cuidados de saúde primária através do fornecimento de informação adequada aos médicos tradicionais e profissionais de saúde; c) apoiar o desenvolvimento industrial local neste setor; e d) contribuir para a formação de curandeiros tradicionais (FELHABER; GERICKE, 1996).

Remédios antigos, incluindo alguns medicamentos fitoterápicos amplamente conhecidos no país, já tinham registro pelo CCM, de acordo com padrões internacionalmente aceitos de eficácia e segurança. Os padrões farmacêuticos precisavam ser consistentes com os da Farmacopeia dos Estados Unidos (USP) ou da Farmacopeia Britânica (BP). Entretanto até 1995, não existia a possibilidade de apresentar solicitação de registro de MT na África do Sul, e não havia uma lista com indicações terapêuticas adequadas para o tratamento com medicamentos tradicionais (GERICKE, 1995).

Diante do exposto, a África do Sul tomou várias iniciativas para promover a prática e a regulamentação do uso de medicamentos tradicionais. Foi criada em 1996, a Política Nacional de Medicamentos que inclui medicamentos tradicionais, complementares e alternativos (Traditional, Complementary and Alternative Medicines - TCAM), ressaltando a importância e potencial, assim como os benefícios dos medicamentos tradicionais disponíveis no Sistema Único de Saúde da África do Sul. A TCAM estipula: a) a investigação dos medicamentos tradicionais quanto à eficácia, segurança e qualidade com o objetivo de incorporar seu uso no Sistema Nacional de Prestação de Cuidados de Saúde (nível primário); b) o registro e controle da comercialização dos medicamentos tradicionais. Outras iniciativas da TCAM incluem o estabelecimento de comitês de especialistas em medicina tradicional (Complementary and

Alternative Medicines – CAM), para aconselhar o Conselho de Controle de Medicamentos (Medicines Control Council - MCC) (GQALENI *et al.*, 2007).

De acordo com o trabalho publicado por Ngcobo *et al.*, (2011), a regulamentação e o registro de medicamentos tradicionais continuam apresentando desafios para vários países. Mesmo havendo melhoras no quadro jurídico e político da África do Sul com base nas diretrizes da OMS, atualmente não há diretrizes ou estruturas para o registro de MT na África do Sul. Ou seja, após vários anos é perceptível que o estatuto legal em relação às plantas medicinais na África, não está regulamentado para registro e controle de novos medicamentos fitoterápicos (NGCOBO *et al.*, 2011).

Até a presente data, não encontramos leis ou regulamentação dos limites de metais pesados em plantas medicinais consumidas na África do Sul, entretanto, pesquisas realizadas neste país têm sido publicadas envolvendo a quantificação de elementos como Al, Fe, Hg em várias espécies de plantas medicinais consumidas pela população (OKEM *et al.*, 2014).

2.2.2 Região do Mediterrâneo Oriental

O Mediterrâneo Oriental é a região que compreende o Levante, Anatólia, Grécia e Egito, banhado pelo mar Mediterrâneo. Desde o início de 1980, a OMS implantou o seu Escritório Regional com o intuito de incentivar a medicina tradicional na região. No período compreendido entre 1999 e 2001, as Conferências de Autoridades Reguladoras de Medicamentos do Mediterrâneo Oriental forneceram orientações gerais às autoridades reguladoras de medicamentos da região, para o desenvolvimento e implementação de sistemas regulatórios preliminares para medicamentos fitoterápicos, afim de atender principalmente às necessidades de países que são produtores e importadores de medicamentos fitoterápicos (WHO, 2006).

Acontece então, em 2002, a 49ª reunião do Comitê Regional da OMS no Mediterrâneo Oriental, a qual resultou na resolução EM/RC49/R.9, a qual Estados Membros solicitavam orientações sobre medidas necessárias para desenvolverem políticas e regulamentos sobre medicina tradicional, complementar e alternativa nos países do mediterrâneo (WHO, 2006).

Entre 7 e 9 de junho de 2003, um *workshop* regional realizado em Abu Dhabi, Emirados Árabes Unidos, teve a participação de representantes de autoridades nacionais do setor de drogas/medicamentos de seis países da Região (Bahrein, Jordânia, Catar, Arábia Saudita, Emirados Árabes Unidos e Iêmen). Neste *workshop*, após intensa discussão e revisão pelas autoridades nacionais de vários países da Região do Mediterrâneo Oriental, diretrizes sobre

requisitos para o registro de medicamentos fitoterápicos foram finalizadas. As diretrizes deveriam ser usadas para a avaliação de drogas botânicas brutas e para produtos industrialmente preparados (WHO, 2006).

Do *workshop*, uma lista de substâncias e combinações à base de plantas tradicionais foi criada com o intuito de facilitar o procedimento para apresentação de propostas pelos Estados Membros ao Escritório Regional da OMS para o Mediterrâneo Oriental. Na proposta deveriam conter os seguintes itens: nome científico botânico da planta (nomenclatura binominal latina) e nome comum/inglês da planta; nomes comuns do fabricante em idiomas regionais; parte da planta usada; nome do medicamento fitoterápico; nome comum do medicamento fitoterápico; forma de dosagem (por exemplo, pó, chá de ervas, extrato); modo de administração (por exemplo, oral, uso externo, inalação); intervalo de dosagens seguras, conforme encontrado na literatura; e categoria de segurança. As categorias de seguranças foram divididas em: Classe I - segurança estabelecida pelo uso ao longo do tempo; Classe II - seguro sob condições específicas de uso (deve, preferencialmente, ser coberto por documentação bem estabelecida); e Classe III - medicamentos fitoterápicos de segurança incerta (WHO, 2006).

Além disso, os dados de segurança necessários para o registro de novos medicamentos fitoterápicos deveriam ser idênticos para qualquer nova substância e deveriam incluir: toxicidade de dose única; toxicidade de dose repetida; toxicidade crônica; toxicidade direcionada ao órgão, se necessário; imunotoxicidade; toxicidade embrionária/fetal e pré-natal, se necessário; mutagenicidade/genotoxicidade, se necessário; carcinogenicidade, se necessário; e tolerância local (WHO, 2006).

Em relação à farmacovigilância de medicamentos fitoterápicos, ficou estabelecido nesse *workshop* que onde tais unidades existirem, as notificações de reações adversas a medicamentos (RAM), necessárias para coleta e avaliação de informações sobre medicamentos, deveriam incluir informações sobre medicamentos tradicionais e fitoterápicos. Neste caso, na análise de relatórios de RAM, deveriam ser consideradas pesquisas bibliográficas sobre o produto, seus constituintes e qualquer co-medicação, bem como o período da ocorrência dos sintomas. Verificar a dosagem utilizada comparada com a dosagem especificada na literatura; bem como relatos de casos semelhantes em bancos de dados em relação a associação com outros medicamentos fitoterápicos ou produtos combinados. Se nenhuma informação fosse encontrada na literatura, ou se constatasse que uma associação não fosse plausível devido à dose baixa, poderia haver um problema relacionado à qualidade do produto, então seria verificada a possibilidade de adulteração, substituição, contaminação (por exemplo por microtoxinas) e principalmente metais pesados (WHO, 2006).

Em países do mediterrâneo como Bahrein, Jordânia, Catar, Arábia Saudita, Emirados Árabes Unidos e Iêmen, a autoridade reguladora deve emitir uma licença de publicidade após avaliação satisfatória da embalagem, para garantir que o público receba as informações corretas sobre o produto, sem alegações ambíguas ou falsas. A mídia impressa e eletrônica deve ser notificada para garantir que todos os fabricantes de medicamentos à base de plantas obtenham uma licença de publicidade da autoridade nacional antes de tais anúncios serem divulgados. Essas medidas visam o compartilhamento de informações sobre medicamentos fitoterápicos e a cooperação entre os países da Região (WHO, 2006).

Pesquisas envolvendo a quantificação de metais pesados em plantas medicinais têm sido desenvolvida em vários países do mediterrâneo. Alguns estudos destacam que várias espécies de plantas medicinais possuem concentrações de metais pesados, como o cádmio (Cd) e chumbo (Pb) que foram encontrados acima dos níveis permitidos recomendados pela OMS, e pelos órgãos regulamentadores, em 43 e 42 plantas medicinais, respectivamente. Concentrações mais altas de Pb (54ppm: *Silybum marianum*) e Cd (5,25ppm: *Artemisia herba-alba*) foram encontradas na família Asteraceae (AZIZ *et al.*, 2016).

2.2.3 Região das Américas

2.2.3.1 *Canadá*

Desde a década de 80 os medicamentos fitoterápicos são considerados e regulamentados como fármacos no Canadá e, portanto, devem estar em conformidade com a rotulagem, e outros requisitos estabelecidos pela Food and Drugs Act and Regulations, o que significa que, ao contrário dos EUA, um grande número de medicamentos fitoterápicos estão legalmente no mercado canadense. Antes de liberar um número de registro ou de identificação de um medicamento, o Canadá exige um exame minucioso da composição e da rotulagem. No Canadá, as combinações de ervas, contidas em monografias, são aceitas somente se justificadas por princípios terapêuticos comprovados. Solicitações que abordem prevenção ou tratamento de doenças graves, bem como aquelas que são inadequadas para autodiagnóstico e tratamento, são proibidas neste procedimento (WHO, 1998).

No ano de 1986, foi criado o Comitê Especial chamado Canadian Health Protection Branch (HPB), constituído por 3 farmacêuticos, 2 fitoterapeutas, 1 nutricionista e 1 médico, que classificou os medicamentos fitoterápicos como Medicina Popular. Sendo assim, sua utilização baseada em usos tradicionais, devia ser validada por estudos científicos. Uma Carta

Informativa foi emitida, em agosto de 1987, pelo HPB contendo uma lista de plantas consideradas perigosas, portanto seria necessária a inclusão de advertências na rotulagem. Naquela época, ervas e botânicos eram aceitáveis como drogas com base em afirmações reconhecidas e declarações quantitativas do ingrediente ativo (WHO, 1998).

Outra Carta Informativa foi emitida pelo HPB em janeiro de 1990 para esclarecer a política do Departamento de Proteção à Saúde sobre medicamentos fitoterápicos. Esta por sua vez tinha o intuito de orientar sobre os requisitos regulatórios e aconselhar sobre os mecanismos de solicitação de Números de Identificação de Medicamentos (NIM) para esses produtos. Ênfase era dada aos fatores mais importantes, como determinar se um produto à base de plantas era considerado um alimento ou um medicamento; a atividade farmacológica dos ingredientes, assim como a finalidade para ao qual o produto se destinava; e as representações feitas em relação ao seu uso. Os medicamentos fitoterápicos nesta Carta de Informação foram classificados em dois grupos principais: a) ervas listadas em farmacopeias e obras de referências farmacológicas e que geralmente têm suas propriedades, posologia, indicações e contraindicações para um uso seguro¹; b) as ervas que receberam relativamente pouca atenção na literatura científica e, portanto, podem não ser tão conhecidas no Canadá². Esperava-se que os medicamentos fitoterápicos do grupo “b” fossem usados para doenças autolimitadas menores. Esses produtos que se baseiam no uso tradicional ou folclórico deveriam ser designados como medicamentos tradicionais, e alguns detalhes para aplicação do NIM foram abordados. No final do mesmo ano, diretrizes sobre "Medicamentos à base de ervas tradicionais" foram publicadas pelo HPB, afim de auxiliar os fabricantes no preenchimento de pedidos do NIN e em produtos de rotulagem (WHO, 1998).

Em 1992 o HPB apresentou uma proposta regulatória ao parlamento canadense. Desta forma o sistema regulatório canadense seguiu as diretrizes propostas pela OMS para a avaliação de medicamentos fitoterápicos. Todos os produtos naturais de saúde vendidos no Canadá estão sujeitos aos Regulamentos de Produtos de Saúde Natural, que entraram em vigor em 1º de janeiro de 2004. Neste caso, tais regulamentos ajudam os canadenses a ter acesso a uma ampla gama de produtos naturais para a saúde que são seguros, eficazes e de alta qualidade. Vale ressaltar que para serem vendidos legalmente no Canadá, todos os produtos naturais utilizados na área de saúde devem ter uma licença de produto, e os *sites* canadenses que fabricam,

1 Produtos que contêm esses ingredientes à base de plantas eram analisados da mesma maneira que outros medicamentos e disponibilizados amplamente no mercado, tanto com prescrição quanto sem prescrição (WHO, 1998).

2 Há literatura disponível sobre seu uso tradicional em uma base empírica, e essas referências são consideradas úteis para apoiar a aceitabilidade de produtos fitoterápicos (WHO, 1998).

embalam, etiquetam e importam esses produtos devem ter licenças aprovadas pelo governo (CANADÁ, 2013).

Recentemente, em 2021, o Canadá, publicou documentos de orientação para fornecer assistência à indústria e aos profissionais de saúde sobre como cumprir os estatutos e regulamentos vigentes. Há também documentos com orientações sobre as exigências da Health Canadá (Ministério da Saúde do Canadá), as quais devem ser implementadas de forma justa, consistente e eficaz (CANADÁ, 2021).

Em relação as impurezas elementares, o Canadá preconiza que estas podem ser testadas individualmente ou como metais pesados total, expressos na fase final do produto ou na fase de matéria-prima, isso se forem testados todos os ingredientes medicinais e não medicinais. Neste caso, o teste deve ser feito de acordo com a Farmacopeia dos Estados Unidos ou qualquer outro método internacionalmente aceito para elementos individuais. Os critérios de tolerância para arsênio, cádmio, chumbo e mercúrio total são consistentes com os padrões internacionais relevantes. Quando o teste é realizado na fase de matéria-prima, deve ser realizado o cálculo da exposição diária total no produto final. Esse cálculo é feito com base na quantidade de cada ingrediente presente no produto, no máximo potencial de contaminação dados os limites propostos para cada matéria-prima e na dose diária do produto. Exemplos deste tipo de cálculo podem ser encontrados no capítulo geral da Farmacopeia dos Estados Unidos, contaminantes elementares em suplementos dietéticos, publicado no fórum da farmacopeia 36 (USP, 2003). Os critérios de tolerância para metais individuais nas especificações são definidos em ppm ou outra especificação baseada em concentração, a exposição diária para a população considerada vulnerável não deve ser excedida. A ingestão diária máxima deve ser documentada na justificativa do Formulário de Especificações do Produto Acabado e usada para justificar o limite proposto (WHO, 1998).

Estudos envolvendo a quantificação de metais pesados no Canadá têm sido realizados nos últimos anos, entretanto a legislação não prevê os limites para plantas medicinais comercializadas.

2.2.3.2 *México*

No México, as plantas medicinais tiveram um papel importante na cultural dos povos indígenas pré-colombianos, além disso, atualmente essa cultura alcançou o México moderno (GANDHI et al., 2020). O México é um país que desenvolveu uma forma original e eficaz de classificar seus conhecimentos sobre plantas medicinais. Durante décadas, a medicina

tradicional foi banida e suas práticas proibidas. No entanto, a medicina tradicional mexicana sobreviveu, antepondo às medidas de tendências políticas que davam prioridade absoluta à medicina científica moderna e à tendência dos cientistas de minimizar os conhecimentos tradicionais (VIESCA-TREVIÑO, 1991). Apesar das proibições que os espanhóis estabeleceram no início XV, o interesse de comercializar as plantas nativas da Nova Espanha na Europa continuou, e assim, no século XVI, foi criado o Códice Badiano, também conhecido como Códice de la Cruz-Badiano, que surgiu com o propósito de comercialização dessas plantas. Este compêndio documentou a vasta flora medicinal de século, com pelo menos 41 ilustrações de plantas, e que praticamente constituiu o primeiro documento e lista de plantas medicinais do México (HERSCH-MARTINEZ; FIERRO, 2001).

As diretrizes do México para o cultivo e coleta de plantas medicinais aconselhavam o órgão regulador local para a atenção a diferentes aspectos da fitoterapia como métodos de coleta, seleção de local, clima e considerações de solo e a correta identificação de sementes e plantas. Essas diretrizes também continham orientações para rotulagens e componentes legais para padrões de qualidade. No México, o remédio a base de plantas trata-se da preparação de partes de plantas medicinais, isoladas ou combinadas, e derivados apresentados sob forma farmacêutica cujo saber popular ou tradicional tenha atribuído propriedades para o alívio dos sintomas de uma doença. Neste sentido, tais remédios não devem conter psicotrópicos ou narcóticos, produtos hormonais ou substâncias em concentrações que representem qualquer risco para saúde. As plantas utilizadas como matéria-prima devem ser higienizadas de acordo com as normas ou especificações vigentes. De acordo com o Regulamento de Produtos de Saúde, para comercializar um remédio fitoterápico, a Comissão Federal para Proteção contra Riscos Sanitários (COFEPRIS), emitia uma autorização correspondente a uma chave alfanumérica (*clave alfanumérica*) após a apresentação da documentação apropriada (WINSLOW; KROLL, 1998).

No país, são considerados produtos fitoterápicos aqueles obtidos a partir de matéria vegetal ou derivados, cujos principais ingredientes são porções de plantas ou extratos padronizados, corantes, sucos ou resinas, óleos graxos ou essenciais, na forma farmacêutica cujo efeito terapêutico e segurança tenham sido comprovados na literatura científica nacional ou internacional. Além disso, os medicamentos fitoterápicos podem incluir em sua formulação excipientes e aditivos. Esta definição não inclui substâncias psicotrópicas ou narcóticas sintéticas, misturas com drogas alopáticas, procaína, efedrina, ioimbina, chaparral, germânio, hormônios animais ou humanos e outras substâncias com atividade hormonal, bem como outros produtos que representem risco para a saúde. Ingredientes ativos isolados e quimicamente

definidos e produtos injetáveis não são considerados produtos à base de plantas. Os medicamentos fitoterápicos estão sujeitos a registro sanitário antes da comercialização (GANDHI *et al.*, 2020).

A Lei no México estabelece que todos os produtos com indicações para prevenção ou tratamento de doenças devem receber autorização. Remédios e medicamentos fitoterápicos podem ser vendidos no comércio livremente, sem receita. O The Pharmacopoeia Commission é responsável pela revisão das monografias, entretanto nenhuma revisão é feita antes do registro. Um novo acordo foi proposto em abril de 2012, que determina as plantas proibidas ou permitidas para chás, infusões, óleos vegetais comestíveis e suplementos alimentares, ainda em revisão, porque o texto não menciona o uso/método. Assim, autoridades de saúde estão revisando o acordo para corrigi-lo, uma vez que retiraram 197 plantas por serem perigosas, incluindo a "Aloe Vera", representando um risco para a economia local (GANDHI *et al.*, 2020).

Um livro intitulado “Monografía de las plantas medicinales de Michoacán I. Hierbas y bejucos nativos” foi publicado em 2018 por pesquisadores mexicanos. Essa monografia foi dividida em duas seções: a primeira trata das bases biológicas e sociais que influenciaram a exploração e o uso de plantas medicinais no México; a segunda inclui informações básicas sobre 33 espécies de plantas medicinais que fazem parte do patrimônio cultural dos fitoterapeutas de Michoacán (ARIZAGA PÉREZ *et al.*, 2018).

Uma das últimas atualizações envolvendo plantas medicinais no México em 2021, trata-se do regulamento Lei Geral de Saúde sobre Controle Sanitário da Produção, Pesquisa e Uso Medicinal de Cannabis e seus Derivados Farmacológicos (MÉXICO, 2021).

2.2.3.3 *Estados Unidos da América*

No final da década de 1930, os Estados Unidos da América (EUA), aprovou a Lei de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos, desde então a Food and Drug Administration (FDA) definiu que medicamentos são todos os produtos que pretendem tratar, curar, mitigar ou prevenir doenças. Portanto nesta época para que qualquer reivindicação de medicamentos fitoterápicos fossem permitidos, os mesmos requisitos exigidos para regularização de medicamentos sintéticos deveriam ser seguidos. Dessa forma, afim de comercialização, a maioria dos produtos naturais nos Estados Unidos eram regulamentados como alimentos ou aditivos alimentares, embora muitos fossem usados pelos consumidores como remédios populares (KUIPERS, 1999).

Um estatuto de 1994, constante da Legislação Federal dos Estados Unidos, conhecida como A Lei de Saúde e Educação de Suplementos Dietéticos (Dietary Supplement Health and Education Act - DSHEA), definiu e regularizou os suplementos alimentares. Segundo a DSHEA, ervas são classificadas como suplementos dietéticos. Essa lei define suplementos de forma bastante ampla como “qualquer coisa que complemente a dieta”. Os suplementos, portanto, incluem vitaminas, minerais, ervas, aminoácidos, enzimas, tecidos de órgãos, metabólitos, extratos ou concentrados. A principal diferença entre um medicamento e um suplemento dietético é que os suplementos dietéticos não podem “diagnosticar, curar, mitigar, tratar ou prevenir doenças (USA, 2005).

Segundo Bent (2008), os fabricantes de suplementos dietéticos podiam fazer certas alegações quanto à estrutura/função, que muitas vezes eram alegações vagas em relação aos benefícios à saúde. Por exemplo, um produto *Echinacea* (frequentemente usado para tratar ou prevenir o resfriado comum) podia-se utilizar a simples alegação: "apoiar as defesas naturais do corpo". De acordo com as conclusões de Bent, um em cada cinco adultos norte-americanos utilizavam produtos à base de plantas, e para cerca de 20.000 produtos fitoterápicos disponíveis neste país, existia pouca evidência a respeito da segurança ou eficácia dos mesmos. Além disso, a regulamentação de ervas não garantia que os produtos disponíveis fossem seguros, e alegações de marketing falsas e ilegais eram comuns. Várias mudanças simples na regulamentação desses produtos poderiam melhorar drasticamente o uso apropriado de ervas (BENT, 2008).

Vários países ao longo dos anos têm elaborado seus regulamentos para o controle da produção, prescrição e comercialização de plantas medicinais e produtos fitoterápicos, incluindo parâmetros que definem os limites toleráveis de metais pesados em plantas. Nos EUA existem a entidade reguladora Farmacopeia dos EUA (USP – United States Pharmacopeia), além disso, existem legislações nacionais e regionais concebidas para regular a qualidade dos produtos à base de plantas (KOSALECK; CVEK; TOMIC, 2009).

A Convenção sobre Farmacopeia dos Estados Unidos mantém atualizado o Compêndio de Medicamentos Herbais (HMC). O HMC inclui padrões para produtos fitoterápicos aprovados pelas autoridades regulatórias nacionais para uso como ingredientes de medicamentos fitoterápicos ou incluídos em farmacopeias nacionais em todo o mundo. Não inclui medicamentos de origem animal, produtos químicos sintéticos ou derivados de biotecnologia. O produto à base de plantas medicinais deve incluir o material vegetal (fúngico ou alga) em sua forma intacta (planta inteira, raiz, partes aéreas, corpo de frutificação, etc.), produtos vegetais (gommas, látex, resinas, etc.) ou planta em suas formas processadas (pós, sucos, extratos e frações), mas não inclui o composto isolado puro (HMC, 2021).

2.2.3.4 *Argentina*

Na Argentina, situada na região sul das américas, as plantas medicinais são disponibilizadas para a população através de diferentes meios. Durante muitos anos as farmácias, as herboristerias e a indústria farmacêutica eram controladas/administradas por farmacêuticos, isto de acordo com a Lei de Medicamentos e a Farmacopeia Nacional, que descrevia as responsabilidades do farmacêutico. Para as herboristerias existiam algumas ressalvas quanto a venda de produtos à base de plantas medicinais, a lei autorizava a venda de medicamentos vegetais, desde que não houvessem misturas, ou seja, a mistura de plantas exigia a contratação de um farmacêutico para realizá-la. As misturas de drogas vegetais no país são controladas, juntamente com as preparações feitas pela indústria, de acordo com a Lei sobre Medicamentos nº 16.463 do país. É relevante mencionar que na legislação argentina não existia uma definição oficial do que são plantas medicinais, o que causava uma enorme confusão quanto a manipulação e legislação de produtos. Além disso, quem cultivava plantas medicinais devia ter autorização do Ministério da Saúde (SALDIVIA; BANDONI, 1987).

Na Argentina, para a autorização de introdução no mercado de um medicamento, era geralmente exigido que houvesse um laboratório que a produzisse e que cumprissem os requisitos legais do artigo 27.º decreto 97631/64 da Lei n.º 16.463 de 1977. Neste caso, quando o princípio ativo era descrito na Farmacopeia Nacional Argentina, podia-se fazer referência a tal monografia, caso contrário, deveria ser apresentada uma "pré-monografia" para aprovação do Instituto Nacional de Farmacologia e Bromatologia, responsável pelos medicamentos e alimentos. A partir disso era concedido um número de certificação que permitia a venda a nível nacional. No que diz respeito à documentação necessária para o cumprimento do artigo 27, o Instituto Nacional de Farmacologia e Bromatologia emitia uma ficha informativa (SALDIVIA; BANDONI, 1987).

Até o ano de 1987, na Farmacopeia Nacional Argentina, existiam três categorias de plantas e suas preparações: drogas brutas; princípios ativos puros; e extratos ou frações com uma composição química complexa extraída diretamente de uma planta medicinal, por exemplo, óleos fixos, essenciais ou resinas. Até 1987, o número total dessas monografias eram de 889. As monografias não consideravam preparações farmacêuticas como extratos, tinturas, águas aromáticas, etc. Das 889 monografias, apenas 56 descreviam drogas brutas, entretanto, 33 descreviam extratos ou frações (SALDIVIA; BANDONI, 1987).

As definições vigentes na normativa argentina sobre produtos à base de plantas medicinais, se dá pela Resolução (MSyAS) N° 144/98 e com disposições elaboradas de acordo

com a Administração Nacional de Medicamentos, Alimentos e Tecnología Médica (ANMAT). Define-se que os medicamentos fitoterápicos de acordo com o artigo 1º, alínea a) do Decreto 150/92 (considera necessário adequar a regulamentação das normas legais referentes ao registro, elaboração, prescrição, venda, comercialização, exportação e importação, de forma a compatibilizar essas atividades com as reformas estruturais em curso a nível econômico e social), mas que não cumpram os requisitos estabelecidos para as especialidades medicamentosas ou farmacêuticas definidas na alínea d) do artigo 1 da referida norma, e que contêm como princípio ativo drogas vegetais puras e/ou misturas definidas destas e/ou preparações de medicamentos de origem vegetal, tradicionalmente utilizadas para fins medicinais, que não contenham substâncias ativas quimicamente definidas ou suas misturas, mesmo quando se tratem de constituintes isolados de plantas, exceto nos casos em que se justifiquem. Nesse sentido, drogas vegetais é definido como plantas inteiras ou suas partes, moídas ou em pó (flores, frutos, sementes, tubérculos, cascas, etc.) frescas ou desidratadas, bem como sucos, resinas, gomas, látex, óleos essenciais ou fixos e outros componentes semelhantes, que são usados puros ou misturados na preparação de medicamentos fitoterápicos (ARGENTINA, 1992).

O Ministério da Saúde da Província de Buenos Aires publicou em 1993 um regulamento para registo e comercialização de plantas medicinais. Com este regulamento, foi estabelecida a obrigação de registro de ervas medicinais, no qual o registro deve conter o nome da planta, parte da planta, princípios ativos, e indicações. No caso de uma mistura de ervas, o benefício da combinação tinha que ser demonstrado. Após apresentação da documentação contendo todos os dados citados, era então emitido um certificado pelo Laboratório Central de Salud, no qual tinha apenas cinco anos de validade, devendo ser aplicada uma prorrogação por 30 dias antes do vencimento (ARGENTINA, 1993).

De acordo com Calixto (2000), existia falta de controle das matérias-primas, falta de controle sobre a planta silvestre, falta de critérios científicos para a coleta de plantas e falta de controle sobre os métodos de secagem, conservação ou moagem.

Em 2009 tramitou um projeto de lei sobre drogas vegetais, preparações de vegetais e medicamentos (Expediente 3297-D-2009) proposto na Argentina, o artigo 1º tinha como objetivo promover a pesquisa, o desenvolvimento, a produção e a acessibilidade em plantas medicinais, drogas vegetais, preparados de drogas vegetais e medicamentos fitoterápicos, bem como regulamentar sua distribuição e comercialização. De acordo com a proposta, a preparação de misturas de medicamentos fitoterápicos só deveria ser realizada em estabelecimentos que fabricam e distribuem medicamentos fitoterápicos ou em farmácias com fitoterapeutas

autorizados que possuíssem laboratórios próprios ou de terceiros, desde que preparados por indicação médica e preparo pelo profissional farmacêutico, diretor técnico do estabelecimento, conforme regulamentação em vigor. Ainda segundo o projeto, a comercialização dos produtos abrangidos por esta lei sem as condições de conservação, rotulagem, armazenamento e protocolo de fiscalização estabelecidas, falta de rotulagem nas embalagens com as informações e indicações estabelecidas, ambas seriam consideradas crime (ARGENTINA, 2009).

São escassos os trabalhos publicados no período de 2015-2021 com tais dados atualizados envolvendo o número de monografias de plantas medicinais desenvolvidas especificamente na Argentina. Entretanto, um livro publicado por Alonso e Desmarchelier (2015) reúne 120 monografias de plantas medicinais argentinas de interesse para a atenção primária à saúde. Cada monografia incluía primeiro os nomes populares e científicos das espécies e seus sinônimos, bem como as equivalências do nome popular em inglês, português e várias línguas indígenas da região: Mapuche, Guaraní e Quechua. (ALONSO; DESMARCHELIER, 2015).

De fato, não existem dados disponíveis atualizados sobre a Política Nacional De Medicina Tradicional e Complementar. No entanto, existe legislação nacional exclusiva para medicamentos fitoterápicos (Resolução 144/1998 e Provisões 2673/99, 2671/99 e 1788/00) (WHO, 2019). A atualização mais recente do país envolvendo tais leis foi realizada em 2013. Os regulamentos classificam os medicamentos fitoterápicos como: medicamentos prescritos; não prescritos e fitoterápicos; dietéticos; suplementos; e alimentos funcionais. Eles são vendidos com receitas médicas. As farmacopeias utilizadas são o codex de medicamentos argentinos legalmente vinculativo (Codex Medicamentario Argentino) e a farmacopeia dos Estados Unidos (MOSTEIRIN, 2021).

As monografias utilizadas, embora não sejam juridicamente vinculativas, são as monografias do American Botanical Council e as monografias da União Europeia. A regulamentação da fabricação de medicamentos fitoterápicos para garantir sua qualidade exige a adesão às informações de fabricação nas farmacopeias e monografias acima, e há regulamentações para medicamentos fitoterápicos, separados daqueles para produtos farmacêuticos convencionais. O mecanismo para garantir o cumprimento é por meio de inspeções periódicas nas fábricas ou laboratórios. Os requisitos regulamentares para a avaliação de segurança de medicamentos fitoterápicos incluem referência aos dados de segurança em pesquisas científicas documentadas sobre produtos semelhantes e estudos de toxicidade. Os medicamentos fitoterápicos têm sido registrados desde 1999. Vale enfatizar que os medicamentos fitoterápicos classificados como medicamentos controlados, são vendidos nas

farmácias; aqueles classificados como medicamentos sem prescrição, automedicação ou medicamentos sem receitas, são vendidos em farmácias e outros pontos de venda (MOSTEIRIN, 2021).

A determinação de metais pesados como o Cromo e cobalto para o controle de qualidade em fitoterápicos argentinos tem sido realizada por alguns pesquisadores (GOMEZ *et al.*, 2007). Ainda são poucos os trabalhos publicados envolvendo a quantificação de metais pesados em plantas medicinais disponíveis na Argentina. De acordo com estudo realizado por Scarpa (2004), aproximadamente 619 usos medicinais foram registrados para 163 espécies de plantas durante o seu trabalho de campo. As plantas são utilizadas principalmente para doenças do aparelho digestivo (26,5% do total de utilizações); afecções cutâneas (14,6%); distúrbios respiratórios (9,1%); distúrbios reprodutivos (8,4%) e alterações do aparelho circulatório (7,7%); e como antipiréticos (7,5% do total de usos).

2.2.3.5 Chile

O Ministério da Saúde do Chile (MINSAL), atua desde a década de 90 na pesquisa e validação da fitoterapia medicinal como recurso terapêutico oficial do país. Atualmente, esse processo é conduzido pelo Departamento de Políticas Farmacêuticas e Profissões Médicas da Divisão de Políticas Públicas Saudáveis e Promoção da Subsecretaria de Saúde Pública do Ministério da Saúde do MINSAL. Em 1991, foi constituído um Grupo de Trabalho e Pesquisa em Plantas Medicinais e Fitoterapia no âmbito do MINSAL, cujo objetivo era estudar os aspectos relacionados com o exercício, perspectivas, saberes e opções da comunidade em relação às diferentes expressões da Medicina Tradicional. Como resultado do trabalho deste grupo, houve uma série de publicações (MELLADO *et al.* 1997).

Na década de 1990 surgiram estudos envolvendo o Cadastro de Plantas Medicinais utilizadas empiricamente pela população chilena, no qual foram identificadas aproximadamente 460 plantas. Entretanto, apenas 130 destas plantas tiveram alguma validação científica. No ano de 1997, houve a publicação do estudo *Herbolaria Médica do Chile: Diagnóstico da Situação Atual e Perspectivas Futuras da Medicina Oficial Chilena*, de autoria de Mellado *et al.* (1997), no qual identificou 464 espécies de plantas para uso medicinal em vigor a nível nacional e forneceu referências sobre os seus usos medicinais populares. No entanto, afirma-se que destas, apenas 65 apresentavam efeitos terapêuticos suficientemente validados cientificamente, sendo apenas 8 espécies nativas e as restantes todas introduzidas no país (MELLADO *et al.* 1997).

Em 2005, houve a publicação da pesquisa intitulada Monografia de Plantas Medicinais Chilenas, a qual foi realizada por pesquisadores chilenos e estava em conformidade com as exigências contidas no Decreto Supremo nº 286/2001 sobre a regulamentação de fitoterápicos tradicionais. Uma das exigências estabelecia que estes devem estar em uma lista aprovada por Resolução do Ministério da Saúde, expedida no uso de suas atribuições técnico-normativas legais. Este decreto considerava a necessidade de regulamentar o regime de controle a ser aplicado a determinadas substâncias e produtos que possuíssem o caráter genérico de produtos farmacêuticos (CHILE, 2001).

Em 2009, o MINSAL, por meio da Rede Protege, publica o documento digital Traditional Herbal Medicines (MHT), onde inclui a descrição de 103 espécies de plantas, contempladas na então Res. Ex. N ° 548/2009, atual Norma Técnica N ° 133 (2012). As 103 plantas reconhecidas pelo MINSAL são descritas por meio de monografias individuais que contêm seus diferentes nomes científicos e populares; sua aparência física, ilustrada por fotografias; a descrição de suas diferentes características e qualidades, tanto curativas como agronômicas, e em alguns casos culinárias, e fornece suas indicações terapêuticas. No ano de 2013 foi então formado um Grupo de Trabalho em Fitoterapia, encarregado de formular uma política de fitoterapia e apoiar o uso de fitoterápicos e medicamentos tradicionais em âmbito nacional.

Dentro de toda a cronologia temporal descrita acima, somente a partir de agosto de 1992 é que foi criada no Chile a Unidade de Medicina Tradicional com o objetivo de incorporar aos programas de saúde a medicina tradicional de eficácia comprovada e contribuir para o estabelecimento de sua prática. Foi elaborado um regulamento para o controle da prática de medicamentos alternativos, ou seja, a Lei nº 19.253 de outubro de 1993, incorporando o papel da medicina tradicional na saúde pública (MEDINA, 1994). É interessante destacar que a Portaria nº 435/81 definia os medicamentos fitoterápicos com alegação de indicação terapêutica e/ou recomendação posológica, como sendo medicamentos, neste caso ao contrário de alguns países, a venda era restrita em farmácias e drogarias. O registro de autorização de comercialização é necessário para produtos fitoterápicos (CALIXTO, 2000). Vale ressaltar que a lei nº 21.273 modifica a lei nº 19.253, que estabelece as regras de proteção, promoção e desenvolvimento dos povos indígenas, e cria a Corporação Nacional de Desenvolvimento Indígena, para reconhecer o povo Chango como etnia indígena no Chile, entre outras (CHILE, 2020).

No Chile, em relação ao estatuto legal do Código Sanitário, os produtos naturais são legalmente diferenciados da seguinte forma: a) medicamentos destinados a curar, aliviar ou

prevenir doenças; b) produtos alimentares para uso medicinal e com propriedades terapêuticas; e c) produtos alimentares para fins nutricionais. Existe vários regulamentos publicados pelo MINSAL visando o uso de plantas medicinais, levando o Chile nos últimos anos a avançar na regulamentação do seu uso, preparo e armazenamento, além de identificar aquelas que possuem respaldo científico apoiando seu uso terapêutico (ISP, 2021).

De acordo com o Instituto de Saúde Pública (ISP) do Chile, até o momento possui, detalhadas em monografia, informações sobre 47 espécies de plantas com propriedades tóxicas. Dessa forma, a autoridade sanitária faz apelo à não utilização e/ou recomendação dessas plantas para fins medicinais ou alimentares. Algumas dessas plantas crescem e fazem parte do ambiente urbano ou rural. Nessa lista, encontram-se plantas como a Cicuta e outras citadas pelo ISP em alertas anteriores, como é o caso da Noz da Índia (*Aleurites moluccanus* (L.) Willd.) e do Anis Estrelado Japonês (*Illicium anisatum* L.) que comprovaram ser prejudiciais à saúde devido à sua toxicidade. Assim, as monografias tem como objetivo fornecer detalhes sobre os componentes e efeitos tóxicos de cada espécie vegetal, acompanhados de imagens e/ou ilustrações para facilitar o seu reconhecimento (ISP, 2021).

Não encontramos regulamentação sobre a quantificação de metais pesados permitida em plantas medicinais no Chile. Entretanto, estudos científicos sobre a quantificação de metais pesados têm sido realizados no país. Quatro metais pesados (Cu, Cr, Mn e Zn) foram quantificados em amostras de *Azorella spinosa* da região de Maule no Chile (TAPIA *et al.*, 2019).

2.2.3.6 Colômbia

Seguindo exemplos de países da região, a respeito de plantas medicinais, a Colômbia em 1990 emitiu através do Ministério da Saúde os requisitos legais detalhados para registro de produtos naturais tradicionalmente usados e suas preparações farmacêuticas. Segundo definições deste país, um produto natural é o material de origem natural, tradicionalmente utilizado para fins terapêuticos e que só foi tratado (processado) por métodos físicos. Uma preparação farmacêutica a base de recursos naturais é o produto empacotado, que é utilizado para fins terapêuticos, usado apenas por via oral ou administrado topicamente. Um fato interessante é que os produtos com indicações terapêuticas deviam ser registrados como medicamentos, por outro lado, os chás de ervas eram registrados como alimentos. No caso de um produto de planta medicinal, devia ser certificado que a planta está incluída em uma lista oficial de plantas, além disso, as descrições no rótulo e um folheto explicativo deviam ser

apresentados. Neste mesmo ano, em agosto, uma resolução publicada pelo Ministério da Saúde listava 17 plantas, seus nomes comuns e botânicos, as partes utilizadas e seu uso tradicional que foi oficialmente aceito (COLÔMBIA, 1995).

Na Colômbia, os mercados locais tem suma importância no comércio de plantas medicinais, entretanto, existem poucos relatos de pesquisas comparativas na farmacopeia colombiana. Isso contrasta com a abundância de informações disponíveis para outros componentes no uso de plantas tanto na Colômbia, como em outros países. Em um inventário detalhado sobre os mercados de plantas medicinais na área metropolitana de Bogotá, de acordo com o estudo de Bussmann *et al.* (2018), um total 409 espécies de plantas medicinais foram listadas, ressaltando que a composição das espécies e aplicações medicinais eram diferentes entre os mercados da cidade.

Gómez-Estrada *et. al* (2011), afirmam que apesar da importância que os recursos naturais representam para a população, as autoridades sanitárias do país têm dado pouca atenção e o apoio governamental para a pesquisa e desenvolvimento de alternativas economicamente viáveis nesta área. Entretanto, tais afirmativas são contraditórias, uma vez que ao longo dos anos, as autoridades colombianas começaram a se concentrar no valor da biodiversidade do país e a criar mecanismos para seu uso criando leis para regulamentar a comercialização, produção, armazenamento, distribuição e uso de plantas medicinais. Em 1994, uma lista de plantas medicinais e seus usos aprovados foi produzida pela Comissão Revisora de Produtos Farmacêuticos (GONZALEZ, 1980).

Até o momento, o Instituto Nacional de Vigilância de Alimentos e Medicamentos (Invima) disponibiliza a todos os interessados, o documento referente às listas de plantas medicinais aprovadas para fins terapêuticos em seu site institucional: www.invima.gov.co. Este documento contém as categorias de preparações farmacêuticas à base de Plantas Medicinais (PFM) para produtos fitoterápicos de uso tradicional fabricadas no país (PFT), ou importadas para o território nacional e a metodologia de sua confecção (INVIMA, 2019).

Definições de regulamentação para a produção de plantas medicinais na Colômbia e controle de metais pesados em plantas medicinais não foram encontradas, entretanto, estudos envolvendo a quantificação de metais pesados em algumas espécies de plantas medicinais tem sido realizado neste país (SOSA-RODRIGUES *et al.*, 2021).

2.2.3.7 Brasil

A partir da década de 80, vários instrumentos normativos como resoluções, portarias e relatórios foram elaborados pelo Ministério da Saúde, para regularização e desenvolvimentos de políticas nacionais de plantas medicinais. A Portaria nº 212, de 11 de setembro de 1981, do Ministério da Saúde, definiu que o estudo das plantas medicinais deve ser uma das prioridades de investigação clínica. Assim, em 1982, surge o Programa de Pesquisa de Plantas Mediciniais (PPPM) da Central de Medicamentos (CEME) do Ministério da Saúde, que tinha como objetivo o desenvolvimento de uma terapêutica alternativa e complementar embasada no conhecimento científico, e que a partir de uma determinação do real valor terapêutico da planta, estabelecer o seu uso como planta medicinal. Uma vez determinado que tal planta tinha uma ação medicamentosa, eficiência terapêutica e não era prejudicial à saúde, essa planta integraria a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) (BRASIL, 2006c).

Em 1986 na cidade de Brasília, aconteceu a 8ª Conferência Nacional de Saúde, que em seu relatório final abordou a introdução de práticas alternativas de assistência à saúde no âmbito dos serviços de saúde, possibilitando ao usuário o acesso democrático de escolher a terapêutica preferida (BRASIL, 1986).

A partir da década de 90, várias agências reguladoras foram criadas no Brasil, entre elas, em 1991, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), vinculada ao Ministério da Saúde, que dentre suas atribuições é o órgão normatizador e fiscalizador de todos os processos relacionados às plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil. A Anvisa atua por meio de documentos, que compreendem Resoluções da Diretoria Colegiada, Instruções Normativas, a Farmacopeia Brasileira, assim como, o estabelecimento de adoção de compêndios internacionais oficiais como a Farmacopeia Internacional (OMS), Farmacopeia Alemã, Farmacopeia Americana, Farmacopeia Argentina, Farmacopeia Britânica, Farmacopeia Europeia, Farmacopeia Francesa, Farmacopeia Japonesa, Farmacopeia Mexicana e Farmacopeia Portuguesa, quando da ausência de informações na Farmacopeia Brasileira.

A partir de então vários marcos importantes podem ser descritos, dentre eles: reconhecimento da fitoterapia como método terapêutico (1992); criação do Grupo de Estudos de Produtos Fitoterápicos; instituição e normatização do registro de produtos fitoterápicos junto ao Sistema de Vigilância Sanitária (1995); criação da Subcomissão Nacional de Assessoramento em Fitoterápicos (CONAFIT); atualização da regulamentação de registro de medicamentos fitoterápicos e define o medicamento fitoterápico tradicional (2000); Política Nacional de Atenção à Saúde dos Povos Indígenas (2002); e por aí vai (BRASIL, 2006c). Em

decorrência da grande diversidade vegetal e tradição do uso de plantas medicinais, o Brasil a partir de 2005, passa a ser incluso na Política de Medicina Tradicional e Fitoterápicos feita pela ONU (BRASIL, 2006a).

Com o objetivo de regulamentar os propósitos da fitoterapia e utilização de plantas medicinais na atenção básica e expandir as opções terapêuticas ofertadas aos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS) (BALBINO; DIAS, 2010), em 2006 foi implementada no Brasil a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) (BRASIL, 2006a), que visa garantir o acesso seguro e uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos, além do desenvolvimento de tecnologias e inovações (BRASIL, 2006b).

Em 2009, foi publicada a Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS) (BRASIL, 2009), com a finalidade de orientar estudos e pesquisas que possam subsidiar a elaboração da relação de fitoterápicos disponíveis para uso da população com segurança e eficácia, e posteriormente serem incluídos na Rename, que são os medicamentos disponibilizados pelo SUS, na qual possui atualmente 12 medicamentos fitoterápicos (BRASIL, 2020).

Por meio da RDC nº 26 de 13 de maio de 2014, a Anvisa dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Esta RDC, entre outras coisas, define as nomenclaturas relacionadas a produtos à base de plantas medicinais, como podemos observar na figura 2. A planta medicinal (Figura 2.a) é a planta em sua forma original, cultivada ou não, utilizada para tratamentos terapêuticos, portanto, tudo o que não for planta fresca e colhida recentemente, é outro produto. Assim surgem novas definições, como droga vegetal, derivados vegetais, medicamentos fitoterápicos e medicamentos tradicionais fitoterápicos. A droga vegetal (Figura 2.b), de acordo com definição da RDC nº 26/2014, é a planta que passou pelo processo de colheita, estabilização e secagem, pode estar na forma íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada. O derivado vegetal (Figura 2.c) é a planta já na sua forma de extrato, óleo fixo e volátil, cera, exsudato e outros. As plantas medicinais, drogas vegetais e derivados vegetais, são considerados “matéria-prima vegetal”, e a partir dessa matéria-prima vegetal pode-se elaborar os medicamentos fitoterápicos (Figura 2.d) ou produtos tradicionais fitoterápicos (Figura 2.e). Ainda de acordo com RDC nº 26/2014, há uma diferença básica entre medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos, sendo que o primeiro comprova sua segurança e eficiência por meio de estudos clínicos e o segundo comprova estes itens pela demonstração do tempo de uso na literatura científica. Entretanto, apesar dessa diferença entre eles, ambos têm que apresentar padrões de qualidade similares. A RDC nº 26/2014 estabelece também como critério para regularização de

medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos a quantificação de metal pesadas em suas matérias-primas vegetais, conforme preconizado pela Organização Mundial da Saúde, utilizando laboratórios colaboradores da Farmacopeia Brasileira. (BRASIL, 2014).

Apesar de haver uma certa confusão na prática, em relação a essas definições empregadas na RDC nº 26/2014, é de vital importância que estejam claras, pois a partir de tais produtos/definições a Anvisa regulariza a comercialização de produtos à base de plantas medicinais.

Figura 2 - Definições da RDC nº 26/2014 relacionadas a produtos à base de plantas medicinais. a) Plantas Medicinais; b) drogas vegetais; c) derivados vegetais; d) medicamentos fitoterápicos; e) produtos tradicionais fitoterápicos.



Fonte: Adaptado de BRASIL, 2014

No Brasil e em outros países da América do Sul, ainda são escassos e insuficientes os estudos publicados acerca da quantificação de metais pesados e metaloides em plantas medicinais (ZÁRATE-QUIÑONES *et al.*, 2021), mesmo considerando a importância dos oligoelementos para o metabolismo humano, bem como os riscos inerentes à saúde humana (SILVA; FRANCISCONI; GONÇALVES, 2016).

A diversidade de espécies vegetais e biomas e a riqueza étnico-cultural existente no Brasil (EMPERAIRE, 2021), o aumento no consumo de plantas medicinais e fitoterápicos nos últimos anos (BRAGA; SILVA, 2021), o consumo indiscriminado e a crença de que produtos naturais não oferecem riscos à saúde (SILVA; FRANCISCONI; GONÇALVES, 2016), fica evidente a necessidade de uma normatização e fiscalização rigorosa da produção e comercialização desses produtos, com o intuito de garantir a segurança e a qualidade para o consumo humano, garantindo o cumprimento do direito constitucional do cidadão brasileiro conforme o Art. 196 da Constituição da República Federativa do Brasil “A saúde é direito de todos e dever do Estado” (BRASIL, 1988).

2.3 Metais pesados e metaloides nas plantas medicinais

A literatura que trata da quantificação de metais pesados em plantas medicinais é vasta e, como constatamos na leitura e escrita desta revisão, uma compreensão mais clara do padrão de como os metais se acumulam em tais plantas podem ser encontradas no trabalho publicado por Sarma *et al.* (2011).

Nos últimos anos, várias pesquisas têm destacado que as plantas medicinais são uma fonte potencial de toxicidade por metais pesados tanto para o homem quanto para os animais. (DOS SANTOS *et al.*, 2021; TSCHINKEL *et al.*, 2020). A quantificação de metais pesados e metaloides em plantas medicinais e seus impactos na saúde humana também são de grande importância devido ao aumento da poluição ambiental que afeta diretamente as plantas e, portanto, seus fitoterápicos (SILVA; FRANCISCONI; GONÇALVES, 2016). Os metais pesados mais comuns implicados na toxicidade humana incluem chumbo, mercúrio, arsênio e cádmio, embora o alumínio e o cobalto também possam causar toxicidade (DOS SANTOS *et al.*, 2021; DE SOUZA *et al.*, 2021). Entretanto, mesmo aqueles considerados essenciais para o metabolismo humano, quando ingeridos em grandes quantidades ou a longo prazo podem causar toxicidade em crianças, idosos, gestantes e principalmente em mães que amamentam (TSCHINKEL *et al.*, 2020).

Segundo a organização mundial de saúde é recomendado que as plantas medicinais, que constituem a matéria-prima da maioria dos remédios fitoterápicos, sejam verificadas quanto à presença de metais pesados (WHO, 1998). A maioria das pessoas, sejam consumidores ou comerciantes, que vivem em áreas onde essas plantas crescem, as colhem localmente para uso pessoal, familiar ou comercial, desconhecem se há acúmulo de metais pesados. De certa forma, a noção geral de que as plantas medicinais são seguras e desprovidas de toxicidade por metais

pesados ou qualquer tipo de contaminação, pode ser mal interpretada por várias pessoas. Além disso, de acordo com alguns estudos, foi possível mostrar que os níveis desses metais diferem na mesma planta coletada em diferentes localizações geográficas (ANNAN *et al.*, 2013). De fato, segundo estudos publicados, o solo, temperatura, clima ou o processo de armazenamento e processamento são os fatores que podem alterar a concentração de elementos presentes em plantas medicinais (ROSA, 2021).

Estudos envolvendo a toxicidade de metais pesados ou metaloides tem função primordial para a garantir a qualidade dos medicamentos fitoterápicos, fitofármacos e fitoterápicos (NARENDHIRAKANNAN; SUBRAMANIAN; KANDASWAMY, 2005; GARG *et al.*, 2007). É por causa da provável ingestão por humanos de quantidades potencialmente tóxicas de metais pesados que os pesquisadores enfatizam a importância de monitorar a presença de tais elementos em plantas medicinais, para evitar exposições humanas excessivas (LIANG; WANG; HUANG, 2004; ARCEUSZ; RADECKA; WESOLOWSKI, 2010).

Pesquisas realizadas na Nigéria com a planta medicinal *C. nigricans* usada para tratar várias doenças mostraram que as concentrações dos microelementos nas folhas possuem elementos na seguinte ordem: Fe > Mn > Cr > Zn > Cu > Pb > Cd, enquanto as do caule as cascas foram da ordem de: Fe > Mn > Zn > Cr > Pb > Cd > Cu. Neste caso, as folhas e a casca do caule de *C. nigricans* contêm nutrientes e elementos minerais de alto valor nutricional. As folhas são mais ricas em elementos minerais do que a casca do caule. Apesar dos autores alegarem que a planta possui nutrientes de alto valor nutricional, deixamos claro que a presença de elementos como Pb, Cd e Cr em plantas medicinais já é um sinal de que a mesma está contaminada, embora aleguem que baseado nos valores estipulados pela OMS a ingestão desta planta é segura (AYO, 2013). Os autores não realizaram uma estimativa de cálculos de riscos devido a ingestão de plantas medicinais, e não propuseram um modelo animal para a confirmação de toxicidade em humanos.

Como citamos anteriormente a concentração de elementos químicos em uma planta pode diferenciar dentro da mesma região de um país, como ocorreu no estudo realizado por Hagos e Chandravanshi (2016) na Etiópia, no qual os autores constataram que os teores dos principais metais (Ca, K, Na, Mg, Fe, Cr, Ni, Zn, Mn, Cu, Co) e metais tóxicos (Pb, Cd) nas sementes de feno-grego cultivadas em diferentes regiões da Etiópia eram diferentes estatisticamente. O estudo mostrou que as sementes de feno-grego são uma boa fonte de metais essenciais. No entanto, elas também continham grandes quantidades dos metais tóxicos (Cd e

Pb) e, portanto, não deveriam ser consumidos diariamente (HAGOS; CHANDRAVANSI, 2016).

Os autores realizaram uma comparação de seus resultados com o da literatura e constataram que o conteúdo de metais encontrados nas amostras de feno-grego etíope com os dados encontrados na literatura para Ca encontrada em semente de feno-grego foi mais alta na Etiópia (26364 mg Kg^{-1}) são maiores que aqueles quantificados pela Turquia ($2341 \pm 146 \text{ mg Kg}^{-1}$), Emirados Árabes Unidos (84 mg Kg^{-1}) e o menor valor na Arábia Saudita ($1,28 \text{ mg Kg}^{-1}$). A concentração de K encontrada na Etiópia foi intermediária (9120 mg Kg^{-1}) entre as concentrações de K encontradas em Arábia Saudita (272 mg Kg^{-1}) e nos Emirados Árabes Unidos (18203 mg Kg^{-1}). A concentração de Na quantificada nas sementes de feno-grego em Emirados Árabes Unidos (37280 mg Kg^{-1}) foi consideravelmente maior do que o concentrações encontradas na Etiópia (744 mg Kg^{-1}) e em Arábia Saudita ($20,3 \text{ mg Kg}^{-1}$). A concentração de Mg encontrada na Etiópia foi o mais baixo (69 mg Kg^{-1}) em comparação com as concentrações encontradas nos Emirados Árabes Unidos (168 mg Kg^{-1}) e na Turquia ($1373 \pm 45 \text{ mg Kg}^{-1}$) (HAGOS; CHANDRAVANSI, 2016). De fato, tal trabalho comprova que entre a mesma região de um país, como também entre países, a concentração de elementos de uma mesma espécie pode variar. Em seus estudos os autores não realizaram os cálculos de risco devido a ingestão desta planta.

Segundo um estudo realizado com 54 amostras de várias ervas medicinais disponíveis comercialmente em lojas na cidade de Irbid, na Jordânia, no processo de infusão de algumas plantas medicinais, a concentração de metais pesados diminui. Além disso, de acordo com os autores, a ingestão diária estimada calculada para os elementos tóxicos Pb e Cd por meio do consumo de infusões de ervas estava muito abaixo da ingestão diária tolerável estabelecida pela OMS (ABABNEH, 2017).

Os resultados de estudos realizados pelo Grupo de Espectroscopia e Bioinformática Aplicada à Biodiversidade e à Saúde (GEBABS) lotado na Faculdade de medicina/UFMS corroboram com aqueles obtidos por Ababneh (2017), ou seja, existe diferença entre a concentração de elementos químicos em plantas *in natura* e as concentrações de metais nos chás de plantas medicinais brasileiras também diminuem no estudo de (TSCHINKEL *et al.*, 2020; DE SOUZA *et al.*, 2021; DOS SANTOS *et al.*, 2021).

2.4 Avaliação de risco

Podemos definir avaliação de risco como um processo de estimar ambas as probabilidades que um evento poderá ocorrer, e a provável magnitude de sua adversidade envolvendo vários efeitos econômicos, relacionados à saúde, segurança ou ecológicos - durante um período de tempo especificado. Por exemplo, podemos determinar a probabilidade de que uma doença se espalhe e o efeito provável de seu desenvolvimento mutagênico em uma determinada área populacional em termos de gravidade de óbitos ou cura durante um período de dias. Além disso, podemos estimar a provável incidência de uma doença em uma comunidade onde o surto teve início. Ou, em outro tipo de avaliação de risco, podemos calcular os riscos para a saúde associados à presença de patógenos na água potável ou pesticidas nos alimentos. Assim, para avaliar o risco, devemos inevitavelmente comparar um risco a uma série de outros. Na verdade, a comparação de riscos potenciais associados a vários problemas ou questões, tem apresentado um subconjunto de avaliação de risco chamado “comparativo avaliação de risco” (GERBA, 2015; USEPA, 2021).

Os humanos podem ser expostos a várias substâncias químicas, de várias formas: por via oral (ou seja, comer alimentos, beber água subterrânea, transferência de mão para boca), via inalatória (poeiras, fumos, neblinas) e dérmica (contato com produtos químicos, aplicação e manipulação de medicamento) (GERBA, 2015). Sendo assim, é necessário determinar a quantidade máxima que um produto que pode ser ingerido, ou que uma pessoa pode estar exposta diariamente afim de estimar riscos e proteger a sua saúde. É por isso que precisamos calcular a Ingestão Diária Aceitável (IDA), Ingestão Diária Tolerável (IDT), ou ainda o termo em inglês Acceptable Daily Intake (ADI), para resíduos de pesticidas e contaminantes alimentares (TRUHAUT, 1991). A Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos substituiu o ADI e o TDI pelo termo único, Dose de Referência (RfD).

A ADI para humanos foi originalmente desenvolvida pelo comitê Joint FAO / WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) e definida como "uma estimativa da quantidade de um aditivo alimentar, expressa com base no peso corporal, que pode ser ingerido diariamente ao longo da vida sem risco considerável para a saúde. Ou seja, a ADI é amplamente usada para descrever níveis "seguros" de ingestão (HERRMAN; YOUNES, 1999). O JECFA é um comitê científico internacional de especialistas que define o valor ADI com base em pesquisas atuais, com estudos de longo prazo em animais e observações em humanos (LARSEN; RICHOLD, 1999).

A estimativa de risco surgiu na década de 80, porém nesta época a JECFA não forneceu inicialmente nenhuma orientação profunda sobre como avaliar as excursões de ingestão acima da ADI. Por volta de 1987, a OMS declarou que: " porque na maioria dos casos, os dados são extrapolados de estudos com animais ao longo da vida, a ADI se relaciona ao uso ao longo da vida e fornece uma margem de segurança grande o suficiente para que os toxicologistas não se preocupem particularmente com o uso de curto prazo em níveis de exposição que excedam a ADI, desde que a ingestão média por longos períodos de tempo não a exceda". Ao discutir a ADI acima dos limites recomendados, o JECFA em 1989 concluiu que as exposições de curto prazo a níveis que excedem a ingestão semanal tolerável provisória (PTWI) para um contaminante não é causa de preocupação, desde que a ingestão do indivíduo seja em média por períodos mais longos de tempo não excede o nível definido. O JECFA também afirmou que era impossível fazer uma generalização sobre o período de tempo durante o qual consumos em excesso do PTWI seriam toxicologicamente prejudiciais. Qualquer efeito prejudicial dependeria da natureza da toxicidade e da meia-vida biológica do produto químico em questão (LARSEN; RICHOLD, 1999). A validade de uma ADI depende muito da precisão dos estudos toxicológicos considerados para a segurança de um aditivo alimentar ou contaminante (SPEIJERS, 1999).

A concentração média de exposição à contaminantes é utilizada fazendo uso de variáveis que envolvem vários parâmetros a serem considerados da população exposta e as variáveis estimadas de ingestão de contaminantes. Para efeitos de conhecimento, a equação geral para ingestão de produtos químicos é dada como segue:

$$CDI = \frac{C \times CR \times EFD}{BW} \times \frac{1}{AT} \quad (1)$$

Onde, CDI é a ingestão diária crônica de; a quantidade de produto químico no limite de troca, que possui como unidade: mg / kg-dia; C - corresponde a concentração média de exposição sobre o período (por exemplo, mg/L para líquidos, ou mg/kg para massa ou mg/m³ para ar), aqui CR é a taxa de contato, a quantidade de contaminado meio contatado por unidade de tempo (L/dia, mg/dia ou m³/dia); Frequência e duração da exposição EFD, um variável que descreve por quanto tempo e como frequentemente ocorre exposição. O EFD é geralmente dividido em dois termos: EF é a frequência de exposição (dias/ano), e, ED duração da exposição (anos); BW trata-se da massa corporal média sobre a exposição período (kg); AT é o tempo médio de; o período durante o qual o a exposição é calculada em média (dias) (TSCHINKEL *et al.*, 2020; DOS SANTOS *et al.*, 2021).

Os riscos não cancerígenos são expressos em termos de um quociente de perigo (HQ) para uma única substância ou índice de perigo (HI) para várias substâncias e / ou vias de exposição.

$$\text{Quociente de perigo (HQ)} = \frac{[\text{Ingestão diária crônica}] \text{CDI}(\text{mg} / \text{kgdia}^{-1})}{\text{RfD}(\text{mg} / \text{kgdia}^{-1})} \quad (2)$$

Ao contrário de um carcinógeno, a toxicidade é importante apenas durante o tempo de exposição, que pode ser um dia, alguns dias ou anos. O HQ foi definido de modo que, se for inferior a 1, não deve haver risco significativo ou toxicidade sistêmica. Valores de razões acima de 1 podem representar um risco potencial, mas não há forma de estabelecer esse risco com alguma certeza (GERBA, 2015).

Quando a exposição envolver mais de um produto químico, a soma dos quocientes de risco individuais para cada produto químico é usado como uma medida do potencial de dano. Esta soma é chamada de índice de risco (HI):

$$\text{HI} = \text{Soma de quocientes de risco} \quad (3)$$

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Descrever as regulamentações relativas ao registro e notificação de drogas vegetais e fitoterápicos, com verificação *in loco* do cumprimento das normativas, descrevendo os estudos e riscos de metais pesados em plantas medicinais compreendidas na Relação de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde Brasileiro (RENISUS).

3.2 Objetivos específicos

Descrever as regulamentações relativas ao registro e notificação de drogas vegetais, medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos, com ênfase na quantificação de metais pesados;

Realizar um estudo *in loco* para verificação do cumprimento da normativa quanto à identificação, rotulagem e dosagem de drogas vegetais comercializadas em Campo Grande - MS;

Descrever estudos de quantificação de metais pesados em plantas medicinais compreendidas na Relação de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde Brasileiro (RENISUS) que possuem monografias publicadas.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Regulamentações de registro e notificação de drogas vegetais, medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos

Realizou-se um levantamento bibliográfico de artigos de periódicos, livros e documentos normativos oficiais, em bases de dados como o Portal de Periódicos Capes/MEC, PubMed, LILACS, Scielo, Google Acadêmico, portal do Ministério da Saúde, Diário Oficial da União e portal da Organização Mundial da Saúde. A pesquisa abrange informações do território nacional e internacional no período de 1930 até 2021.

4.2 Estudo *in loco* para verificação do cumprimento da normativa quanto à identificação, rotulagem e dosagem

Para a verificação do cumprimento das normativas que determinam os critérios de identificação, rotulagem e dosagem de drogas vegetais e medicamentos fitoterápicos, foi utilizada uma pesquisa *in loco* no comércio de plantas medicinais, incluindo banca de raizeiros (n = 5) e Mercado Municipal Antônio Valente (“Mercadão”) da cidade de Campo Grande-MS e através da consulta dos *sites* de empresas que comercializam plantas medicinais por *e-commerce*.

4.3 Estudos de quantificação de metais pesados em plantas medicinais compreendidas na Relação de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde Brasileiro (RENISUS)

Realizou-se um levantamento bibliográfico de artigos de periódicos, em bases de dados como o Portal de Periódicos Capes/MEC, PubMed, LILACS, Scielo, Google Acadêmico. Foram considerados artigos publicados no período de 2004 a 2021. Para a busca foram empregados os termos indexados “heavy metal and metaloides in country”, “medicinal plants and metal in country” e “metal contente in herbal medicine”. Foram considerados os artigos relativos às espécies vegetais compreendidas na RENISUS, que possuem monografias publicadas.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 Regulamentações de registro e notificação de drogas vegetais, medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos, com ênfase na quantificação de metais pesados

Se considerarmos a diversidade da flora brasileira, com cerca de 40 mil espécies de plantas, que representam 20% da flora mundial, os seis biomas brasileiros entre eles o cerrado, pantanal, pampas, Amazônia, caatinga e floresta atlântica e ainda a riqueza étnico-cultural (BARREIRO; BOLZANI, 2009; BRANDÃO *et al.*, 2013), o Brasil possui um grande potencial para o desenvolvimento de terapias baseadas em plantas medicinais (LEITE; CAMARGOS; CASTILHO, 2021). Porém, necessita de um rigoroso controle de produção e comercialização de plantas medicinais e fitoterápicos, a fim de garantir a segurança e a qualidade para o consumo humano. Pois de acordo com PALHARES *et al.* (2021), a situação do mercado de plantas medicinais no Brasil ainda é precária.

A Farmacopeia Brasileira oficial (BRASIL, 2019), possui um volume dedicado entre outros temas, a apresentar as monografias das plantas medicinais contendo informações relativas à identificação macroscópica e microscópica da espécie, testes, doseamento, embalagem e armazenamento. Existe também, as monografias das espécies vegetais constantes na Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS), denominadas de Informações Sistematizadas da RENISUS, que reúnem informações botânicas, caracterização e controle de qualidade da droga vegetal, do derivado vegetal e do produto final, bem como, informações de segurança e eficácia, colocando à disposição da sociedade o conhecimento científico sistematizado. Das 71 espécies listadas na RENISUS, 31 possuem monografias publicadas (Figura 4). Além disso, as monografias têm o objetivo de subsidiar o aprimoramento de normativas sanitárias, a incorporação de fitoterápicos no SUS e de contribuir com a Assistência Farmacêutica em plantas medicinais e fitoterápicos, favorecendo o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos pela população brasileira, conforme a Política e o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Por meio da publicação das monografias, pode ser identificada a necessidade de novas pesquisas, favorecendo o desenvolvimento tecnológico e a inovação de medicamentos e insumos estratégicos e fortalecendo estudos científicos, especialmente com plantas nativas brasileiras.

Figura 4 – Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS). Destaque em amarelo para as plantas com monografias publicadas.

RENISUS – Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS	
Espécies vegetais	
1	<i>Achillea millefolium</i>
2	<i>Allium sativum</i>
3	<i>Aloe</i> spp* (<i>A. vera</i> ou <i>A. barbadensis</i>)
4	<i>Alpinia</i> spp* (<i>A. zerumbet</i> ou <i>A. speciosa</i>)
5	<i>Anacardium occidentale</i>
6	<i>Ananas comosus</i>
7	<i>Apuleia ferrea</i> = <i>Caesalpinia ferrea</i> *
8	<i>Arrabidaea chica</i>
9	<i>Artemisia absinthium</i>
10	<i>Baccharis trimera</i>
11	<i>Bauhinia</i> spp* (<i>B. affinis</i> , <i>B. forficata</i> ou <i>B. variegata</i>)
12	<i>Bidens pilosa</i>
13	<i>Calendula officinalis</i>
14	<i>Carapa guianensis</i>
15	<i>Casearia sylvestris</i>
16	<i>Chamomilla recutita</i> = <i>Matricaria chamomilla</i> = <i>Matricaria recutita</i>
17	<i>Chenopodium ambrosioides</i>
18	<i>Copaifera</i> spp*
19	<i>Cordia</i> spp* (<i>C. curassavica</i> ou <i>C. verbenacea</i>)*
20	<i>Costus</i> spp* (<i>C. scaber</i> ou <i>C. spicatus</i>)
21	<i>Croton</i> spp (<i>C. cajucara</i> ou <i>C. zehntneri</i>)
22	<i>Curcuma longa</i>
23	<i>Cynara scolymus</i>
24	<i>Dalbergia subcyrosa</i>
37	<i>Lippia sidoides</i>
38	<i>Malva sylvestris</i>
39	<i>Maytenus</i> spp* (<i>M. aquifolium</i> ou <i>M. ilicifolia</i>)
40	<i>Mentha pulegium</i>
41	<i>Mentha</i> spp* (<i>M. crispata</i> , <i>M. piperita</i> ou <i>M. villosa</i>)
42	<i>Mikania</i> spp* (<i>M. glomerata</i> ou <i>M. laevigata</i>)
43	<i>Momordica charantia</i>
44	<i>Morus</i> sp*
45	<i>Ocimum gratissimum</i>
46	<i>Orbignya speciosa</i>
47	<i>Passiflora</i> spp* (<i>P. alata</i> , <i>P. edulis</i> ou <i>P. incarnata</i>)
48	<i>Persea</i> spp* (<i>P. gratissima</i> ou <i>P. americana</i>)
49	<i>Petroselinum sativum</i>
50	<i>Phyllanthus</i> spp* (<i>P. amarus</i> , <i>P. niruri</i> , <i>P. tenellus</i> e <i>P. urinaria</i>)
51	<i>Plantago major</i>
52	<i>Plectranthus barbatus</i> = <i>Coleus barbatus</i>
53	<i>Polygonum</i> spp* (<i>P. acre</i> ou <i>P. hydroperoides</i>)
54	<i>Portulaca pilosa</i>
55	<i>Psidium guajava</i>
56	<i>Punica granatum</i>
57	<i>Rhamnus purshiana</i>
58	<i>Ruta graveolens</i>
59	<i>Salix alba</i>
60	<i>Schinus terebinthifolius</i> = <i>Schinus arborescens</i>
61	<i>Solanum paniculatum</i>
62	<i>Solidago microglossa</i>
63	<i>Stryphnodendron adstringens</i> = <i>Stryphnodendron barbatimam</i>
64	<i>Syzygium</i> spp* (<i>S. jambolanum</i> ou <i>S. cumini</i>)
65	<i>Tabebuia avellanedae</i>
66	<i>Tagetes minuta</i>
67	<i>Trifolium pratense</i>
68	<i>Uncaria tomentosa</i>
69	<i>Vernonia condensata</i>
70	<i>Vernonia</i> spp* (<i>V. ruficoma</i> ou <i>V. polyanthes</i>)
71	<i>Zingiber officinale</i>
25	<i>Eleutherine plicata</i>
26	<i>Equisetum arvense</i>
27	<i>Erythrina mulungu</i>
28	<i>Eucalyptus globulus</i>
29	<i>Eugenia uniflora</i> ou <i>Myrtus brasiliensis</i> *
30	<i>Foeniculum vulgare</i>
31	<i>Glycine max</i>
32	<i>Harpagophytum procumbens</i>
33	<i>Jatropha gossypifolia</i>
34	<i>Justicia pectoralis</i>
35	<i>Kalanchoe pinnata</i> = <i>Bryophyllum calycinum</i> *
36	<i>Lamium album</i>

* definir a(s) espécie(s) com cultivo, estudos e indicação de uso

Plantas que tem monografia publicada

Fonte: (BRASIL, 2009a)

A Anvisa, por meio da RDC nº 26 de 13 de maio de 2014, estabelece critérios para o registro ou notificação de produtos à base de plantas, entre eles os medicamentos fitoterápicos (MF), obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais cuja segurança e eficácia seja baseada em evidências clínicas e que sejam caracterizados pela constância de sua qualidade e os produtos tradicionais fitoterápicos (PTF), que por sua vez, apresentam segurança e efetividade baseadas em dados de uso seguro e efetivo publicados na literatura técnico-científica. De acordo com o art. 14 da RDC nº 26 de 13 de maio de 2014, quando a droga vegetal usada no preparo do fitoterápico for adquirida de fornecedores, o fabricante do fitoterápico deverá enviar laudo do fornecedor, contendo obrigatoriamente as informações constantes no art. 8º, inciso I, e art. 13, incisos IV, VI, VII e VIII, e laudo de análise da droga vegetal realizado pelo fabricante do fitoterápico, contendo os demais requisitos do art. 13 (BRASIL, 2014).

Entre os critérios de controle de qualidade está a determinação de metais pesados em drogas vegetais e derivados vegetais, utilizados no preparo dos MF e PTF, utilizando laboratórios próprios ou colaboradores da Farmacopeia Brasileira. Para isso, deve ser apresentado laudo de análise da droga vegetal, indicando o método utilizado, especificação e

resultados obtidos da determinação de metais em um lote de amostras, passando por inspeções regulatórias após comercialização (BRASIL, 2014). Nesse sentido, os medicamentos e outros produtos sujeitos à vigilância sanitária devem atender às normas e especificações estabelecidas na Farmacopeia Brasileira, onde está estabelecido os valores de limites permitidos de impurezas de metais e não metais, na matéria prima. E quando da ausência de informações na Farmacopeia Brasileira, deve-se adotar os compêndios internacionais oficiais (BRASIL, 2009).

No entanto, apesar dos esforços em regulamentar e fiscalizar os MF e os PTF, as plantas medicinais sob a forma de drogas vegetais, que podem estar secas, íntegras ou trituradas usadas para o preparo de infusão, decocção (chá medicinal) ou maceração, são de difícil fiscalização e controle de qualidade, quanto a presença de metais pesados. Essa mesma dificuldade se aplica também quando as plantas medicinais estão sob a forma de derivado vegetal. Esse fato se torna ainda mais agravante, se considerarmos que as drogas e os derivados vegetais, principalmente de espécies nativas que são coletadas nos ecossistemas locais (PALHARES *et al.*, 2021), são comercializadas livremente em feiras, mercados populares e lojas de produtos naturais de vários estados brasileiros, podendo alcançar um grande público. PALHARES *et al.* (2021), evidencia esse fato ao afirmar que a situação do mercado de produtos à base de plantas medicinais no Brasil ainda é precária, devido à problemas, como a contaminação por bactérias, presença de insetos e areia, adulteração por substituição de espécies ou misturas com partes de outras plantas, identificação incorreta de espécies vegetais, além da presença de minerais não essenciais. Ichim *et al.*, 2020 afirma que o aumento da demanda por plantas medicinais resultou em problemas de adulteração intencional e contaminação acidental também em todo o mundo.

Assim, ressaltamos a necessidade de um rigoroso controle da produção e comercialização de plantas medicinais e fitoterápicos, a fim de garantir o acesso seguro e o uso racional para o consumo humano, conforme previsto na Política e Programa Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos (PNPMF) (BRASIL 2006a; BRASIL 2006b), além da necessidade de mais estudos e pesquisas acerca das espécies vegetais listadas na RENISUS (BRASIL, 2009), para que os fitoterápicos manipulados nas próprias unidades da Atenção Básica à Saúde, os fitoterápicos industrializados e as drogas/derivados vegetais comercializados, ofereçam verdadeiramente segurança e eficácia à população. Uma vez que, as políticas públicas voltadas às plantas medicinais e fitoterápicos, tem propiciado a expansão da fitoterapia no Brasil (RIBEIRO *et al.*, 2019).

5.2 Estudo *in loco* para verificação do cumprimento da normativa quanto à identificação, rotulagem e dosagem

5.2.1 Plantas medicinais comercializadas em Campo Grande - MS

Conforme averiguamos *in loco*, na Cidade de Campo Grande - MS, as plantas medicinais em forma de drogas / derivados vegetais e alguns medicamentos fitoterápicos são comercializadas livremente nas bancas de raizeiros e no Mercado Municipal sem a padronização de uma rotulagem e que não atende à normativa brasileira, RDC nº 26 de 13 de maio de 2014 (BRASIL, 2014). De acordo com as Figuras 5 e 6 podemos observar que várias plantas medicinais têm o seu nome popular escrito à mão, não existe uma dosagem em relação a ingestão diária para crianças adultos, idosos e grávidas, além disso, não existe o nome científico da espécie vegetal, não contém o nome do técnico responsável, número de lote e nem data de validade.

Figura 5 – Drogas vegetais comercializadas em banca de raizeiros e Mercado Municipal (Campo Grande/MS).
a) planta medicinal Burrito; b) planta medicinal Flor de São João; c) planta medicinal Imburana.



Fonte: Arquivo pessoal do autor (2021).

Figura 6 - Drogas / derivados vegetais e medicamentos fitoterápicos comercializadas em banca de raizeiros e Mercado Municipal (Campo Grande/MS).



Fonte: Arquivo pessoal do autor (2021).

As plantas medicinais comercializadas na forma de droga vegetal, não são consideradas como medicamentos, dessa forma não podem ter indicação terapêutica em sua embalagem, ou qualquer outra informação como posologia e restrições de uso que possam dar a entender que sejam utilizadas como medicamentos (BRASIL, 2014). Porém, conforme podemos observar na Figura 7, em algumas embalagens plásticas está explícito a descrição da doença a ser tratada, assim como a forma de utilizar e não existe restrição de uso nas embalagens. Fato este, que reforça a preocupação com a identificação das espécies vegetais, citada por Zhu *et al.*, (2021), como um dos fatores críticos para a geração de riscos à saúde humana, e a combinação inadequada de espécies de plantas e a falta de informação sobre dosagem, bem como a diferenciação de indicação para diferentes classes de pessoas (Figura 8).

Figura 7 –Drogas vegetais comercializadas em banca de raizeiros e Mercado Municipal (Campo Grande/MS).



Fonte: Arquivo pessoal do autor (2021).

Figura 8 – Problemas encontrados na Comercialização de Drogas vegetais comercializadas em banca de raizeiros e Mercado Municipal (Campo Grande/MS).



Fonte: Arquivo pessoal do autor (2021).

De fato, a constatação através da observação citada anteriormente é que reforça a necessidade de preocupação com a identificação das espécies vegetais, citada por Zhu *et al.* (2021) como um dos fatores críticos para a geração de riscos à saúde humana. Situação semelhante a que ocorre na África do Sul (Figura 9), em que as plantas medicinais são comumente vendidas em mercados abertos (feiras) sem a identificação adequada e rotulagem, conforme descrito por Ozioma e Chinwe (2019). Neste caso, não existe nenhuma comprovação científica evidente que a planta possa ou não ser realmente eficaz em algum tratamento de uma doença.

Figura 9 – Plantas medicinais comercializadas em banca de raizeiros na Região Africana.



Fonte: (OZIOMA; CHINWE, 2019).

A questão quanto a rotulagem e identificação é um fator de extrema importância em alguns países como o México, onde o órgão regulamentador recomenda que a fitoterapia seja realizada por métodos de coleta adequados, seleção de local, clima, solo, identificação correta das plantas, e principalmente a rotulagem para garantir os padrões de qualidade (GANDHI *et al.*, 2020).

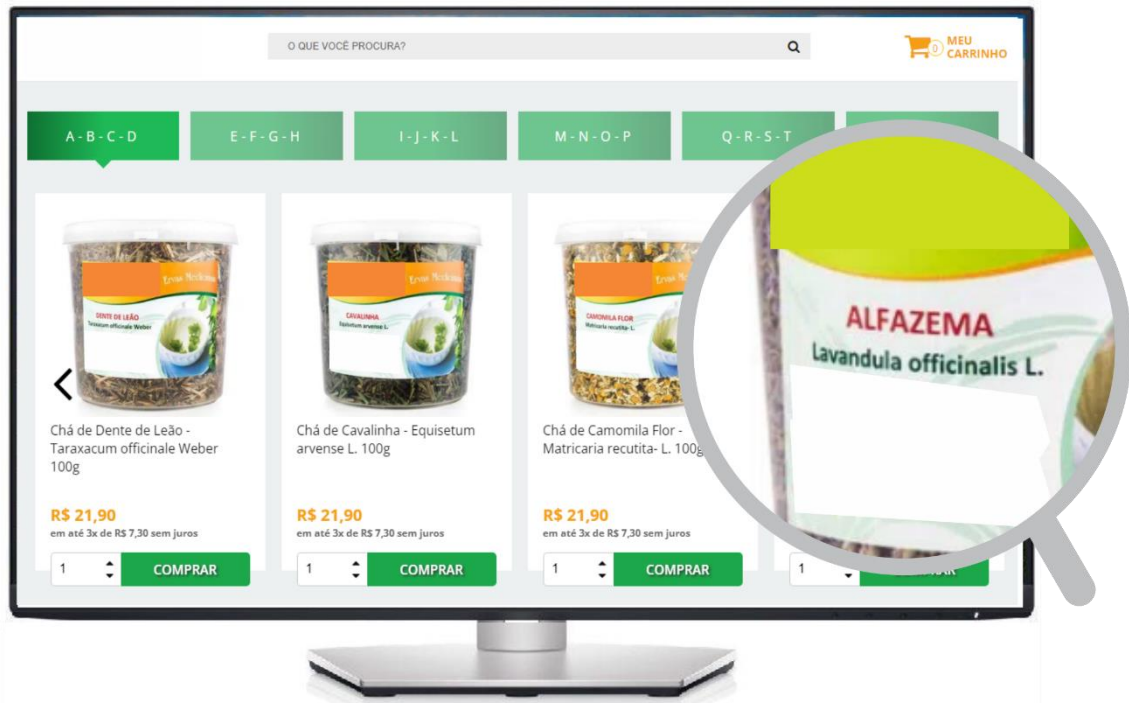
A constatação da venda de plantas medicinais e fitoterápicos livremente nas cidades, como em Campo Grande - MS, trata-se de uma prática executada durante anos, uma vez que em 2009 nesta cidade um levantamento bibliográfico averiguou a venda de várias espécies de

plantas medicinais comercializadas no mercado municipal desta cidade (USTULIN *et al.*, 2009). Por outro lado, as plantas também são vendidas livremente em mercados locais de outras cidades de vários estados brasileiros, como em Madureira, Rio de Janeiro, onde de 21 espécies de plantas estudadas por Bochner *et al.*, (2012), dependendo do preparo e uso, seis apresentaram propriedades tóxicas comprovadas. Em Belém do Pará, os pesquisadores constataram que algumas espécies de plantas são utilizadas para o tratamento bucal, e sua venda é uma prática comum em vários estabelecimentos, e que a sua comercialização ocorre, sobretudo, de forma empírica (RODRIGUES; SOBREIRA, 2020). Como sugestão, os pesquisadores destacam que existe uma necessidade da capacitação dos erveiros, para associação do conhecimento tradicional ao científico, para que a população tenha acesso a produtos com maior qualidade e segurança. Além disso, pesquisas sobre a comercialização de plantas medicinais envolvendo um estudo etnobotânico na feira livre do município de Guarabira, Paraíba, nordeste do Brasil também foram realizadas (ALVES *et al.*, 2016). Segundo a Anvisa, as plantas medicinais podem causar diversas reações como intoxicações, enjoos, irritações, edemas (inchaços) e até morte, como qualquer outro medicamento (BRASIL, 2020).

5.2.2 Plantas medicinais vendidas em *e-commerce*

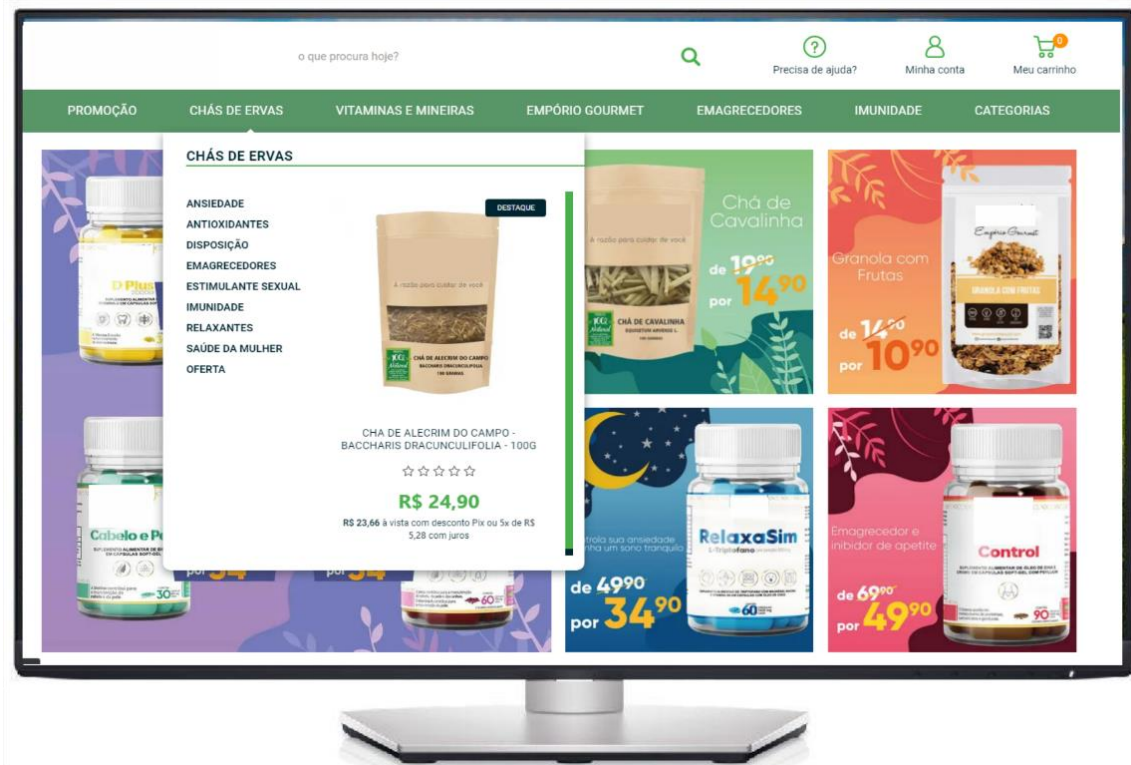
Além das plantas, drogas e derivados vegetais comercializadas em feiras ou mercado municipal de várias cidades, existe também a venda por *e-commerce*. Conforme constatamos existem alguns detalhes que nos chamam a atenção, como é o caso da rotulagem, onde as empresas deixam explícito nos rótulos das embalagens o nome popular e nome científico, porém não está incluso no rótulo de cada planta a maneira de preparo e dosagem específica para adultos, crianças, idosos e gestante (Figuras 10a e 10b). Constatou-se que nos *sites* de algumas empresas brasileiras, a maneira de preparo e dosagem diárias são disponíveis apenas nos *sites* das mesmas, não constando no rótulo.

Figura 10a – Drogas vegetais comercializadas por e-commerce.



Fonte: Imagens da internet (2021).

Figura 10b – Drogas vegetais comercializadas por e-commerce.



Fonte: Imagens da internet (2021).

Como mostra a Figura 11, algumas espécies de plantas medicinais estão sendo comercializadas sem a dosagem diária estabelecida quanto a idades, e um fato interessante é que a maneira de preparo de várias plantas medicinais são as mesmas, ou seja, utiliza-se 2 ou 3 colheres para o preparo do pó ou partes da planta. Em relação a dosagem, todas as plantas possuem a mesma dosagem diária, ou seja, ingerir de 2 a 3 xícaras ao dia. Em relação a contra indicação, apesar de ter um aviso que o produto pode conter traços de glúten, não há outras informações.

Figura 11 – Informações sobre Droga vegetal comercializada por *e-commerce*.



Fonte: Imagens da internet (2021).

Uma vez que as plantas medicinais possuem composições diferentes e são utilizadas para vários tratamentos, a sua ingestão diária deve ser estipulada, e misturas de plantas podem causar danos à saúde. Entretanto, de acordo com observações, constatou-se de que essas misturas de plantas estão sendo comercializados livremente pela internet o que algumas empresas denominam de Composto Multiervas (Figura 12), ou seja, trata-se de uma combinação das ervas com a alegação de que são ótimas para uma alimentação natural e saudável. Nesta tal denominação multiervas, recomenda-se fazer um chá e tomar três vezes ao dia, entretanto, não existe a quantidade em litros que deve ser ingerida ao dia, e se pode causar ou não alguns danos

à saúde de crianças, idosos ou grávidas. Algumas plantas medicinais são intrinsecamente tóxicas em virtude de seus constituintes e podem causar reações adversas se utilizadas de forma inadequada e ingeridas em grande quantidade ou ingeridas continuamente durante longo período. Vale ressaltar que as crianças são mais suscetíveis a metais pesados que adultos (DE PAIVA; MORGANO; ARSSEO-BROGOTTO, 2019), assim cuidados devem ser adotados quanto a utilização de plantas medicinais. Conforme constatamos em países como no Canadá, as combinações de ervas são aceitas se justificadas por princípios terapêuticos comprovados (WHO, 1998).

A venda de plantas medicinais realizada através da internet é proibida em alguns países como no Canadá, onde, todos os produtos naturais para a saúde devem ter uma licença de produto, e os *sites* canadenses que fabricam, embalam, etiquetam e importam esses produtos devem ter licenças para comercialização (CANADÁ, 2016).

Figura 12 - Combinações de plantas.



Fonte: Imagens da internet (2021).

De acordo com Dias *et al.* (2017), a segurança do paciente é um dos fatores mais importantes e discutidos internacionalmente devido ao aumento do consumo de fitoterápicos e plantas medicinais, uma vez que a administração concomitante de plantas medicinais e fitoterápicos podem alterar os níveis de respostas a determinados receptores, aumentando as

chances de interação medicamentosa e podendo causar alterações relevantes nas concentrações plasmáticas dos medicamentos causando também mudanças em seus perfis de eficácia e/ou segurança. Diante da problemática, os autores deixam claro que a utilização da fitoterapia como tratamento complementar, deve ser indicada por um profissional de saúde com especialização em fitoterapia, a fim de proporcionar uma assistência mais segura e com qualidade, visando a um cuidado integral ao paciente (DIAS *et al.*, 2018).

5.3 Estudos de quantificação de metais pesados em plantas medicinais compreendidas na Relação de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde Brasileiro (RENISUS)

5.3.1 Metais pesados em plantas medicinais: potencial risco à saúde humana

Plantas medicinais são tradicionalmente utilizadas para prevenção e tratamento de doenças milenarmente e seu consumo tem aumentado nos últimos anos (CHEN *et al.*, 2021). Nesse sentido, têm ocorrido uma crescente preocupação com a segurança e a qualidade dessas plantas e fitoterápicos (ZEINER; CINDRIĆ, 2017) inerente à toxicidade de metais pesados em medicamentos à base de plantas, e isso é ilustrado pelos vários estudos realizados em países asiáticos, como a China (KONG *et al.*, 2020; LUO *et al.*, 2021; MENG *et al.*, 2021), Paquistão (KHAN *et al.*, 2021), Índia (SUBRAMANIAN *et al.*, 2012) e Filipinas (SOLIDUM, 2014), em países africanos, como Etiópia (MESERET; KETEMA; KASSAHUN, 2020), Nigéria (NKEIRUKA *et al.*, 2012; ONYELE; ANYANWU, 2018) e Argélia (MESSAOUDI; BEGAA, 2018), em países europeus, como Moldávia (ZINICOVSCAIA *et al.*, 2020) e Espanha (MARTÍN-DOMINGO *et al.*, 2017), em países do Oriente Médio, como Jordânia (ABABNEH, 2017), Arábia Saudita (IBRAHIM, 2014; BRIMA, 2017) e Irã (ZINSAZ *et al.*, 2015; KOHZADI *et al.*, 2019) e em países da América do Sul, como o Brasil (CALDAS; MACHADO, 2004; LEAL *et al.*, 2013; SILVA; FRANCISCONI; GONÇALVES, 2016; CALDEIRÃO *et al.*, 2021; DE SOUZA *et al.*, 2021; TSCHINKEL *et al.*, 2020) e Peru (ZÁRATE-QUIÑONES *et al.*, 2021). Mas ainda há muito o que ser estudado (ZÁRATE-QUIÑONES *et al.*, 2021), considerando a importância dos oligoelementos para o metabolismo humano, bem como os riscos inerentes à saúde humana (SILVA *et al.*, 2016).

Entretanto, as drogas vegetais comercializadas livremente em vários países, inclusive no Brasil, não passam por um critério de controle de qualidade e fiscalização de metais e metaloides quando vendidas nas ruas e demais comércios. A não quantificação de metais

pesados em plantas medicinais expõe a população diariamente a estar ingerindo quantidades excessivas destes elementos, valores que conforme estudos do nosso grupo de pesquisa, comprovam que a concentração de metais como Cd, Co e Cr estão acima dos valores recomendados pela United States Pharmacopoeia Convention (USP) tanto em droga vegetal como em decocções de *Cordia salicifolia*, *Chiococca alba* (L.) Hitchc. e *Echites peltata* (TSCHINKEL *et al.*, 2020), elementos como o Mg, Na, Al, Fe, Mn, Ni e Zn estão acima do limite permitido pela OMS em plantas secas de *Bauhinia forficata*, *Eleusine indica* e *Orthosiphon stamineus* (DE SOUZA *et al.*, 2021) e Mn em chá de *Hymenaea martiana* está acima do limite superior tolerável de ingestão (UL) para crianças de 1 a 6 anos (ROCHA *et al.*, 2019). Além disso, cálculos de riscos devido a ingestão diária por longo período, comprovam que a população pode sofrer riscos em decorrência da ingestão das plantas em forma de chás com concentração de minerais acima dos limites seguros para o consumo humano (TSCHINKEL *et al.*, 2020). Sem contar que Pb, Cd e As não possuem limites de segurança definidos pelos órgãos de saúde (DOS SANTOS *et al.*, 2021).

Assim, para obter benefícios terapêuticos desejáveis, a qualidade dessas plantas medicinais deve ser garantida em termos de contaminação por metais pesados, estando dentro dos limites estabelecidos pela Anvisa. Por esse motivo, a OMS defende que plantas medicinais e produtos fitoterápicos não devem ser usados sem uma análise qualitativa e quantitativa de seu conteúdo de metais pesados (WHO, 2007).

A quantificação de metais e metaloides em algumas espécies de plantas medicinais pertencentes a lista do RENISUS, tem sido realizada tanto por pesquisadores brasileiros, como de outros países. A partir do nosso levantamento bibliográfico, das 31 plantas que possuem monografias publicadas, encontramos 26 plantas com estudos publicados, como pode ser observado na Tabela 4. De acordo com os resultados obtidos nas respectivas referências, algumas plantas medicinais possuem a capacidade de acumular elementos tóxicos como Cd, Cr, Se, Hg, Ni, Pb e As. Em algumas plantas medicinais, a concentração de metais pesados ou metaloides são maiores que os limites de impurezas estabelecidos pela Farmacopeia Americana e Farmacopeia Brasileira. De fato, outros elementos também podem acumular nas folhas, cascas e raízes e que são transferidos para a infusão ou decocção, o que é muito mais perigoso e uma das principais razões dos efeitos tóxicos após a ingestão.

Tabela 4 - Metais e metaloides quantificados em plantas medicinais pertencentes a RENISUS e que tem monografias publicadas.

ESPÉCIE	ORIGEM	ELEMENTOS	AUTOR/ANO
<i>Allium sativum</i>	China	Cu, Zn, Pb, Cd, Cr e As	(JI <i>et al.</i> , 2018)
	China	Pb e L	(LIU <i>et al.</i> , 2009)
	China	Cd	(CHEN <i>et al.</i> , 2013)
	Paquistão	Cu, Ni, Zn, Cr, Fe, Mn, Co e Pb	(AMIN <i>et al.</i> , 2013)
	Espanha	Sb, Se, Te e Bi	(MATOS REYES; CERVERA; DE LA GUARDIA, 2009)
	Brasil	Hf, Mg, Sb, Sc, Cd, Co, Cr, Cu, Br, Ca, Fe, Hg, Ni, Mn, Na, Rb, Zn	(SILVA; FRANCISCONI; GONÇALVES, 2016)
<i>Bidens pilosa</i>	China	As e Cd	(SUN <i>et al.</i> , 2009)
	Brasil	Cu, P, K, Ca, Mg, S, Zn, Mn, Na e Fe	(ANDREAZZA <i>et al.</i> , 2015)
	Quênia	Cr, Mn, Cu e Zn	(MOGWASI <i>et al.</i> , 2018)
	China	Cd	(DAI <i>et al.</i> , 2021)
	Brasil	Cl, Cs, Hf, K, Mg, Sc, Cd, Co, Cr, Cu, Br, Ca, Fe, Hg, Ni, Mn, Na, Ba, Pb, Rb, Se, Ti, V	(SILVA; FRANCISCONI; GONÇALVES, 2016)
<i>Calendula officinalis</i>	Irã	Pb e Cd	(SHARIFI <i>et al.</i> , 2021)
	India	Cu	(GOSWAMI; DAS, 2016)
	Estônia	Pb	(MEOS <i>et al.</i> , 2011)
	India	Cu, Cr, Mn, Fe, Ni, As, Pb e Hg	(NEMA <i>et al.</i> , 2014)
	China	Cd único ou Cd-Pb combinado	(LIU <i>et al.</i> , 2008)
	Brasil	Pb, Li, Ser, B, Al, Ti, V, Ni, Rb, Sr, Zr, Pd, Sn, Cs	(CALDEIRÃO <i>et al.</i> 2021)
	Brasil	Cl, Cs, K, Mg, Sb, Sc, Cd, Co, Cr, Cu, Br, Ca, Fe, Hg, Ni, Mn, Na, Ba, Pb, Rb, Zn	(SILVA; FRANCISCONI; GONÇALVES, 2016)
<i>Curcuma longa</i>	Paquistão	Cd, Ni, Pb, Fe, Cr, Cu e Zn	(MAHMOOD <i>et al.</i> , 2019)
	Arábia Saudita	Fe, Zn, Cu, Cr, Mn, Co, Ni, Pb e Cd	(SEDDIGI <i>et al.</i> , 2016)
	Brasil	Cl, Cs, Hf, K, Mg, Sc, Cd, Co, Cr, Cu, Br, Ca, Fe, Hg, Ni, Mn, Na, Ba, Pb, Rb, Ti, Zn	(SILVA; FRANCISCONI; GONÇALVES, 2016)
<i>Erythrina mulungu</i>	Brasil	Al, As, Au, Ba, Br, Ca, Ce, Cl, Co, Cr, Cs, Fe, Hf, Hg, K, La, Mg, Mn, Na, Rb, Sb, Sc, Se, Sm, Sr, Th, V, Zn	(LEAL <i>et al.</i> , 2013)

<i>Eucalyptus globulus</i>	China	Cd, Pb, Cu, Hg, Cr e Zn	(LUO <i>et al.</i> , 2018)
	China	Cd	(LUO <i>et al.</i> , 2015)
	Brasil	Cl, Hf, K, Sb, Sc, Cd, Co, Cr, Cu, Br, Ca, Fe, Hg, Ni, Mn, Ba, Pb, Rb, Se, V, Zn	(SILVA; FRANCISCONI; GONÇALVES, 2016)
<i>Eugenia uniflora</i> ou <i>Myrtus brasiliiana</i> *	Brasil	Fe	(NEVES <i>et al.</i> , 2009)
	Brasil	Fe	(DA SILVA <i>et al.</i> , 2015)
	Brasil	Cl, Cs, Hf, K, Mg, Sb, Sc, Cd, Co, Cr, Cu, Br, Ca, Fe, Hg, Ni, Mn, Na, Ba, Pb, Rb, Se, Zn	(SILVA; FRANCISCONI; GONÇALVES, 2016)
<i>Foeniculum vulgare</i>	Brasil	Cu, Fe, Mn, Zn, Ca, K, Mg, Na	(GOMES <i>et al.</i> , 2019)
<i>Harpagophytum procumbens</i>	Brasil	Al, Cr, Ba, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Mn, Mo, Ni, Pb, Sb, Se, Sn, Sr, Ca, K, Mg, P	(DE ARAGÃO TANNUS <i>et al.</i> , 2021)
	Brasil	Cl, Cs, Hf, K, Mg, Sb, Sc, Co, Cr, Cu, Br, Ca, Fe, Hg, Ni, Mn, Na, Ba, Rb, Ti, V, Zn	(SILVA; FRANCISCONI; GONÇALVES, 2016)
<i>Lippia sidoides</i>	Brasil	Pb, Li, Ser, B, Al, Ti, V, Ni, Rb, Sr, Zr, Pd, Sn, Cs	(CALDEIRÃO <i>et al.</i> 2021)
	Brasil	As, Cl, K, Mg, Sc, Co, Cr, Cu, Br, Ca, Fe, Hg, Ni, Mn, Na, Pb, Ti, Zn	(SILVA; FRANCISCONI; GONÇALVES, 2016)
<i>Malva sylvestris</i>	Irã	N, P, K, Ca e Mg Fe, Zn, Cu, Mn e Na Cd, Ni e Pb	(MOGHADDAM; MEHDIZADEH; SHARIFI, 2020)
	Espanha	Cd, Cu e Zn	(MONTIEL-ROZAS; MADEJÓN; MADEJÓN, 2016)
	Irã	Cu	(BOOJAR; GOODARZI, 2007)
	Brasil	Cl, Cs, Hf, K, Mg, Sb, Sc, Cd, Co, Cr, Cu, Br, Ca, Fe, Hg, Ni, Mn, Na, Ba, Pb, Rb, Se, Ti, V, Zn	(SILVA; FRANCISCONI; GONÇALVES, 2016)
<i>Mentha spp*</i> (<i>M. crispa</i> , <i>M. piperita</i> ou <i>M. villosa</i>) <i>Lippia sidoides</i>	Alemanha	Ni	(KHAIR <i>et al.</i> , 2020)
	Sérvia	Cr, Mn e Fe	(RAŽIĆ; ĐOGO, 2010)
	Canadá	Cu e Zn	(ZHELJAZKOV; WARMAN, 2004)
	Polônia	Cd, Cr, Ni e Pb	(MIROSŁAWSKI; PAUKSZTO, 2018)
	Polônia	Ca, Mg, Fe e Cu	(RACZUK; BIARDZKA; DARUK, 2008)
	Brasil	Al, Como, BA, CD, Cr, Cu, Fe, Mn, Ni, Pb, Se, Zn	(MILANI <i>et al.</i> , 2019)

	Brasil	Cl, Hf, K, Mg, Sb, Sc, Cd, Co, Cr, Cu, Br, Ca, Fe, Hg, Ni, Mn, Na, Ba, Pb, Rb, Ti, V, Zn	(SILVA; FRANCISCONI; GONÇALVES, 2016)
<i>Mikania spp*</i> (<i>M. glomerata</i> ou <i>M. laevigata</i>)	Brasil	Cd e Pb	(MAMANI <i>et al.</i> , 2005)
	Brasil	Pb, Li, Ser, B, Al, Ti, V, Ni, Rb, Sr, Zr, Pd, Sn, Cs	(CALDEIRÃO <i>et al.</i> 2021)
	Brasil	Pb	(CAMPOS <i>et al.</i> , 2009)
	Brasil	Cl, Cs, Hf, K, Mg, Sb, Sc, Cd, Co, Cr, Cu, Br, Ca, Fe, Hg, Ni, Mn, Na, Ba, Pb, Rb, Zn	(SILVA; FRANCISCONI; GONÇALVES, 2016)
<i>Morus sp*</i>	Índia	Pb, Cr, Co, Cu, Cd, Ni, Mn, Zn e Fe	(SHARMA <i>et al.</i> , 2020)
	China	Cd	(DAI <i>et al.</i> , 2020)
	China	Cu e Cr	(YANG <i>et al.</i> , 2021)
	China	Cd	(JIANG <i>et al.</i> , 2021)
	China	Pb e Cr	(SI; PENG; ZHOU, 2019)
<i>Ocimum gratissimum</i>	Gana	Pb, Hg, Cd, Al e As	(ANNAN <i>et al.</i> , 2013)
<i>Passiflora spp*</i> (<i>P. alata</i> , <i>P. edulis</i> ou <i>P. incarnata</i>)	Brasil	Zn, Cr e Cu	(OLIVEIRA <i>et al.</i> , 2009)
	Irã	Cd e Pb	(MOUSAVI <i>et al.</i> , 2013)
	Brasil	Ca, Mg, Fe, Zn e Mn	(FREITAS <i>et al.</i> , 2007)
	Brasil	Ca (II), Co (II), Cu (II), Fe (III), K (I), Mg (II), Mn (II), Na (I) e íons Zn (II)	(NOVAES <i>et al.</i> , 2017)
	Brasil	Cl, Cs, Hf, K, Mg, Sb, Sc, Co, Cr, Cu, Br, Ca, Fe, Hg, Ni, Mn, Na, Ba, Pb, Rb, Se, Ti, V, Zn	(SILVA; FRANCISCONI; GONÇALVES, 2016)
<i>Plantago major</i>	Alemanha	U	(BURGER <i>et al.</i> , 2021)
	Tchéquia	Cu, Ni, Cd, Zn, Pb e Mn	(VAVERKOVÁ <i>et al.</i> , 2018)
	Polônia	Mn, Zn, Mg e Ca	(GUCWA-PRZEPIÓRA <i>et al.</i> , 2016)
	Itália	Cu, Zn, Mn, Pb, Cr e Pd	(MALIZIA <i>et al.</i> , 2012)
	Brasil	Cl, Cs, Hf, K, Mg, Sb, Sc, Co, Cr, Cu, Br, Ca, Fe, Hg, Ni, Mn, Na, Ba, Rb, Ti, V, Zn	(SILVA; FRANCISCONI; GONÇALVES, 2016)
<i>Polygonum spp*</i> (<i>P. acre</i> ou <i>P. hydropiperoides</i>)	México	Mn	(RIVERA-BECERRIL <i>et al.</i> , 2013)
<i>Rhamnus purshiana</i>	Brasil	Hg, Pb e Cd	(CALDAS; MACHADO, 2004)
	Brasil	Ca, Cu, Fe, Mg, Mn, Zn	(SANTOS JÚNIOR <i>et al.</i> , 2016)
	Brasil	Cl, Cs, Hf, K, Mg, Sc, Co, Cr, Cu, Br, Ca, Fe, Hg, Ni, Mn, Na, Ba, Pb, Rb, Se, Zn	(SILVA; FRANCISCONI; GONÇALVES, 2016)

<i>Salix alba</i>	Tunísia	Cd	(TOUATI <i>et al.</i> , 2019)
	Itália	Pb	(PACE <i>et al.</i> , 2020)
	Romênia	Hg	(ESBRÍ; CACOVEAN; HIGUERAS, 2018)
	Itália	Cd	(PIETRINI <i>et al.</i> , 2010)
<i>Schinus terebinthifolius</i> = <i>Schinus aroeira</i>	Brasil	Fe	(KUKI; OLIVA; PEREIRA, 2008)
	Estados Unidos	Hg	(DONG <i>et al.</i> , 2013)
	Brasil	Cl, Hf, K, Mg, Sc, Co, Cr, Cu, Br, Ca, Fe, Hg, Ni, Mn, Na, Ba, Pb, Rb, Zn	(SILVA; FRANCISCONI; GONÇALVES, 2016)
<i>Solanum paniculatum</i>	Brasil	Cl, Cs, Hf, K, Mg, Sb, Sc, Co, Cr, Cu, Br, Ca, Fe, Hg, Ni, Mn, Na, Ba, Pb, Rb, Zn	(SILVA; FRANCISCONI; GONÇALVES, 2016)
<i>Stryphnodendron adstringens</i> = <i>Stryphnodendron barbatimam</i>	Brasil	Cl, Cs, Hf, K, Mg, Sb, Sc, Co, Cr, Cu, Br, Ca, Fe, Hg, Ni, Mn, Na, Ba, Pb, Rb, Se, Zn	(SILVA; FRANCISCONI; GONÇALVES, 2016)
<i>Tagetes minuta</i>	Índia	Cr, Cd, Ni, Co e Pb	(PATEL; PATRA, 2014)
	Argentina	Pb	(VERGARA CID; PIGNATA; RODRIGUEZ, 2020)
	Argentina	Pb	(FAGGIOLI <i>et al.</i> , 2019)
	Argentina	Pb	(SALAZAR <i>et al.</i> , 2016)
<i>Vernonia condensata</i>	Brasil	Pb, Li, Ser, B, Al, Ti, V, Ni, Rb, Sr, Zr, Pd, Sn, Cs	(CALDEIRÃO <i>et al.</i> 2021)
<i>Vernonia spp*</i> (<i>V. ruficoma</i> ou <i>V. polyanthes</i>)	Brasil	As, Cl, Cs, Hf, K, Mg, Sb, Sc, Cd, Co, Cr, Cu, Br, Ca, Fe, Hg, Ni, Mn, Na, Ba, Pb, Rb, Se, Ti, V, Zn	(SILVA; FRANCISCONI; GONÇALVES, 2016)

Os macro e microelementos constituem naturalmente a estrutura e os metabólitos secundários das plantas, e podem ser acumulados em sua estrutura por meio de captação radicular, absorção e deposição foliar (OLAJIRE; AYODELE, 2003), assim como ter a sua concentração e composição alterada devido a intensidade da luz, condições climáticas e ambientais, exposição a poluição do ar, água e principalmente a qualidade do solo. No entanto, quando tais plantas são consumidas para o tratamento de algumas doenças, sem o devido controle de qualidade e monitoramento dos metais, podem ocasionar danos à saúde (TSCHINKEL *et al.*, 2020, DALCORSO *et al.*, 2019; NIES, 1999; PLUGARU *et al.*, 2016). Dessa forma, a toxicidade dos metais provindos das plantas medicinais representa um problema de saúde pública, principalmente devido à bioacumulação em órgãos vitais (LINDH, 2013). As diretrizes de contaminantes da OMS propõem que a contaminação deve ser evitada e controlada

por meio de medidas de garantia de qualidade, como boas práticas agrícolas e de coleta para plantas medicinais e boas práticas de fabricação para medicamentos fitoterápicos (WHO, 2007).

Segundo Braga (2021), a utilização de plantas medicinais de acordo com o conhecimento científico atual requer diversos estudos para comprovar a segurança do uso, a eficácia no tratamento da doença e a qualidade do preparo, sendo que a realização desses vários experimentos científicos para esse fim é chamada de validação de uma espécie medicinal. Dentre as cinco regiões brasileiras consideradas em abundância de espécies medicinais, a Floresta Amazônica, Mata Atlântica, Pantanal, Cerrado e Caatinga, ainda existem plantas medicinais que não foram estudadas em seus aspectos químicos, farmacológicos ou toxicológicos (ALMEIDA, 2011), porém são utilizados pela população que procura os “raizeiros”, lojas de produtos naturais e centros comunitários.

5.3.2 Monografias de plantas medicinais estabelecidas pelo Brasil

De acordo com o estudo publicado por Silva *et al.* 2016, já foram quantificados a concentração elementar de 59 plantas medicinais utilizadas no Brasil por análise instrumental de ativação de nêutrons (INAA), acoplado indutivamente espectrometria de emissão óptica de plasma (ICP OES) e espectrometria de absorção atômica com vapor frio (CV AAS). Em seus estudos, as espécies de plantas selecionadas foram escolhidas a partir da Anvisa para Lista da Vigilância Sanitária de fitoterápicos recomendados para utilização pelo Sistema Público da Saúde no Brasil (SUS). Segundo autores, a concentração dos elementos estudados nas plantas medicinais variou quando comparados a outros estudos realizados na literatura. Altas concentrações de Ba, Cr, Fe, Hg, Se e Ni foram quantificadas em algumas amostras. Além disso, os autores concluíram que elementos potencialmente perigosos podem se acumular principalmente na casca das plantas, indicando principalmente que a contaminação pode ser devido a presença de uma contribuição antropogênica.

Dentre as plantas estudadas por Silva *et al.* (2016), podemos citar as seguintes plantas medicinais que estão inclusas na lista de plantas medicinais publicadas na RENISUS: 1) *Achillea millefolium* L. (“aquiléia”); 2) *Allium sativum* L. (“cebola”); 3) *Anacardium occidentale* L. (“cajueiro”); 4) *Baccharis trimera* (Less.) DC. (“carqueja”); 5) *Bidens pilosa* L. (“picão preto”); 6) *Calendula officinalis* L. (“calendula”); 7) *Casearia sylvestris* Sw. (“guaçatonga”); 8) *Cordia verbenacea* DC. (“erva-baleeira”); 9) *Curcuma longa* L. (“açafrão-da-terra”); 10) *Equisetum arvense* L. (“cavalinha”); 11) *Erythrina verna* Vell. (mulungu); 12) *Eucalyptus globulus* Labill. (“eucalipto”); 13) *Eugenia uniflora* L. (“pitanga”); 14)

Harpagophytum procumbens (Burch.) DC. ex Meisn (“garra-do-diabo”); 15) *Lippia sidoides* Cham. (“alecrim-pimenta”); 16) *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek (“espíneira-santa”); 17) *Mentha × piperita* L. (“hortelã-pimenta”); 18) *Mentha pulegium* L. (“poejo”); 19) *Mikania glomerata* Spreng. (“guaco”); 20) *Momordica charantia* L. (melão-de-São-Caetano); 21) *Passiflora alata* Curtis (“maracujá-doce”); 22) *Passiflora incarnata* L. (“maracujá”); 23) *Phyllanthus niruri* L. (“quebra-pedra”); 24) *Plantago major* L. (“tanchagem”); 25) *Polygonum punctatum* Elliot (“erva-de-bicho”); 26) *Psidium guajava* L. (guava); 27) *Punica granatum* L. (“romã”); 28) *Rhamnus purshiana* DC. (cáscara sagrada); 29) *Solanum paniculatum* L. (“jurubeba”); 30) *Stryphnodendron adstrigens* (Mart.) Coville. (“barbatimão”); 31) *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC. (“unha-de-gato”); 32) *Vernonia polyanthes* Less. (“assa-peixe”) e 33) *Zingiber officinale* Roscoe (“gengibre”).

Existem espécies vegetais as quais foram pré-selecionadas por regiões que referenciavam seu uso por indicações e de acordo com as categorias do Código Internacional de Doenças (CID-10). Assim, foi realizado um trabalho envolvendo as plantas medicinais mais utilizadas e que teve a iniciativa de técnicos da Anvisa, Ministério da Saúde, profissionais de serviços e pesquisadores da área de plantas medicinais e fitoterápicos, vinculados à área da saúde, representando as diversas regiões brasileiras. Como resultado, o Ministério da Saúde publicou uma lista com 71 nomes de plantas medicinais de interesse do Sistema Único de Saúde (SUS).

A questão que levantamos é que mesmo tendo disponíveis várias informações publicadas acerca do conteúdo de minerais em plantas medicinais e do potencial risco de toxicidade à saúde humana inerente a ingestão, essas informações têm sido pouco abordadas nas Informações Sistematizadas da RENISUS, sendo que das 31 monografias existentes, apenas 9 apresentam informações relativas a metais, sendo informado que não foram encontrados dados na literatura consultada, como na monografia de *Eucalyptus globulus* Labill., porém, como pode ser observado na tabela 4, metais pesados já foram quantificados nessas espécies, inclusive em amostras de origem brasileira. E na monografia da Farmacopeia Brasileira oficial (BRASIL, 2019b) apenas orienta a quantificação de metal pesado de acordo com os métodos gerais estabelecidos na Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019a).

Além disso, observamos que outras espécies vegetais, amplamente consumidas pela população e que dentre outros estudos, já foram avaliadas sob o ponto de vista de estimativa de risco de ingestão de metais não estão sendo incluídas na RENISUS, que não foi atualizada desde sua publicação em 2009, o que representa uma defasagem de 12 anos. Diferente do que ocorre com os Estados Membros da União Europeia, em que a lista de substâncias, preparações e

combinações para uso em medicamentos tradicionais à base de plantas é atualizada conforme demanda, com a inserção de novas espécies, desde que comprovada a segurança e eficácia da espécie, assegurando que seu consumo não é prejudicial em condições normais de uso, por meio de publicações científicas aprovadas pelo Comitê de Medicamentos à Base de Plantas (HMPC) (EMA, 2021).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A situação regulamentar em relação às preparações à base de plantas varia de país para país. Em alguns países as leis envolvendo plantas medicinais estão bem estabelecidas, enquanto que em outros, essas plantas são consideradas alimentos e as alegações terapêuticas não são permitidas. Os países em desenvolvimento, no entanto, muitas vezes têm um grande número de plantas medicinais usadas tradicionalmente e muito conhecimento popular sobre elas, mas quase não têm nenhum critério legislativo para estabelecer os produtos produzidos à base de plantas medicinais usados tradicionalmente como parte da legislação sobre medicamentos.

Conforme estudo realizado *in loco*, na Cidade de Campo Grande, MS, as drogas e derivados vegetais são comercializados livremente nas ruas e mercados. Além disso, as embalagens não seguem o que está estabelecido na normativa.

As plantas medicinais contidas na RENISUS têm sido avaliadas em diversas partes do mundo quanto ao conteúdo de metais, porém, essas informações não são consideradas nas monografias. Análises de macro e microelementos deveriam ser realizadas em todas as drogas vegetais para serem comercializadas. Para venda à indústria de medicamentos farmacêuticos é exigida essas análises, mas para venda ao setor varejista não tem esse controle. Ainda assim, na venda de medicamentos vegetais, esse tipo de informação não é repassado à população.

Novas atualizações são necessárias em relação à lista de plantas medicinais da RENISUS e das monografias disponibilizadas, o que pode contribuir significativamente para evitar possíveis riscos à saúde de usuários e informar os vendedores de plantas medicinais das possíveis dosagens.

Diante das considerações, são realizadas algumas propostas: 1) o desenvolvimento de métodos de monitoramento de metais pesados e fiscalização das plantas medicinais sob a forma de drogas e derivados vegetais, com o intuito de mitigar a vulnerabilidade da população que consome esses produtos procurando benefícios à saúde com base na fitoterapia, e que pode estar se expondo à riscos; 2) o desenvolvimento de monografias das plantas medicinais com a inclusão das informações relativas à quantificação de metais, com a comparação dos limites de ingestão estabelecidos pelos órgãos responsáveis e cálculos de risco de ingestão quando existentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABABNEH, F. A. The Hazard Content of Cadmium, Lead, and Other Trace Elements in Some Medicinal Herbs and Their Water Infusions. **International Journal of Analytical Chemistry**, v. 2017, p. 1–8, 2017.
- ABDEL-AZIZ, S. M.; AERON, A.; KAHIL, T. A. Health Benefits and Possible Risks of Herbal Medicine. **Microbes in Food and Health**, abr. 2016.
- ALEXANDRE, R. F.; BAGATINI, F.; SIMÕES, C. M. O. Potenciais interações entre fármacos e produtos à base de valeriana ou alho. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 18, n. 3, p. 455–463, set. 2008.
- ALMEIDA, M. M. B. *et al.* Determinação de nutrientes minerais em plantas medicinais. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 22, n. 1, p. 94–97, jan. 2002.
- ALONSO, J.; DESMARCHELIER, C. Plantas Medicinales Autóctonas de la Argentina - Bases Científicas para su Aplicación en Atención Primaria de la Salud. 2. ed. Buenos Aires: **Corpus editorial y Distribuidora**, 2015.
- ALVES, C. A. B. *et al.* Comercialização de plantas medicinais: um estudo etnobotânico na feira livre do Município de Guarabira, Paraíba, nordeste do Brasil. **Gaia Scientia**, v. 10, n. 4, p. 390–507, 2016.
- AMIN, N.- *et al.* Accumulation of heavy metals in edible parts of vegetables irrigated with waste water and their daily intake to adults and children, District Mardan, Pakistan. **Food Chemistry**, v. 136, n. 3–4, p. 1515–1523, fev. 2013.
- ANDREAZZA, R. *et al.* Evaluation of two Brazilian indigenous plants for phytostabilization and phytoremediation of copper-contaminated soils. **Brazilian Journal of Biology**, v. 75, n. 4, p. 868–877, 10 nov. 2015.
- ANNAN, K. *et al.* The heavy metal contents of some selected medicinal plants sampled from different geographical locations. **Pharmacognosy Research**, v. 5, n. 2, p. 103, 2013.
- ARCEUSZ, A.; RADECKA, I.; WESOLOWSKI, M. Identification of diversity in elements content in medicinal plants belonging to different plant families. **Food Chemistry**, v. 120, n. 1, p. 52–58, maio 2010.
- ARGENTINA. Decreto nº 150, de 23 de janeiro de 1992. **Normas para el registro, elaboración, fraccionamiento, prescripción, expendio, comercialización, exportación e importación de medicamentos**. Ámbito de aplicación. Disposiciones generales. Lex: Poder Ejecutivo Nacional (P.E.N.), Buenos Aires, 1992."
- ARGENTINA. Ministerio de Salud y Acción Social. **Reglamentación para el Registro y Comercialización de Hierbas Medicinales**. Boletín Farmacéutico Bonaerense, Provincia de Buenos Aires, nov 1993.

ARGENTINA. Proyecto de Ley Expediente 3297-D-2009 (ARGENTINA). Disponível em: <http://www.anmat.gov.ar/webanmat/mercosur/pdf_files/01ag_coprosal/AGREGADO_VII_Glosario_Fitoterapicos.pdf>. Acesso em 15 set. 2021.

ARIZAGA PÉREZ, J. S. *et al.* Monografía de las plantas medicinales de Michoacán I. Hierbas y bejucos nativos. [s.l.] **Universidad Nacional Autónoma de México**, Escuela Nacional de Estudios Superiores Unidad Morelia, 2018.

AYO, R. G.-O. Proximate and mineral compositions of the leaves and stem bark of *Cassia nigricans* Vahl. **International Journal of Medicinal Plants Research**, v. 2, n. 6, p. 242-246, out. 2013.

AZIZ, M. A. *et al.* A review on the elemental contents of Pakistani medicinal plants: Implications for folk medicines. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 188, p. 177-192, jul. 2016.

BALBINO, E. E.; DIAS, M. F. Farmacovigilância: um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n. 6, p. 992–1000, dez. 2010.

BARREIRO, E. J.; BOLZANI, V. DA S. Biodiversidade: fonte potencial para a descoberta de fármacos. **Química Nova**, v. 32, n. 3, p. 679–688, 2009.

BARROS, D. D. Loucura na sociedade dogon - República do Mali. **Revista de Terapia Ocupacional da Universidade de São Paulo**, v. 13, n. 2, p. 64–70, 1 ago. 2002.

BENT, S. Herbal Medicine in the United States: Review of Efficacy, Safety, and Regulation: Grand Rounds at University of California, San Francisco Medical Center. **Journal of General Internal Medicine**, v. 23, n. 6, p. 854–859, jun. 2008.

BOCHNER, R. *et al.* Problemas associados ao uso de plantas medicinais comercializadas no Mercado de Madureira, município do Rio de Janeiro, Brasil. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 14, n. 3, p. 537–547, 2012.

BOOJAR, M. M. A.; GOODARZI, F. The copper tolerance strategies and the role of antioxidative enzymes in three plant species grown on copper mine. **Chemosphere**, v. 67, n. 11, p. 2138–2147, maio 2007.

BRAGA, F. C. Paving New Roads Towards Biodiversity-Based Drug Development in Brazil: Lessons from the Past and Future Perspectives. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, 17 set. 2021.

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 / Consumption of medicinal plants and herbal medicines in Brazil: consumer profile and its relationship with the COVID-19 pandemic. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 1, p. 3831–3839, 2021.

BRANDÃO, M. DAS G. L. *et al.* Changes in the trade in native medicinal plants in Brazilian public markets. **Environmental Monitoring and Assessment**, v. 185, n. 8, p. 7013–7023, ago. 2013.

BRASIL. [Constituição (1988)]. **Constituição da República Federativa do Brasil de 1988**. Brasília, DF: Presidência da República. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm>. Acesso em: 1 dez. 2021.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). **Medicamentos fitoterápicos e plantas medicinais**. Brasília, 2020. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/fitoterapicos>>. Acesso em: 5 ago. 2021.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução 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, **Diário Oficial da União**, n. 90, p. 52-58, 14 maio 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. **8ª Conferência Nacional de Saúde. Relatório Final**. Brasília, DF: CNS, 1986

BRASIL. Ministério da Saúde. **A fitoterapia no SUS e o Programa de Pesquisas de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos**. 1a. ed ed. Brasília - DF, 2006c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS - PNPIC-SUS**. Brasília, 2006a. Disponível em: <<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pnpic.pdf>>. Acesso em: 10 ago. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. **Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. Departamento de Assistência Farmacêutica. Brasília, 2006b. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_fitoterapicos.pdf>. Acesso em: 5 ago. 2021.

BRASIL. **Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS Espécies vegetais**. DAF/SCTIE/MS – RENISUS 2009. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/maio/07/renisus.pdf>>. Acesso em: 20 mai. 2019.

BRIMA, E. Toxic Elements in Different Medicinal Plants and the Impact on Human Health. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 14, n. 10, p. 1209, 11 out. 2017.

BURGER, A. *et al.* The response of the accumulator plants *Noccaea caerulea*, *Noccaea goesingense* and *Plantago major* towards the uranium. **Journal of Environmental Radioactivity**, v. 229–230, p. 106544, abr. 2021.

BUSSMANN, R. W. *et al.* Astonishing diversity—the medicinal plant markets of Bogotá, Colombia. **Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine**, v. 14, n. 1, p. 43, dez. 2018.

CALDAS, E. D.; MACHADO, L. L. Cadmium, mercury and lead in medicinal herbs in Brazil. **Food and Chemical Toxicology**, v. 42, n. 4, p. 599–603, abr. 2004.

CALDAS, E. D.; MACHADO, L. L. Cadmium, mercury and lead in medicinal herbs in Brazil. **Food and Chemical Toxicology**, v. 42, n. 4, p. 599–603, abr. 2004.

CALDEIRÃO, L. *et al.* Herbs and herbal infusions: Determination of natural contaminants (mycotoxins and trace elements) and evaluation of their exposure. **Food Research International**, v. 144, p. 110322, jun. 2021.

CALIXTO, J. B. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 33, n. 2, p. 179–189, fev. 2000.

CAMPOS, M. M. A. *et al.* Determination of lead content in medicinal plants by pre-concentration flow injection analysis-flame atomic absorption spectrometry: Determination of Lead Content in Medicinal Plants. **Phytochemical Analysis**, v. 20, n. 6, p. 445–449, nov. 2009.

CANADÁ. About Natural Health Product Regulation in Canada. Governmet of Canara, 2016. Disponível em: <<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/natural-non-prescription/regulation.html>>. Acesso em: 11 ago. 2021.

CANADÁ. Health Canada. Pathway for Licensing Natural Health Products used as Traditional Medicines. **Natural Health Products Directorate (NHPD)**, 8 ago. 2021. Disponível em: <<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/natural-non-prescription/legislation-guidelines/guidance-documents/pathway-licensing-traditional-medicines.html>>. Acesso em: 18 set. 2021.

CANADÁ. Health Canada. Progress on the 53 Recommendations of the Standing Committee on Health. **Natural Health Products Directorate (NHPD)**, 24 jun. 2013. Disponível em: <<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/natural-non-prescription/regulation/53-recommendations-standing-committee-health.html>>. Acesso em: 15 set. 2021.

CHEN, Z. *et al.* Accumulation and Phytoavailability of Hexachlorocyclohexane Isomers and Cadmium in *Allium sativum* L. Under the Stress of Hexachlorocyclohexane and Cadmium. **Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 90, n. 2, p. 182–187, fev. 2013.

CHILE. Decreto n° 286, de 14 de dezembro de 1984. Aprueba reglamento sobre niveles maximos permisibles de ruidos molestos generados por fuentes fijas. Lex: Ministerio de Salud, Santiago, 1984.

CHILE. Decreto n° 286. Ministerio de Salud (CHILE). Modifica Decretos N° 1.876, de 1995, que Aprueba el Reglamento Del Sistema Nacional de Control de Productos Farmaceuticos, Alimentos de Uso Medico y Cosmeticos y N° 466, de 1984, que Aprueba El Reglamento de Farmacias, Droguerias, Almacenes Farmaceuticos, Botiquines y Depositos Autorizados. Santiago, 2001.

CHILE. Lei n° 19523, de 17 de outubro de 2020. Modifica la Ley N° 19.253, que Establece Normas Sobre Protección, Fomento y Desarrollo de Los Indígenas, Y Crea La Corporación

Nacional De Desarrollo Indígena, Para Reconocer Al Pueblo Chango Como Etnia Indígena De Chile, Entre Otras Materias. Ministerio de Desarrollo Social y Familia, Santiago, 2020.

COLÔMBIA. Decreto nº 677, de 26 de abril de 1995. Reglamenta parcialmente el Régimen de Registros y Licencias, el Control de Calidad, así como el Régimen de Vigilancia Sanitaria de Medicamentos, Cosméticos, Preparaciones Farmacéuticas a base de Recursos aturales, Productos de Aseo, Higiene y Limpieza y otros productos de uso doméstico y se dictan otras disposiciones sobre la materia. Ministerio de Salud, 1995.

DA SILVA, L. C. *et al.* Differential responses of C3 and CAM native Brazilian plant species to a SO₂- and SPMFe-contaminated Restinga. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 22, n. 18, p. 14007–14017, set. 2015.

DAI, F. *et al.* Physiological and transcriptomic analyses of mulberry (*Morus atropurpurea*) response to cadmium stress. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 205, p. 111298, dez. 2020.

DALCORSO, G. *et al.* Heavy Metal Pollutions: State of the Art and Innovation in Phytoremediation. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, n. 14, p. 3412, 11 jul. 2019.

DE ARAGÃO TANNUS, C. *et al.* Multielement Determination in Medicinal Plants and Herbal Medicines Containing *Cynara scolymus* L., *Harpagophytum procumbens* D.C., and *Maytenus ilifolia* (Mart.) ex Reiss from Brazil Using ICP OES. **Biological Trace Element Research**, v. 199, n. 6, p. 2330–2341, jun. 2021.

DE PAIVA, E. L.; MORGANO, M. A.; ARISSETO-BRAGOTTO, A. P. Occurrence and determination of inorganic contaminants in baby food and infant formula. *Current Opinion in Food Science, Food Toxicology. Food Safety*. v. 30, p. 60–66, 1 dez. 2019.

DE SOUZA, I. D. *et al.* Potential Health Risks of Macro- and Microelements in Commercial Medicinal Plants Used to Treatment of Diabetes. **BioMed Research International**, v. 2021, p. 1–11, 31 mar. 2021.

DIAS, E. C. M. *et al.* USO DE FITOTERÁPICOS E POTENCIAIS RISCOS DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: REFLEXÕES PARA PRÁTICA SEGURA. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 41, n. 2, 14 abr. 2018.

DONG, X. *et al.* Mechanistic Investigation of Mercury Sorption by Brazilian Pepper Biochars of Different Pyrolytic Temperatures Based on X-ray Photoelectron Spectroscopy and Flow Calorimetry. **Environmental Science & Technology**, v. 47, n. 21, p. 12156–12164, 5 nov. 2013.

DOS SANTOS, L. C. W. *et al.* Health Hazard Assessment Due to Slimming Medicinal Plant Intake. **Biological Trace Element Research**, 22 maio 2021.

EDDOUKS, M. *et al.* Medicinal Plants in the Prevention and Treatment of Chronic Diseases. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2012, p. 1–2, 2012.

EMA. Herbal medicinal products. European Medicines Agency, 2021. Disponível em: <https://ec.europa.eu/health/human-use/herbal-medicines_en?>. Acesso em: 5 dez. 2021.

EMPERAIRE, L. Gerar, Cuidar e Manter a Diversidade Biológica. In: Povos Tradicionais e Biodiversidade no Brasil Contribuições dos povos indígenas, quilombolas e comunidades tradicionais para a biodiversidade, políticas e ameaças. SBPC, p. 352, São Paulo 2021. Disponível em: <<http://portal.sbpcnet.org.br/livro/povostradicionais7.pdf>>. Acesso em: 10 dez. 2021.

ESBRÍ, J. M.; CACOVEAN, H.; HIGUERAS, P. Usage Proposal of a common urban decorative tree (*Salix alba* L.) to monitor the dispersion of gaseous mercury: A case study from Turda (Romania). **Chemosphere**, v. 193, p. 74–81, fev. 2018.

FAGGIOLI, V. *et al.* Soil lead pollution modifies the structure of arbuscular mycorrhizal fungal communities. **Mycorrhiza**, v. 29, n. 4, p. 363–373, jul. 2019.

FELHABER T.; GERICKE N. TRAMED. Final Narrative Report: 1 June 1994. **Traditional Medicines Programme at the University of Cape Town**, 1996. Unpublished.

FREITAS, M. S. M. *et al.* Flavonóides e composição mineral de folhas de maracujazeiro amarelo em função da posição da folha no ramo. **Ciência Rural**, v. 37, n. 6, p. 1634–1639, dez. 2007.

GANDHI, S. *et al.* Regulatory Framework Of Herbal Medicine In Mexico. **Clinical Medicine**, v. 7, n. 11, p. 10, 2020.

GARG, A. N. *et al.* Analysis of some Indian medicinal herbs by INAA. **Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry**, v. 271, n. 3, p. 611–619, mar. 2007.

GERBA C. P. Risk Assessment. In: IAN L., PEPPER, GERBA C. P., GENTRY T. J. Environmental Microbiology. 3^a. ed. **Academic Press**, 2015.

GERICKE N. **The Regulation and Control of Traditional Herbal Medicines**. An international overview with recommendations for the development of a South African Approach. Traditional Medicines Programme at the University of Cape Town. Working draft document, December 1995. Unpublished.

GOMES, D. A. S. *et al.* Evaluation of metal content in tea samples commercialized in sachets using multivariate data analysis techniques. **Microchemical Journal**, v. 151, p. 104248, dez. 2019.

GOMEZ, M. R. *et al.* Determination of heavy metals for the quality control in argentinian herbal medicines by ETAAS and ICP-OES. **Food and Chemical Toxicology**, v. 45, n. 6, p. 1060–1064, jun. 2007.

GÓMEZ-ESTRADA, H. *et al.* Folk medicine in the northern coast of Colombia: an overview. **Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine**, v. 7, n. 1, p. 27, dez. 2011.

GONZALEZ, J. Medicinal plants in Colombia. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 2, n. 1, p. 43–47, mar. 1980.

GOSWAMI, S.; DAS, S. Copper phytoremediation potential of *Calandula officinalis* L. and the role of antioxidant enzymes in metal tolerance. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 126, p. 211–218, abr. 2016.

GQALENI, N., MOODLEY, I., KRUGER, H., NTULI, A., and McLEOD, H. Traditional and Complementary Medicine. In: South African Health Review 2007, 2007, Durban. **Health Systems Trust**, 2007. p. 175-188.

GUCWA-PRZEPIÓRA, E. *et al.* Enzymatic activities and arbuscular mycorrhizal colonization of *Plantago lanceolata* and *Plantago major* in a soil root zone under heavy metal stress. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 23, n. 5, p. 4742–4755, mar. 2016.

HAGOS, M.; CHANDRAVANSI, B. S. Levels of essential and toxic metals in fenugreek seeds (*Trigonella Foenum-Graecum* L.) cultivated in different parts of Ethiopia. **Brazilian Journal of Food Technology**, v. 19, n. 0, 2016.

Herbal Medicines Compendium (HMC). **The United States Pharmacopeial Convention**, 2021. Disponível em: <<https://hmc.usp.org/>>. Acesso em: 11 set. 2021.

HERRMAN, J. L.; YOUNES, M. Background to the ADI/TDI/PTWI. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v 30, p. S109-S113, 1999.

HERSCH-MARTINEZ, P.; FIERRO A. El comercio de plantas medicinales: algunos rasgos significativos en el centro de México. In: Rendón, B., S. Rebollar, J. Caballero y M. A. Martínez. (eds.). Plantas, cultura y sociedad. Estudio sobre la relación entre seres humanos y plantas en los albores del siglo XXI. Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Iztapalapa y Secretaría del Medio Ambiente, **Recursos Naturales y Pesca**. México. p. 53–75, 2001.

IBRAHIM, A. M. Determination of some mineral and heavy metals in Saudi Arabia popular herbal drugs using modern techniques. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 8, n. 36, p. 893–898, 29 set. 2014.

ICHIM, M. C.; HÄSER, A.; NICK, P. Microscopic Authentication of Commercial Herbal Products in the Globalized Market: Potential and Limitations. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 876, 9 jun. 2020.

Institute of Medicine and National Research Council (USA). Committee on the Framework for Evaluating the Safety of Dietary Supplements. Dietary Supplements: A Framework for Evaluating Safety. Washington (DC): **National Academies Press** (US), 2005.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). **LISTADOS de plantas medicinales aceptadas con fines terapéuticos**. Bogotá, Colombia. 10 abr. de 2019. Disponível em: <<https://www.invima.gov.co/listados-de-plantas-medicinales-aceptadas-con-fines-terapeuticos>>. Acesso em: 29 nov. 2021.

ISP da a conocer monografías de plantas tóxicas presentes en el país. Instituto de Salud Pública, Ministerio de Salud. 6 de outubro de 2021. Disponível em: <<https://www.ispch.cl/noticia/isp-da-a-conocer-monografias-de-plantas-toxicas-presentes-en-el-pais/>>. Acesso em: 30 nov. 2021.

- JI, Y. *et al.* Heavy metal accumulation, risk assessment and integrated biomarker responses of local vegetables: A case study along the Le'an river. **Chemosphere**, v. 199, p. 361–371, maio 2018.
- JIANG, Y. *et al.* Accumulation of Cd by three forage mulberry (*Morus atropurpurea* Roxb.) cultivars in heavy metal-polluted farmland: a field experiment. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 28, n. 3, p. 3354–3360, jan. 2021.
- KASSAYE, K. *et al.* A historical overview of traditional medicine practices and policy in Ethiopia. **Ethiopian Journal of Health Development**, v. 20, n. 2, p. 127–134, 12 jan. 2007.
- KHAIR, K. U. *et al.* Citric acid enhanced phytoextraction of nickel (Ni) and alleviate *Mentha piperita* (L.) from Ni-induced physiological and biochemical damages. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 27, n. 21, p. 27010–27022, jul. 2020.
- KHAN, N. *et al.* Quantification of macro, micro and trace elements, and antimicrobial activity of medicinal herbs and their products. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 14, n. 4, p. 103055, abr. 2021.
- KOHZADI, S.; SHAHMORADI, B.; GHADERI, E.; LOQMANI, H.; MALEKI, A. Concentration, Source, and Potential Human Health Risk of Heavy Metals in the Commonly Consumed Medicinal Plants. **Biological Trace Element Research**, v. 187, p. 41–50, 2019.
- KONG, D.; LI, X.; YAO, J.; NE, Y.; LUO, J.; YANG, M. Health risk assessment and bioaccessibility of toxic elements in edible and medicinal plants under different consumption methods, **Microchemical Journal**, v. 159. 2020.
- KOSALECK, I.; CVEK, J.; TOMIC S. Contaminants of medicinal herbs and herbal products. **Arhiv za higijenu rada i toksikologiju**, v. 60, n. 4, p. 485–501, 2009.
- KUKI, K. N.; OLIVA, M. A.; PEREIRA, E. G. Iron Ore Industry Emissions as a Potential Ecological Risk Factor for Tropical Coastal Vegetation. **Environmental Management**, v. 42, n. 1, p. 111–121, jul. 2008.
- LARSEN, J. C.; RICHOLD, M. Report of Workshop on the Significance of Excursions of Intake above the ADI. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 30, n. 2, p. S2–S12, out. 1999.
- LEAL, A. S. *et al.* Determination of metals in medicinal plants highly consumed in Brazil. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 49, n. 3, p. 599–607, set. 2013.
- LEITE, P. M.; CAMARGOS, L. M.; CASTILHO, R. O. Recent progress in phytotherapy: A Brazilian perspective. **European Journal of Integrative Medicine**, v. 41, p. 101270, jan. 2021.
- LIANG, J.; WANG, Q.; HUANG, B. Concentrations of Hazardous Heavy Metals in Environmental Samples Collected in Xiamen, China, as Determined by Vapor Generation Non-dispersive Atomic Fluorescence Spectrometry. **Analytical Sciences**, v. 20, n. 1, p. 85–88, 2004.
- LINDH, U. Biological Functions of the Elements. **Essentials of Medical Geology**, p. 129-177, 2013.

- LIU, D. *et al.* Uptake and accumulation and oxidative stress in garlic (*Allium sativum* L.) under lead phytotoxicity. **Ecotoxicology**, v. 18, n. 1, p. 134–143, jan. 2009.
- LIU, J. *et al.* Growth responses of three ornamental plants to Cd and Cd–Pb stress and their metal accumulation characteristics. **Journal of Hazardous Materials**, v. 151, n. 1, p. 261–267, fev. 2008.
- LUO, J. *et al.* Phytoremediation Potential of Cadmium-Contaminated Soil by *Eucalyptus globulus* Under Different Coppice Systems. **Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 94, n. 3, p. 321–325, mar. 2015.
- LUO, J. *et al.* Phytoremediation Potential of Cadmium-Contaminated Soil by *Eucalyptus globulus* Under Different Coppice Systems. **Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 94, n. 3, p. 321–325, mar. 2015.
- LUO, J. *et al.* Using solar cell to phytoremediate field-scale metal polluted soil assisted by electric field. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 165, p. 404–410, dez. 2018.
- MAHMOOD, N. *et al.* Antibacterial Activities, Phytochemical Screening and Metal Analysis of Medicinal Plants: Traditional Recipes Used against Diarrhea. **Antibiotics**, v. 8, n. 4, p. 194, 24 out. 2019.
- MAIGA, A. *et al.* Determination of Some Toxic and Essential Metal Ions in Medicinal and Edible Plants from Mali. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 53, n. 6, p. 2316–2321, 1 mar. 2005.
- MAIGA. Z.; TOURE O.; BAMAKO. Mali: Ministry of Health, Ministry of Farming and Fishing. Ministerial Order. Determining Ways of Applying for Marketing Authorization of Human and Veterinary Medicines. sep. 2005.
- MALIZIA, D. *et al.* Common plants as alternative analytical tools to monitor heavy metals in soil. **Chemistry Central Journal**, v. 6, n. S2, p. S6, dez. 2012.
- MAMANI, M. C. V. *et al.* Simultaneous determination of cadmium and lead in medicinal plants by anodic stripping voltammetry. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 37, n. 4, p. 709–713, abr. 2005.
- MARTÍN-DOMINGO, M. C. *et al.* Determination of metalloid, metallic and mineral elements in herbal teas. Risk assessment for the consumers. **Journal of Food Composition and Analysis**, v. 60, p. 81–89, jul. 2017.
- MATOS REYES, M. N.; CERVERA, M. L.; DE LA GUARDIA, M. Determination of total Sb, Se, Te, and Bi and evaluation of their inorganic species in garlic by hydride-generation–atomic-fluorescence spectrometry. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 394, n. 6, p. 1557–1562, jul. 2009.
- MEDINA C. E. Medicina tradicional en los sistemas locales de salud, informe de Chile. Unidad de Medicina Tradicional y Otras Practicas Médicas Alternativas - Ministerio de Salud, Chile, Santiago, 1994.

- MELLADO, V.; MEDINA E.; SAN MARTIN, C. Herbolaria Médica de Chile. Diagnóstico de su Estado Actual y Perspectivas Futuras para la Medicina Oficial Chilena, MINSAL, P. 17, 1997.
- MENG, C. *et al.* Ecological and health risk assessment of heavy metals in soil and Chinese herbal medicines. **Environmental Geochemistry and Health**, 1 jun. 2021.
- MEOS, A. *et al.* Lead Content in Pot Marigold (*Calendula officinalis* L.) Inflorescences and Leaves: Impact of Precipitations and Vicinity of Motorway. **Biological Trace Element Research**, v. 140, n. 2, p. 244–251, maio 2011.
- MESERET, M.; KETEMA, G.; KASSAHUN, H. Health Risk Assessment and Determination of Some Heavy Metals in Commonly Consumed Traditional Herbal Preparations in Northeast Ethiopia. **Journal of Chemistry**, p 1-7, 2020.
- MESSAOUDI, M.; BEGAA, S. Application of INAA technique for analysis of essential trace and toxic elements in medicinal seeds of *Carum carvi* L. & *Foeniculum vul-gare* Mill. used in Algeria. **Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants**, v. 9, p. 39-45. 2018.
- MÉXICO. Reglamento de la Ley General de salud en materia de control sanitario para la producción, investigación y uso medicinal de la cannabis y sus derivados farmacológicos. **Diario Oficial de la Federación**, Ciudad de México, 8 de janeiro de 2021. Disponível em: <https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5609709&fecha=12/01/2021>. Acesso em: 10 nov. 2021."
- MILANI, R. F. *et al.* Investigation of twelve trace elements in herbal tea commercialized in Brazil. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 52, p. 111–117, mar. 2019.
- MILLS, E. *et al.* African herbal medicines in the treatment of HIV: Hypoxis and Sutherlandia. An overview of evidence and pharmacology. **Nutrition Journal**, v. 4, n. 1, p. 19, dez. 2005.
- MIROŚLAWSKI, J.; PAUKSZTO, A. Determination of the Cadmium, Chromium, Nickel, and Lead Ions Relays in Selected Polish Medicinal Plants and Their Infusion. **Biol Trace Elem Res**, v. 182, p. 147-151, 2018.
- MOGHADDAM, M.; MEHDIZADEH, L.; SHARIFI, Z. Macro- and microelement content and health risk assessment of heavy metals in various herbs of Iran. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 27, n. 11, p. 12320–12331, abr. 2020.
- MOGWASI, R. *et al.* Sequential Extraction as Novel Approach to Compare 12 Medicinal Plants From Kenya Regarding Their Potential to Release Chromium, Manganese, Copper, and Zinc. **Biological Trace Element Research**, v. 182, n. 2, p. 407–422, abr. 2018.
- MONTIEL-ROZAS, M. M.; MADEJÓN, E.; MADEJÓN, P. Effect of heavy metals and organic matter on root exudates (low molecular weight organic acids) of herbaceous species: An assessment in sand and soil conditions under different levels of contamination. **Environmental Pollution**, v. 216, p. 273–281, set. 2016.
- MOSTEIRIN, M. Distribution and marketing of drugs in Argentina: overview. p. 25, 2021.

MOUSAVI, Z. *et al.* Heavy Metals (Lead and Cadmium) in some Medicinal Herbal Products in Iranian Market. **Iranian Journal of Toxicology**, v. 8, n. 24, p. 1004-1010, jun. 2013.

NARENDHIRAKANNAN, R. T.; SUBRAMANIAN, S.; KANDASWAMY, M. Mineral Content of Some Medicinal Plants Used in the Treatment of Diabetes Mellitus. **Biological Trace Element Research**, v. 103, n. 2, p. 109–116, 2005.

NEMA, N. K. *et al.* Determination of trace and heavy metals in some commonly used medicinal herbs in Ayurveda. **Toxicology and Industrial Health**, v. 30, n. 10, p. 964–968, nov. 2014.

NEVES, N. R. *et al.* Photosynthesis and oxidative stress in the restinga plant species *Eugenia uniflora* L. exposed to simulated acid rain and iron ore dust deposition: Potential use in environmental risk assessment. **Science of The Total Environment**, v. 407, n. 12, p. 3740–3745, jun. 2009.

NGCOBO, M. *et al.* Recommendations for the Development of Regulatory Guidelines for Registration of Traditional Medicines in South Africa. **African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines**, v. 9, n. 1, p. 59–66, 5 out. 2011.

NIES, D. H. Microbial heavy-metal resistance. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 51, n. 6, p. 730–750, 22 jun. 1999.

NKEIRUKA I. Z.; EBERE O. O.; OBIANIME A.W. Nigerian herbal remedies and heavy metals: violation of standard recommended guidelines. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 2 p. S1423–30. 2012.

NORDENG, H. *et al.* Traditional medicine practitioners' knowledge and views on treatment of pregnant women in three regions of Mali. **Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine**, v. 9, n. 1, p. 67, dez. 2013.

NOVAES, C. G. *et al.* Screening of *Passiflora* L. mineral content using principal component analysis and Kohonen self-organizing maps. **Food Chemistry**, v. 233, p. 507–513, out. 2017.

OKEM, A. *et al.* Heavy metal contamination in South African medicinal plants: A cause for concern. **South African Journal of Botany**, v. 93, p. 125–130, jul. 2014.

OLAJIRE, A. A.; AYODELE, E. T. Study of atmospheric pollution levels by trace elements analysis of tree bark and leaves. **Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia**, v. 17, n. 1, 1 jan. 2003.

OLIVEIRA, J. P. B. *et al.* Concentração de metais pesados em plantas de maracujá doce cultivadas em dois solos tratados com lodo de esgoto. **Engenharia Ambiental**, Espírito Santo do Pinhal, v. 6, n. 2, p. 217-223, ago. 2009.

ONYELE, O. G.; ANYANWU, E. D. HUMAN HEALTH RISK ASSESSMENT OF SOME HEAVY METALS IN A RURAL SPRING, **SOUTHEASTERN NIGERIA**. p. 10, 2018.

OZIOMA, E. J.; CHINWE, O. A. N. Herbal Medicines in African Traditional Medicine. In: F. BUILDERS, P. (Ed.). *Herbal Medicine*. **IntechOpen**, 2019

- PACE, R. *et al.* Lead transfer into the vegetation layer growing naturally in a Pb-contaminated site. **Environmental Geochemistry and Health**, v. 42, n. 8, p. 2321–2329, ago. 2020.
- PALHARES, R. M. *et al.* Medicinal Plants and Herbal Products From Brazil: How Can We Improve Quality? **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 606623, 27 jan. 2021.
- PATEL, A.; PATRA, D. D. Influence of heavy metal rich tannery sludge on soil enzymes vis-à-vis growth of *Tagetes minuta*, an essential oil bearing crop. **Chemosphere**, v. 112, p. 323–332, out. 2014.
- PIETRINI, F. *et al.* Spatial distribution of cadmium in leaves and its impact on photosynthesis: examples of different strategies in willow and poplar clones. **Plant Biology**, v. 12, n. 2, p. 355–363, mar. 2010.
- PLUGARU, S. *et al.* Chromium: toxicity and tolerance in plants. A review. v. 13, n. 4, p. 7, 2016.
- RACZUK, J.; BIARDZKA, E.; DARUK, J. The content of Ca, Mg, Fe AND Cu in selected species of herbs and herb infusions. **ROCZN. PZH**, v. 59, n. 1, p. 33-40, 2008.
- RAŽIĆ, S.; ĐOGO, S. Determination of chromium in *Mentha piperita* L. and soil by graphite furnace atomic absorption spectrometry after sequential extraction and microwave-assisted acid digestion to assess potential bioavailability. **Chemosphere**, v. 78, n. 4, p. 451–456, jan. 2010.
- RIBEIRO, L. H. L. Análise dos programas de plantas medicinais e fitoterápicos no Sistema Único de Saúde (SUS) sob a perspectiva territorial. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, n. 5, p. 1733–1742, maio 2019.
- RIVERA-BECERRIL, F. *et al.* Impacts of Manganese Mining Activity on the Environment: Interactions Among Soil, Plants, and Arbuscular Mycorrhiza. **Archives of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 64, n. 2, p. 219–227, fev. 2013.
- ROCHA, L. S. *et al.* Evaluation of Level of Essential Elements and Toxic Metal in the Medicinal Plant *Hymenaea martiana* Hayne (Jatobá) Used by Mid-West Population of Brazil. **The Scientific World Journal**, v. 2019, p. 1–7, 20 jun. 2019.
- RODRIGUES, L. DA S.; SOBREIRA, I. E. M. M. Uso de plantas medicinais por adultos diabéticos e/ou hipertensos de uma unidade básica de saúde do município de Caucaia-CE, Brasil. **Revista Fitos**, v. 14, n. 3, p. 341–354, 30 set. 2020.
- ROSA, Ana Carla Gomes. **Avaliação do risco de consumo de folhas e seiva de plantas medicinais do cerrado Sul-mato-grossense em relação à sua composição elementar**. 2021. Tese (Doutorado em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste) - Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.
- SALAZAR, M. J. *et al.* Auxin effects on Pb phytoextraction from polluted soils by *Tagetes minuta* L. and *Bidens pilosa* L.: Extractive power of their root exudates. **Journal of Hazardous Materials**, v. 311, p. 63–69, jul. 2016.

SALDIVIA, M.; BANDONI, A. L. Plantas medicinales: antecedentes para su normalización en Argentina. **Acta farmacéutica bonaerense**, v. 6, n. 3, p. 195-206, set. 1987.

SANTOS JÚNIOR, A. F. *et al.* Multielement Determination of Macro and Micro Contents in Medicinal Plants and Phytomedicines from Brazil by ICP OES. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 28, n. 2, p. 376-384, 2016.

SARMA H., DEKA S., DEKA H., SAIKIA R.R. Accumulation of Heavy Metals in Selected Medicinal Plants. **Reviews of Environmental Contamination and Toxicology**, v.214, p. 63-68, aug. 2011.

SCARPA, G. F. Medicinal plants used by the Criollos of Northwestern Argentine Chaco. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 91, n. 1, p. 115–135, mar. 2004.

SEDDIGI, Z. S. *et al.* Assessment of metal contents in spices and herbs from Saudi Arabia. **Toxicology and Industrial Health**, v. 32, n. 2, p. 260–269, fev. 2016.

SHARIFI, P. *et al.* Efficacy of multi-walled carbon nanotubes in regulating growth performance, total glutathione and redox state of *Calendula officinalis* L. cultivated on Pb and Cd polluted soil. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 213, p. 112051, abr. 2021.

SHARMA, P. *et al.* Heavy metal capture from the suspended particulate matter by *Morus alba* and evidence of foliar uptake and translocation of PM associated zinc using radiotracer (^{65}Zn). **Chemosphere**, v. 254, p. 126863, set. 2020.

SI, L.; PENG, X.; ZHOU, J. The suitability of growing mulberry (*Morus alba* L.) on soils consisting of urban sludge composted with garden waste: a new method for urban sludge disposal. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 26, n. 2, p. 1379–1393, jan. 2019.

SILVA, P. S. C.; FRANCISCONI, L. S.; GONÇALVES, R. D. M. R. Evaluation of Major and Trace Elements in Medicinal Plants. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, 2016.

SILVEIRA, P. F. DA; BANDEIRA, M. A. M.; ARRAIS, P. S. D. Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 4, p. 618–626, dez. 2008.

SOLIDUM, J. N. Lead Levels in Fresh Medicinal Herbs and Commercial Tea Products from Manila, Philippines. **APCBEE Procedia**, v. 10, p. 281–285, 2014.

SOSA-RODRIGUES, B. A. Content and distribution of micronutrients in calendula (*Calendula officinalis*) grown in Valle del Cauca, Colombia. p. 9, 2021.

SPEIJERS, G. J. A. Precision of Estimates of an ADI (or TDI or PTWI). **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 30, n. 2, p. S87–S93, out. 1999.

SUBRAMANIAN, R. *et al.* Analysis of mineral and heavy metals in some medicinal plants collected from local market. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 2, n. 1, p. S74–S78, jan. 2012.

- SUN, Y. *et al.* Joint effects of arsenic and cadmium on plant growth and metal bioaccumulation: A potential Cd-hyperaccumulator and As-excluder *Bidens pilosa* L. **Journal of Hazardous Materials**, v. 165, n. 1–3, p. 1023–1028, 15 jun. 2009.
- TAPIA, J. *et al.* Study of the Copper, Chromium, Manganese and Zinc Contents in the Species *Azorella spinosa* (Apiaceae), Collected in the Maule Region, Chile. **Journal of Environmental Protection**, v. 10, n. 05, p. 601–613, 2019.
- TOUATI, M. *et al.* Modulation of the defence responses against Cd in willow species through a multifaceted analysis. **Plant Physiology and Biochemistry**, v. 142, p. 125–136, set. 2019.
- TRUHAUT, R. The concept of the acceptable daily intake: An historical review. **Food Additives & Contaminants**, v. 8, 1991.
- TSCHINKEL, P. F. S. *et al.* The Hazardous Level of Heavy Metals in Different Medicinal Plants and Their Decoctions in Water: A Public Health Problem in Brazil. **BioMed Research International**, v. 2020, p. 1–11, 13 mar. 2020.
- UNODC. United Nations Office on Drugs and crime, 2018. Disponível em: <<https://www.unodc.org/westandcentralafrica/en/2018-03-12-mali-fight-against-fraudulent-medicine-and-drugs.html>>. Acesso em: 10 jun. 2021.
- USEPA. United States Environmental Protection Agency, 2021. Disponível em: <<https://www.epa.gov/risk>>. Acesso em: 20 dez. 2021.
- USTULIN, M. *et al.* Plantas medicinais comercializadas no Mercado Municipal de Campo Grande-MS. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19, n. 3, p. 805–813, set. 2009.
- VAVERKOVÁ, M. D. *et al.* Environmental risk assessment and consequences of municipal solid waste disposal. **Chemosphere**, v. 208, p. 569–578, out. 2018.
- VEIGA JUNIOR, V. F.; MELLO, J. C. P. As monografias sobre plantas medicinais. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 3, p. 464–471, set. 2008.
- VERGARA CID, C.; PIGNATA, M. L.; RODRIGUEZ, J. H. Effects of co-cropping on soybean growth and stress response in lead-polluted soils. **Chemosphere**, v. 246, p. 125833, maio 2020.
- VIESCA-TREVIÑO, C. Traditional Herbal Medicines around the Globe: Modern Perspectives. Mexican Traditional Medicine and its Pharmacological Resources. In: Proceedings of the 10th General Assembly of WFPMM, Seoul, Korea. 1991. p. 16-18.
- WILLCOX, M. *et al.* Improved Traditional Medicines in Mali. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 18, n. 3, p. 212–220, mar. 2012.
- WINSLOW, L. C.; KROLL, D. J. Herbs as Medicines. **Archives of Internal Medicine**, v. 158, n. 20, p. 2192, 9 nov. 1998.
- World Health Organization (WHO). Programme on Traditional Medicine. **WHO traditional medicine strategy 2002-2005**. World Health Organization. 2002. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/67163>>. Acesso em: 20 out. 2021.

World Health Organization (WHO). **Declaration of Alma-Ata International Conference on Primary Health Care, Alma-Ata, 1978.** Disponível em: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/documents/almaata-declaration-en.pdf?sfvrsn=7b3c2167_2>. Acesso em: 5 ago. 2021.

World Health Organization (WHO). **Guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues.** 2007.

World Health Organization (WHO). **Guidelines For Registration Of Traditional Medicines In The Who African Region.** Africa: World Health Organization, 2010. Disponível em: <<https://www.afro.who.int/sites/default/files/2017-06/guide-reg-tm.pdf>>. Acesso em: 2 dez. 2021.

World Health Organization (WHO). **Guidelines on minimum requirements for the registration of herbal medicinal products in the Eastern. Mediterranean Region, Cairo 2006.** Disponível em: <<https://applications.emro.who.int/dsaf/dsa545.pdf>>. Acesso em: 5 jul. 2021.

World Health Organization (WHO). **National policy on traditional medicine and regulation of herbal medicines Report of a WHO global survey, 2015.** Disponível em: <<http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9241593237.pdf>>. Acesso em: 8 dez. 2021.

World Health Organization (WHO). **Programme on Traditional Medicine. (1991). Guidelines for the assessment of herbal medicines.** World Health Organization. 1991b. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/58865>>. Acesso em: 10 out. 2021.

World Health Organization (WHO). **Quality control methods for medicinal plant materials.** Geneva: World Health Organization, 1998. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/41986>>. Acesso em: 2 dez. 2021.

World Health Organization (WHO). **Traditional medicine and modern health care.** 1989. Disponível em: <<https://www.who.int/medicines/areas/traditional/wha4243.pdf>>. Acesso em: 10 mai. 2021.

World Health Organization (WHO). **Regulatory Situation of Herbal Medicines A worldwide Review, 1998.** Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/hq/1998/WHO_TRM_98.1.pdf>. Acesso em: 5 set. 2021."

World Health Organization (WHO). **WHO global report on traditional and complementary medicine.** 2019. Disponível em: <<https://www.who.int/traditional-complementary-integrative-medicine/WhoGlobalReportOnTraditionalAndComplementaryMedicine2019.pdf>>. Acesso em: 29 ago. 2021.

World Health Organization Regional Office for South-East Asia (WHO). **Guidelines for regulation of herbal medicines in the SouthEast Asian region.** South-East Asia: World Health Organization, 2004. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/205175>>. Acesso em: 2 dez. 2021.

YANG, L. *et al.* Building a stable and accurate model for heavy metal detection in mulberry leaves based on a proposed analysis framework and laser-induced breakdown spectroscopy. **Food Chemistry**, v. 338, p. 127886, fev. 2021.

ZÁRATE-QUIÑONES, R. H. *et al.* Determination of toxic metals in commonly consumed medicinal plants largely used in Peru by ICP-MS and their impact on human health. **Chemical Data Collections**, v. 33, p. 100711, jun. 2021.

ZEINER, M.; CINDRIĆ J. Review – trace determination of potentially toxic elements in (medicinal) plant materials. **Anal Methods**, v. 9, p. 1550–74. 2017

ZHELJAZKOV, V. D.; WARMAN, P. R. Application of High-Cu Compost to Dill and Peppermint. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 52, n. 9, p. 2615–2622, maio 2004.

ZHU, H. *et al.* The toxicity and safety of Chinese medicine from the bench to the bedside. **Journal of Herbal Medicine**, v. 28, p. 100450, ago. 2021.

ZINICOVSCAIA, I.; GUNDORINA, S.; VERGEL, K.; GROZDOV, D.; CIOCARLAN, A.; ARICU, A.; DRAGALIN I.; CIOCARLAN, N. Elemental analysis of Lamiaceae medicinal and aromatic plants growing in the Republic of Moldova using neutron activation analysis. **Phytochemistry Letters**, v. 35, p. 119-127. 2020.

ZINSAZ, N. *et al.* Determination of heavy metals (cadmium, lead, copper) in herbal syrups by polarography. p. 5, 2015.