

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

GISELLE ANGELICA MOREIRA DE SIQUEIRA

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL RISCO À SAÚDE HUMANA DE ELEMENTOS
TÓXICOS E ESSENCIAIS PRESENTES NO CHÁ, FOLHAS E SUCO DA PLANTA
MEDICINAL *KALANCHOE LAETIVIRENS***

CAMPO GRANDE, MS
2025

GISELLE ANGELICA MOREIRA DE SIQUEIRA

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL RISCO À SAÚDE HUMANA DE
ELEMENTOS TÓXICOS E ESSENCIAIS PRESENTES NO CHÁ, FOLHAS E SUCO
DA PLANTA MEDICINAL *KALANCHOE LAETIVIRENS***

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste. Linha de pesquisa: Metabolismo mineral e nutrição.

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

CAMPO GRANDE, MS
2025

GISELLE ANGELICA MOREIRA DE SIQUEIRA

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL RISCO À SAÚDE HUMANA DE ELEMENTOS
TÓXICOS E ESSENCIAIS PRESENTES NO CHÁ, FOLHAS E SUCO DA PLANTA
MEDICINAL *KALANCHOE LAETIVIRENS***

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste. Linha de pesquisa: Metabolismo mineral e nutrição.

Orientador: Prof. Dr. Valter Aragão do Nascimento.

Coorientadora: Dra. Elaine Silva de Pádua Melo.

Banca examinadora:

Nota/Conceito

Dr. Valter Aragão do Nascimento

Dra. Rita de Cassia Avelhaneda Guimarães

Dra. Ana Carla Pinheiro Lima

Dra. Andreia Cristina Lopes Corrêa

Dra. Suellem Luzia Costa Borges

Rodrigo Juliano Oliveira

AVALIAÇÃO FINAL: () Aprovada

() Reprovada

A Deus, pela graça da vida, pela inspiração divina, força e sustento em todos os momentos desta caminhada.

A minha querida mãe, Maria Helena Siqueira e Souza, por seu amor incondicional exemplo de vida, caráter e otimismo. E ao meu pai, Levino Moreira de Souza, pelo apoio e estímulo para realizar este sonho.

A minha amiga Maria dos Reis Lourenço de Lima pelo companheirismo e pelas palavras de incentivo.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Valter Aragão do Nascimento expresso a minha admiração pela competência e experiência atribuídas aos anos de trabalho na área de ensino e pesquisa e pela disponibilidade em todas as etapas deste estudo, e gratidão pela paciência e compreensão diante das minhas limitações;

A coorientadora Profa. Dra. Elaine Silva de Pádua Melo dedico a minha sincera gratidão pelas preciosas contribuições, pela disponibilidade e pelo cuidado na leitura deste trabalho;

A Banca Examinadora (qualificação e defesa) pelos conselhos, sugestões e interesse em contribuir para o aprimoramento deste trabalho;

Aos colegas do Grupo de Espectroscopia e Bioinformática Aplicados a Biodiversidade (GEBABS) pelo incentivo, companheirismo e o desenvolvimento desta pesquisa;

Ao secretário Ademir Júnior do PPGSD na Região Centro Oeste pela atenção e cuidado com cada detalhe burocrático no decorrer das etapas e com as atualizações acadêmicas;

Ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste (PPGSD) – UFMS pela oportunidade de crescimento acadêmico e pessoal;

A Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) pela oportunidade de realização deste doutorado, pelo apoio institucional concedido e pela estrutura oferecida para o desenvolvimento desta pesquisa.

RESUMO

As folhas, chá e suco da planta medicinal *Kalanchoe laetivirens* são utilizadas na medicina popular para o tratamento de várias doenças. Entretanto, não existem estudos sobre a composição mineral desta planta associado à saúde humana. A presença de metais pesados e metaloides em plantas medicinais pode colocar a população em risco. Assim, este estudo tem como objetivo quantificar o alumínio (Al), arsênio (As), bário (Ba), Cobalto (Co), Cobre (Cu), Ferro (Fe), magnésio (Mg), manganês (Mn), molibdênio (Mo), sódio (Na), níquel (Ni), fósforo (P), Chumbo (Pb), selênio (Se) e Vanádio (V) no chá, suco e folhas da planta medicinal *K. laetivirens* utilizando ICP OES. Amostras de *K. laetivirens* foram adquiridas na cidade de Campo Grande/MS, e então parte das folhas foram secas em estufa e trituradas, e uma parte das folhas foram trituradas em um liquidificador junto com água ultrapura para obtermos um suco, através da infusão das folhas obteve-se o chá das folhas da planta. Um procedimento de digestão ácida foi utilizada para a abertura da amostra e posteriormente quantificação de elementos químicos no chá, suco e folhas da planta utilizando ICP OES. Para os elementos quantificados no chá da folha, temos a seguinte ordem decrescente: $K > P > Mg > Na > Ba > Zn > Mn > Al > V > Se > As > Pb > Fe > Mo > Cu > Ni > Co$. A ordem decrescente dos elementos quantificados nas folhas é: $K > P > Mg > Na > Ba > Al > Zn > Fe > Mn > V > Cu > Se > As > Pb > Mo > Ni > Co$. Para os elementos quantificados no suco das folhas da planta, temos a ordem: $K > P > Mg > Zn > Ba > Al > Fe > Mn > Cu > V > Se > As > Pb > Mo > Ni > Co$. A concentração de Al, As, K, Co, Cu, Fe, Mg, Mn, Mo, Ni, P, Pb e V obtidas através da infusão e suco da *Kalanchoe* são maiores que os resultado publicados na literatura para outras espécies de plantas medicinais. Os valores de Al, As, K, Ba, Mg, Mn, Mo, Cu, Fe, Mo, Ni, P, Pb, Se, V e Zn obtidos no chá e suco da *Kalanchoe* são maiores que os estipulados pelos órgãos regulamentadores. As concentrações de Al, Ba, Cu, Fe, Mg, Mn e Na nas folhas da *Kalanchoe* foram menores que os resultados obtidos por outras pesquisas com plantas medicinais. Porém, as concentrações de As, Co, Mo, P, Pb, Zn são maiores que obtidos em outras espécies de plantas medicinais brasileiras. Conforme avaliação de risco, a ingestão diária (EDI) de Al, As, Ba, P, Se, V e Zn no chá, suco e folha da planta *Kalanchoe* são maiores que níveis mínimos de risco agudo. A EDI de Co no chá da planta é maior que o nível mínimo de risco intermediário. Por outro lado, a ingestão diária de Cu provenientes do chá e suco da planta são maiores que o valor de nível mínimo de risco intermediário. O EDI para Cu na folha, assim como o Ferro, Mg, Mn no chá, suco e folhas da *Kalanchoe* são menores que o nível mínimo de risco limite superior tolerável de ingestão (UL). No chá das folhas da planta, o quociente de perigo (THQ) foi superior a 1 para os elementos arsênio (As), bário (Ba), cobalto (Co), molibdênio (Mo), sódio (Na), chumbo (Pb), selênio (Se) e vanádio (V), indicando potencial risco de efeitos adversos não carcinogênicos. Em contrapartida, os elementos alumínio (Al), cobre (Cu), ferro (Fe), manganês (Mn) e níquel (Ni) apresentaram valores de THQ inferiores a 1, sugerindo menor probabilidade de efeitos tóxicos. No suco, os valores de THQ foram superiores a 1 para os elementos arsênio (As), fósforo (P) e chumbo (Pb). Em relação às folhas secas, considerando a hipótese de ingestão de cápsulas contendo 350 mg de extrato vegetal, verificou-se que os elementos ferro (Fe) e fósforo (P) também apresentaram valores de THQ superiores a 1. Considerando a via oral pelo sistema digestório, observou-se que, embora a maioria dos elementos tenha apresentado valores de quociente de risco (HQ) e índice de perigo (HI) inferiores a 1, o elemento fósforo (P), tanto no chá quanto no suco, apresentou $HQ > 1$, resultando em $HI > 1$. De forma geral, a avaliação de risco demonstrou que elementos como arsênio (As), bário (Ba), cobalto (Co), molibdênio (Mo), sódio (Na), chumbo (Pb), selênio (Se), vanádio (V) e fósforo (P) apresentaram valores de THQ e HQ superiores a 1, indicando potencial risco de efeitos adversos não carcinogênicos à saúde humana, especialmente quando

considerado o consumo do chá e do suco da planta. Esses achados sugerem que o consumo contínuo de *Kalanchoe laetivirens*, especialmente sob a forma de infusão e suco, pode representar risco toxicológico, reforçando a necessidade de cautela e orientação adequada quanto ao seu uso terapêutico.

Descritores: Metais pesados, Plantas medicinais, ICP OES, Cálculo de risco, *Kalanchoe laetivirens*

ABSTRACT

The leaves, tea, and juice of the medicinal plant *Kalanchoe laetivirens* are used in folk medicine to treat various ailments. However, there are no studies on the mineral composition of this plant in relation to human health. The presence of heavy metals and metalloids in medicinal plants may pose a risk to the population. Thus, this study aims to quantify aluminum (Al), arsenic (As), barium (Ba), cobalt (Co), copper (Cu), iron (Fe), magnesium (Mg), manganese (Mn), molybdenum (Mo), sodium (Na), nickel (Ni), phosphorus (P), lead (Pb), selenium (Se), and vanadium (V) in the tea, juice, and leaves of the medicinal plant *K. laetivirens* using ICP-OES. Samples of *K. laetivirens* were acquired in the city of Campo Grande/MS, and then part of the leaves were dried in an oven and crushed, and part of the leaves were crushed in a blender along with ultrapure water to obtain a juice. Through infusion of the leaves, tea was obtained from the plant's leaves. An acid digestion procedure was used to open the sample and subsequently quantify chemical elements in the tea, juice, and leaves of the plant using ICP-OES. For the elements quantified in the leaf tea, we have the following decreasing order: $K > P > Mg > Na > Ba > Zn > Mn > Al > V > Se > As > Pb > Fe > Mo > Cu > Ni > Co$. The decreasing order of the elements quantified in the leaves is: $K > P > Mg > Na > Ba > Al > Zn > Fe > Mn > V > Cu > Se > As > Pb > Mo > Ni > Co$. For the elements quantified in the juice of the plant's leaves, we have the order: $K > P > Mg > Zn > Ba > Al > Fe > Mn > Cu > V > Se > As > Pb > Mo > Ni > Co$. The concentrations of Al, As, K, Co, Cu, Fe, Mg, Mn, Mo, Ni, P, Pb, and V obtained through the infusion and juice of *Kalanchoe* are higher than the results published in the literature for other species of medicinal plants. The values of Al, As, K, Ba, Mg, Mn, Mo, Cu, Fe, Mo, Ni, P, Pb, Se, V, and Zn obtained in *Kalanchoe* tea and juice are higher than those stipulated by regulatory bodies. The concentrations of Al, Ba, Cu, Fe, Mg, Mn, and Na in *Kalanchoe* leaves were lower than the results obtained by other research with medicinal plants. However, the concentrations of As, Co, Mo, P, Pb, and Zn are higher than those obtained in other species of Brazilian medicinal plants. According to risk assessment, the daily intake (DIE) of Al, As, Ba, P, Se, V, and Zn in *Kalanchoe* tea, juice, and leaves is higher than the minimum levels for acute risk. The DIE of Co in the plant's tea is higher than the minimum level for intermediate risk. On the other hand, the daily intake of Cu from the plant's tea and juice is higher than the minimum level for intermediate risk. The EDI for Cu in the leaf, as well as Iron, Mg, and Mn in *Kalanchoe* tea, juice, and leaves, are lower than the tolerable upper limit of intake (UL). In the tea made from the plant's leaves, the hazard quotient (THQ) was greater than 1 for the elements arsenic (As), barium (Ba), cobalt (Co), molybdenum (Mo), sodium (Na), lead (Pb), selenium (Se), and vanadium (V), indicating a potential risk of non-carcinogenic adverse effects. In contrast, the elements aluminum (Al), copper (Cu), iron (Fe), manganese (Mn), and nickel (Ni) showed THQ values lower than 1, suggesting a lower probability of toxic effects. In the juice, the THQ values were greater than 1 for the elements arsenic (As), phosphorus (P), and lead (Pb). Regarding dried leaves, considering the hypothesis of ingesting capsules containing 350 mg of plant extract, it was found that the elements iron (Fe) and phosphorus (P) also presented THQ values greater than 1. Considering the oral route through the digestive system, it was observed that, although most elements presented risk quotient (HQ) and hazard index (HI) values less than 1, the element phosphorus (P), both in the tea and in the juice, presented $HQ > 1$, resulting in $HI > 1$. In general, the risk assessment demonstrated that elements such as arsenic (As), barium (Ba), cobalt (Co), molybdenum (Mo), sodium (Na), lead (Pb), selenium (Se), vanadium (V), and phosphorus (P) presented THQ and HQ values greater than 1, indicating a potential risk of non-carcinogenic adverse effects on human health, especially when considering the consumption of tea and juice from the plant. These findings suggest that continuous consumption of *Kalanchoe laetivirens*, especially in the form of

infusions and juice, may pose a toxicological risk, reinforcing the need for caution and proper guidance regarding its therapeutic use.

Key words: Heavy metals, Medicinal plants, ICP OES, risk calculation, *Kalanchoe laetivirens*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxo da exposição cutânea a produtos químicos até o efeito biológico	33
Figura 2. Exemplar da planta <i>Kalanchoe laetivirens</i>	37

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Compilação de dados de espécies de <i>Kalanchoe</i> em etnomedicina	20
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Programa de digestão de amostras de folhas secas utilizando um micro-ondas.....	38
Tabela 2. Condições instrumentais de operacionais do equipamento ICP OES	40
Tabela 3. Elementos químicos, equação de calibração, Limite de Detecção (LOD) e limite de quantificação (LOQ)	40
Tabela 4. Elementos químicos e valores de <i>RfD</i>	42
Tabela 5. Concentração de elementos químicos quantificados no chá das folhas, folhas e suco da <i>Kalanchoe</i> utilizando ICP OES	49
Tabela 6. Ingestão diária (EDI/mg/kg/dia) do chá, suco e folha da planta <i>Kalanchoe</i>	63
Tabela 7. Valores de Quociente de Perigo (THQ) para os elementos quantificados no chá, suco e folhas da <i>Kalanchoe</i> consumidas em Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil.	65
Tabela 8. Ingestão diária crônica (CDI/mg/kg/dia) do chá, suco e folha da planta <i>Kalanchoe</i> considerando a absorção dérmica (ABS).....	68
Tabela 9. Valores de Quociente de Perigo (HQ) e índice de perigo devido a ingestão diária crônica por ingestão oral através do sistema digestório para os elementos quantificados no chá, suco e folhas da <i>Kalanchoe</i> consumidas em Campo Grande/MS, Brasil	69
Tabela 10. Níveis de exposição da derme a metais e metaloides provenientes da planta medicinal macerada (Ddérmico), Quociente de Perigo (HQ) e índice de Perigo Crônico (<i>HIdérmico</i>).....	70
Tabela 11. Análise carcinogênica devido a ingestão diária crônica do chá, suco e folha da planta <i>Kalanchoe</i> considerando a absorção dérmica (ABS).....	71
Tabela 12. Análise carcinogênica devido aos níveis de exposição da derme a metais e metaloides provenientes da planta medicinal macerada (Ddérmico).....	71

LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 1. Estimated Daily Intake (EDI)	42
Equação 2. Target Hazard Quotient (THQ)	43
Equação 3. Hazard Index (HI)	44
Equação 4. Chronic Daily Intake (CDI _{oral})	44
Equação 5. Hazard Quotient dérmico (HQ _{derm})	45
Equação 6. Hazard Index dérmico (HI _{derm})	45
Equação 7. Dose de exposição dérmica (D _{derm})	46
Equação 8. Risco Não Carcinogênico – Modelo Geral USEPA	46
Equação 9. Hazard Index Geral (HI total)	46
Equação 10. Risco de Câncer Oral (CR _{oral})	47
Equação 11. Risco de Câncer Dérmico (CR _{derm})	47
Equação 12. Risco de Câncer Total (CR _{total})	48

LISTA DE ABREVIATURAS

ABS	fator de absorção dérmica
AS	área de pele exposta
C	concentração de metaloides
Conama	Conselho Nacional do Meio Ambiente
CF	fator de correção
CD	consumo médio diário
CDIngestão	Chronic Daily Intake
CR	risco de câncer
DE	duração da exposição
DNA	ácido desoxirribonucleico
ED	anos expostos
ECR	estimativa de risco de câncer
EDI	Estimated Daily Intake / ingestão diária oral
FE	frequência de exposição
GEBABS	Grupo de Espectroscopia e Bioinformática Aplicada à Biodiversidade e à Saúde
HI	índice de risco crônico
HQ	quociente de perigo (Hazard Quotient)
IARC	Agência Internacional para a Pesquisa sobre o Câncer
ICP OES	espectrometria de emissão ótica com plasma indutivamente acoplado
ICP MS	espectrometria de massa com plasma acoplado indutivamente
OMS	Organização Mundial da Saúde
PC	peso corporal
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RENISUS	Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS
RfD	dose de referência diária
RMF	resistência a múltiplos fármacos
SL	fator de aderência da pele
SUS	Sistema Único de Saúde
T	tempo médio de exposição
THQ	quociente de perigo (Target Hazard Quotient)
USEPA	United States Environmental Protection Agency
OMS	World Health Organization

LISTA DE SIMBOLOS

Sigla	Descrição
-------	-----------

Al	Alumínio
----	----------

Ag	Prata
----	-------

As	Arsênio
----	---------

BaCl ₂	Cloreto de bário
-------------------	------------------

B12	Vitamina B12
-----	--------------

Ca	Cálcio
----	--------

Cd	Cádmio
----	--------

Co	Cobalto
----	---------

Cu	Cobre
----	-------

Cr	Cromo
----	-------

Fe	Ferro
----	-------

Mg	Magnésio
----	----------

Kg	Quilograma
----	------------

K	Potássio
---	----------

mg	Miligrama
----	-----------

mg/L	Miligrama por litro
------	---------------------

Mo	Molibdênio
----	------------

Mn	Manganês
----	----------

Na	Sódio
----	-------

Ni	Níquel
----	--------

P	Fósforo
---	---------

Pb	Chumbo
----	--------

µg/L	Micrograma por litro
------	----------------------

Se	Selênio
----	---------

Zn	Zinco
----	-------

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	18
2.1 GÊNERO <i>Kalanchoe</i> (<i>Crassulaceae</i>)	18
2.2 METAIS PESADOS E METALÓIDES	26
2.3 ESTIMATIVAS DE RISCO DEVIDO A INGESTÃO DE PLANTAS MEDICINAIS ..	29
2.4 ESTIMATIVAS DE RISCO DEVIDO AO CONTATO DÉRMICO.....	33
3 OBJETIVOS	36
3.1 OBJETIVOS GERAIS	36
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	36
4 MATERIAL E MÉTODOS	37
4.1 COLETA DO MATERIAL VEGETAL.....	37
4.2 PREPARO DAS AMOSTRAS	37
4.2.1 Preparo de folhas secas.....	37
4.2.2 Preparo do suco	38
4.2.3 Preparo do chá	38
4.3 CONDIÇÕES DE OPERAÇÕES DO ICP-OES.....	39
4.4 ESTIMATIVA DE INGESTÃO DIÁRIA	41
4.5 RISCO NÃO CARCINOGENICO.....	41
4.5.1 Quociente de Perigo (THQ).....	42
4.6 ÍNDICE DE PERIGO CRÔNICO (HI)	43
4.7 CÁLCULO DE CONTATO DÉRMICO	43
4.7.1 Ingestão oral através do sistema digestório	43
4.7.2 Ingestão oral ou contaminação através da derme	44
4.7.3 Análise carcinogênica.....	46
4.8 ANÁLISES ESTATÍSTICAS	47
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES	48
5.1 ELEMENTOS QUÍMICOS QUANTIFICADOS NO CHÁ, SUCO E FOLHAS DA <i>KALANCHOE</i>	48
5.2 RESULTADOS DOS CÁLCULOS DE ESTIMATIVA DE INGESTÃO DIÁRIA	55
5.3 RESULTADOS DOS VALORES DE QUOCIENTE DE PERIGO À SAÚDE HUMANA	64
5.4 RESULTADOS DOS CÁLCULOS DE CONTATO DÉRMICO	65
5.4.1 Resultados dos cálculos de Ingestão oral através do sistema digestório	65
5.4.2 Resultados dos cálculos de contaminação através da derme	69
5.5 RESULTADO DA ANÁLISE CARCINOGENICA	71
6 CONCLUSÕES	73
7 REFERÊNCIAS	75

1 INTRODUÇÃO

A relação entre o ser humano e as plantas medicinais constitui um dos pilares mais antigos e complexos da história da medicina. Registros milenares indicam que civilizações como a egípcia, mesopotâmica e chinesa já reconheciam, de forma empírica, o potencial terapêutico das espécies vegetais, utilizando-as tanto para fins curativos quanto espirituais. Durante a Antiguidade e a Idade Média, a seleção dessas plantas era frequentemente associada às suas propriedades sensoriais, especialmente o odor, que simbolicamente representava a capacidade de afastar enfermidades. Tal prática consolidou-se culturalmente e permaneceu como fundamento terapêutico em diversas sociedades ao longo dos séculos (Frazão-Moreira, 2019).

Na contemporaneidade, o uso de plantas medicinais permanece amplamente disseminado, tanto em países em desenvolvimento quanto em nações industrializadas, evidenciando que o conhecimento tradicional continua exercendo influência significativa sobre as práticas terapêuticas modernas. Estimativas da Organização Mundial da Saúde indicam que cerca de 80% da população mundial ainda depende, direta ou indiretamente, de recursos fitoterápicos no cuidado primário em saúde (Júnior; Matos; Andrade *et al.*, 2017). Apesar dessa relevância, a medicina baseada em evidências historicamente classificou os fitoterápicos como terapias complementares, em virtude da limitada elucidação de seus mecanismos farmacológicos, padronização de dosagens e avaliação de segurança toxicológica.

Paradoxalmente, uma expressiva parcela dos medicamentos contemporâneos possui origem vegetal, incluindo fármacos consagrados como a aspirina, a quinina e alcaloides opiáceos. Estima-se que aproximadamente 80% dos princípios ativos usados na prática clínica moderna apresentem correlação direta com a medicina tradicional. No entanto, a utilização empírica de plantas medicinais, muitas vezes realizada sem o conhecimento da composição química, das concentrações seguras e dos efeitos cumulativos, pode expor a população a riscos consideráveis, sobretudo pela presença variável de compostos orgânicos e elementos inorgânicos potencialmente tóxicos (Ullah *et al.*, 2012).

O câncer representa atualmente uma das principais causas de mortalidade em escala global, configurando-se como um dos maiores desafios da saúde pública contemporânea. Apesar dos avanços significativos alcançados nas últimas décadas, os tratamentos convencionais ainda estão associados a limitações substanciais, especialmente no que se refere aos efeitos adversos sistêmicos induzidos pela quimioterapia e radioterapia. Nesse cenário,

compostos naturais derivados de plantas emergem como uma fronteira promissora na oncologia, com potencial para modular vias moleculares, reduzir efeitos colaterais e ampliar a eficácia terapêutica (Sultana; Asif; Nazar *et al.*, 2014). Evidências experimentais demonstram que inúmeros metabólitos secundários de origem vegetal exibem atividade citotóxica seletiva contra células tumorais, embora a maior parte dessas substâncias ainda careça de validação clínica robusta (Merrouni; Elachouri, 2021).

A despeito do crescente esforço científico, populações tradicionais continuam empregando plantas medicinais para o tratamento do câncer sem o respaldo de avaliações toxicológicas e farmacológicas adequadas. Estudos etnofarmacológicos realizados em diferentes regiões da África e do norte do continente africano documentam o uso recorrente de espécies vegetais no tratamento de neoplasias, frequentemente baseadas em conhecimento ancestral transmitido por gerações (Twilley; Rademan; Lall, 2020; Sagbo; Otang-Mbeng, 2021).

Nesse contexto, destaca-se, no Brasil, a espécie popularmente conhecida como “mãe-de-milhares”, “aranto” ou “folha-da-fortuna”, cientificamente denominada *Kalanchoe laetivirens* (Crassulaceae) (Lorenzi; Matos, 2002). Trata-se de uma espécie de notável plasticidade ecológica e fácil propagação, cuja reprodução ocorre por meio da formação de propágulos nas margens foliares, capazes de originar novas plantas com alta eficiência. Tal característica contribuiu para sua ampla disseminação e para sua incorporação em práticas terapêuticas populares em diferentes regiões (Garcês *et al.*, 2007).

O gênero *Kalanchoe*, originário majoritariamente da África e da Ásia, possui reconhecidas propriedades anti-inflamatórias, antimicrobianas e, recentemente, anticancerígenas. Entretanto, os estudos científicos permanecem fragmentados, com escassez de investigações aprofundadas acerca das propriedades citotóxicas e dos mecanismos farmacodinâmicos dessas espécies (Moreira *et al.*, 2002; Medeiros *et al.*, 2004). No Brasil, extratos de *Kalanchoe laetivirens* demonstraram atividade antimicrobiana significativa, reforçando seu potencial biotecnológico (Milad *et al.*, 2014).

Diversas práticas etnomedicinais relatam o uso de *Kalanchoe* para múltiplas condições clínicas. No Peru, preparações associadas a bebidas alcoólicas são empregadas no tratamento de cefaleias; em determinadas culturas, infusões da raiz são utilizadas em casos de epilepsia. Na Amazônia brasileira, infusões das folhas são usadas no manejo de infecções respiratórias, tosse e estados febris. O suco obtido por maceração é aplicado topicamente em feridas, queimaduras e processos inflamatórios cutâneos (Akinpelu, 2000; Supratman *et al.*, 2001).

O uso tradicional dessas espécies aponta para a presença de atividades antibacterianas, antivirais e antifúngicas. No Brasil, o suco das folhas é amplamente empregado em afecções periodontais, fissuras labiais, contusões, feridas e furunculose (Mourão *et al.*, 1999). Na Nigéria, seu uso no tratamento de disenterias é amplamente documentado (Akinpelu, 2000). Ademais, estudos experimentais sugerem atividade anti-histamínica, antialérgica e possível efeito na prevenção e no tratamento da leishmaniose.

Apesar da ampla disseminação do uso tradicional, persiste uma lacuna científica significativa quanto à composição elementar de *Kalanchoe laetivirens*, sobretudo em território brasileiro. A presença de macroelementos e microelementos pode representar tanto um fator terapêutico quanto um risco potencial à saúde, dependendo de suas concentrações. Macroelementos como sódio (Na), potássio (K), cálcio (Ca), magnésio (Mg) e fósforo (P), e microelementos como ferro (Fe), manganês (Mn), zinco (Zn), cobre (Cu), cobalto (Co), níquel (Ni), chumbo (Pb), cádmio (Cd), alumínio (Al), selênio (Se) e arsênio (As) podem desencadear efeitos adversos quando presentes em níveis elevados (Baloch *et al.*, 2021).

Embora o Brasil disponha de marcos regulatórios importantes, como a Resolução RDC nº 10/2010, que estabelece critérios de qualidade, segurança e eficácia para fitoterápicos (Brasil, 2010), e da inclusão de espécies do gênero *Kalanchoe* na Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (Rennis, 2009), ainda são escassos os estudos que investiguem sua composição mineral por técnicas analíticas de alta sensibilidade, como a espectrometria de emissão óptica com plasma indutivamente acoplado (ICP OES).

Diante desse panorama, formula-se a hipótese de que *Kalanchoe laetivirens* possa conter concentrações relevantes de elementos-traço capazes de desencadear efeitos tóxicos quando administradas por via oral ou aplicadas em contato dérmico. Assim, o presente trabalho tem como objetivo quantificar, de forma sistemática, os teores de macro e microelementos presentes nas folhas, no suco e nas infusões de *Kalanchoe laetivirens*, por meio de digestão ácida seguida de análise por ICP OES, contribuindo de maneira inédita para a avaliação do risco toxicológico e para a validação científica de seu uso terapêutico.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 GÊNERO *Kalanchoe* (*Crassulaceae*)

O gênero *Kalanchoe* representa um dos agrupamentos taxonômicos mais sofisticados entre as angiospermas suculentas da família *Crassulaceae*, inserido filogeneticamente no clado *Saxifragales*, destacando-se por sua complexidade morfofuncional, plasticidade ecofisiológica e notável densidade fitoquímica. Este gênero constitui um sistema biológico de elevado interesse estratégico para a biomedicina contemporânea, não apenas pela sua ampla distribuição geográfica, mas sobretudo por seu potencial translacional no âmbito da prospecção farmacológica de metabólitos secundários bioativos. Evidências filogenéticas e biogeográficas convergem ao atribuir sua origem primária ao continente africano, seguida por eventos de radiação adaptativa em direção às regiões tropicais e subtropicais da Ásia e das Américas, conferindo-lhe extraordinária capacidade de colonização e especialização ecológica (Boulos, 1999; Lawrence, 1958; Trease; Evans, 2009; Chopra *et al.*, 1956; Gaiind *et al.*, 1981).

Historicamente, a taxonomia do gênero *Kalanchoe* reflete a própria evolução epistemológica da botânica sistemática. Seus representantes foram, ao longo do século XX, sucessivamente alocados nos gêneros *Bryophyllum* e *Cotyledon*, em decorrência de similaridades morfoanatômicas e estratégias reprodutivas altamente especializadas. Essas revisões taxonômicas ilustram a complexidade evolutiva intrínseca ao grupo, cujos paradigmas classificatórios foram posteriormente refinados por abordagens filogenômicas modernas. Trabalhos clássicos de florística e farmacognosia consolidaram o papel de espécies emblemáticas, como *Kalanchoe pinnata* (Lam.), *K. brasiliensis* Larranaga, *K. daigremontiana* R. Hamet, *K. blossfeldiana* Poelln., *K. tubiflora* Raym. Hamet, *K. angolensis* N.E. Br., *K. bentii* C.H. Wright, *K. luciae* Hamet, *K. marmorata* Baker e *K. verticillata* Elliot, cujos registros persistem de forma consistente na literatura desde meados do século XX (Maurice, 1993; Bailey, 1953; Bailey, 1958).

Sob a perspectiva da farmacologia de produtos naturais, o gênero *Kalanchoe* configura-se como um paradigma de convergência entre saberes etnomédicos ancestrais e os avanços mais sofisticados da biologia molecular. Preparações derivadas dessas espécies integram sistemas terapêuticos tradicionais em múltiplas culturas, sendo empregadas no manejo de condições inflamatórias crônicas, distúrbios gastrointestinais, nefrolitíase, enfermidades dermatológicas, infecções bacterianas e virais, além de patologias metabólicas e autoimunes. Estudos

fitoquímicos de alta resolução demonstraram que essas espécies são ricas em metabólitos secundários estruturalmente complexos — incluindo flavonoides polifenólicos, bufadienolídeos esteroidais, triterpenos pentacíclicos, ácidos fenólicos e glicosídeos bioativos — capazes de modular vias celulares críticas, tais como apoptose mitocondrial, estresse oxidativo, inflamação crônica, angiogênese patológica e cascatas de sinalização oncogênica (Fürer *et al.*, 2016; Kawade *et al.*, 2014; Pattewar, 2012; Rajsekhar *et al.*, 2016).

Nesse cenário, o gênero *Kalanchoe* emerge como um modelo biológico de elevada atratividade científica, posicionando-se na interface entre a etnobotânica molecular, a farmacognosia avançada, a toxicologia ambiental e a medicina translacional. Sua investigação transcende o caráter meramente descritivo, inscrevendo-se no cerne da pesquisa biomédica contemporânea, ao fornecer substratos químicos promissores para o desenvolvimento de fitofármacos inovadores, biomarcadores de toxicidade elementar e estratégias complementares no tratamento de doenças crônicas não transmissíveis. Assim, a exploração científica de *Kalanchoe* não apenas amplia a compreensão dos mecanismos bioquímicos celulares, mas também fundamenta abordagens integrativas em saúde pública, farmacovigilância e políticas regulatórias baseadas em evidência (Fürer *et al.*, 2016; Kawade *et al.*, 2014; Pattewar, 2012; Rajsekhar *et al.*, 2016).

Quadro 1. Compilação de dados de espécies de *Kalanchoe* em etnomedicina

Espécies (nomes populares em português)	Usos tradicionais e região geográfica e/ou país	Evidências experimentais/clínicas
<i>Kalanchoe crenata</i> (Andrews) Haw. (Nunca-morra)	Amplamente reconhecida na medicina tradicional africana, utilizada no manejo de condições como otite, cefaleia, processos inflamatórios e convulsões. Registros etnobotânicos descrevem seu uso no tratamento de feridas do coto umbilical neonatal em comunidades da Uganda e sua aplicação durante a gestação por mulheres da etnia Anyi-Ndenye, na Costa do Marfim, evidenciando sua relevância cultural e terapêutica (Nguelefack <i>et al.</i> , 2006; Tugume <i>et al.</i> , 2016; Malan; Neuba, 2011).	Extratos das folhas apresentam atividade analgésica e antinociceptiva em modelos animais, reforçando seu potencial farmacológico (Nguelefack <i>et al.</i> , 2004).
<i>Kalanchoe daigremontiana</i> Raym.-Hamet & H. Perrier (syn. <i>Bryophyllum daigremontianum</i>) — (Mãe de Milhares)	Utilizada na medicina tradicional para o tratamento de distúrbios ginecológicos, ansiedade, agitação psíquica e distúrbios funcionais. Registros etnofarmacológicos documentam seu uso em casos de leucorreia, dismenorreia e estados de inquietação, especialmente em países asiáticos e europeus (Mawla, 2012; Süsskind <i>et al.</i> , 2012)	Extratos da espécie apresentam atividade antioxidante significativa, além de potencial atividade anticancerígena e antibacteriana <i>in vitro</i> , independentemente da concentração de bufadienolídeos presentes (Kolodziejczyk-Czepas <i>et al.</i> , 2016; Stefanowicz-Hajduk <i>et al.</i> , 2020). Adicionalmente, estudos indicam a liberação de compostos alelopáticos pelas raízes, com destaque para o ácido férulico, sugerindo mecanismos bioquímicos complexos associados à sua atividade biológica (Herrera <i>et al.</i> , 2018)
<i>Kalanchoe Densiflora</i> Rolfe	Empregada em comunidades do leste africano, especialmente no Quênia, para o tratamento de feridas, infecções cutâneas, dores dentárias e distúrbios gastrointestinais. Registros etnobotânicos descrevem seu uso por populações locais no manejo de lesões cutâneas e na promoção do bem-estar geral (Bussmann, 2006; Odongo <i>et al.</i> , 2017; Odongo <i>et al.</i> , 2018)	Extratos de suas folhas apresentam atividade antimicrobiana significativa contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, reforçando seu potencial farmacológico no controle de infecções bacterianas (Kirui <i>et al.</i> , 2014; Njoroge; Bussmann, 2007).
<i>Kalanchoe germanae</i> Raym.-Hamet ex Raadts (Planta aérea)	empregada de forma pontual em práticas etnomedicinais no leste africano, especialmente no Quênia, onde as folhas maceradas são aplicadas topicamente sobre áreas doloridas com a finalidade de alívio da dor e tratamento empírico de gânglios linfáticos. Seu uso é essencialmente local e baseado em tradição oral, sem padronização farmacológica ou validação experimental consolidada (Kipkore <i>et al.</i> , 2014)	Até o presente momento, não há registros robustos de estudos <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> ou ensaios clínicos que comprovem suas atividades farmacológicas, o que evidencia uma lacuna científica relevante e justifica a necessidade de investigações futuras sobre seu potencial bioativo.
<i>Kalanchoe gracilis</i> Hance (sin. <i>Kalanchoe ceratophylla</i> Haw).	Tratamento de dor, febre e processos inflamatórios, com evidências experimentais preliminares descritas na literatura (Lai <i>et al.</i> , 2010; Liu <i>et al.</i> , 1989).	Não foram encontrados estudos envolvendo modelos <i>in vitro</i> ou experimental com qualquer parte desta planta

Espécies (nomes populares em português)	Usos tradicionais e região geográfica e/ou país	Evidências experimentais/clínicas
<i>Kalanchoe laciniata</i> L. (planta de árvore de Natal)	Processos inflamatórios no Brasil (Amaral <i>et al.</i> , 2005). No sul da Índia, o suco das folhas é aplicado topicamente para alívio de dores articulares (Karuppuswamy, 2007). Em países do Sudeste Asiático, como Índia e Malásia, as folhas secas são empregadas no tratamento de tosse, resfriados, inflamações, furúnculos e feridas, enquanto nas Filipinas são indicadas para o alívio de cefaleias (Deb; Dash, 2013). Na Indochina (Camboja, Laos e Vietnã), o uso tópico de folhas trituradas é relatado para redução da temperatura corporal e tratamento de úlceras. Adicionalmente, há registros do uso popular dessa espécie no manejo de inflamações crônicas e diabetes na Índia (Deb; Dash, 2013).	Avaliação da inibição da atividade fosfolipásica da peçonha de <i>Bothrops erythromelas</i> de extratos obtidos sob diferentes condições de cultivo (Fernandes, 2019)
<i>Kalanchoe lanceolata</i> (Forssk.) Pers.	Planta antimalárica em comunidades do Quênia (Njoroge; Bussmann, 2006). Na Índia, o suco das folhas é empregado no tratamento de disenteria, enquanto na Etiópia as folhas frescas são aplicadas topicamente para a cicatrização de feridas. Na Namíbia, a etnia Kwanyama utiliza a infusão obtida a partir da fervura das folhas para instilação auricular em crianças com quadro febril, prática amplamente descrita na medicina tradicional local (<i>kalanchoe</i> Lanceolata, 2021).	Surto de campo de envenenamento por <i>Kalanchoe lanceolata</i> em bovinos foram documentados em propriedades comerciais no Zimbábue, evidenciando o potencial tóxico dessa espécie em sistemas de produção animal (Masvingwe; Mavenyengwa, 1997). Estudos experimentais demonstram que a ingestão de material vegetal triturado pode induzir sinais típicos de intoxicação por glicosídeos cardíacos, envolvendo os sistemas gastrointestinal, neuromuscular e cardiovascular. Esses efeitos também foram reproduzidos experimentalmente por meio da administração de bufadienolídeos em ovinos, bem como por via parenteral em modelos animais, confirmando o elevado risco toxicológico associado a esses compostos (Anderson <i>et al.</i> , 1983).
<i>Kalanchoe marmorata</i> Bak.	Utilizada na medicina popular da África Oriental, especialmente na Etiópia, no tratamento de infecções oculares, por meio da aplicação direta do suco foliar. (Belayneh; Bussa, 2014)	Estudos experimentais indicam que extratos das folhas apresentam atividade citotóxica significativa in vitro, sugerindo o potencial biológico da espécie e a necessidade de avaliação de sua segurança toxicológica e aplicabilidade farmacológica (Singab <i>et al.</i> , 2012; Belayneh; Bussa, 2014).
<i>Kalanchoe petitiana</i> A. Rich.	O manejo tradicional de fraturas ósseas e lesões traumáticas por meio da aplicação tópica das folhas na região afetada é amplamente descrito na Etiópia, evidenciando o valor etnomedicinal dessa espécie em práticas terapêuticas locais (Ragunathan; Abay, 2009).	Extratos da planta apresentam atividade cicatrizante e potencial osteoreparador, justificando seu uso empírico e destacando o interesse farmacológico da espécie (Mekonnen <i>et al.</i> , 2013).
<i>Kalanchoe pinnata</i> (Lam.) Pers., syn. <i>Bryophyllum pinnatum</i> Lam., <i>Bryophyllum calycinum</i> Salisb. (Planta da	No tratamento de cálculos na bexiga urinária, em comunidades da Índia e Trinidad e Tobago (Sen <i>et al.</i> , 2008). O extrato da folha é utilizado para o tratamento de disenteria amebiana na região de North Bengal (Mitra; Mukherjee, 2010). Em regiões temperadas da Ásia, Índia,	Extratos de <i>Kalanchoe pinnata</i> demonstram atividade anti-inflamatória e analgésica relevante (Afzal <i>et al.</i> , 2012). Estudos indicam ação do suco das folhas sobre o sistema nervoso central (Nassis <i>et al.</i> , 1991). Modelos experimentais apontam

Espécies (nomes populares em português)	Usos tradicionais e região geográfica e/ou país	Evidências experimentais/clínicas
vida, planta do ar, planta do amor, sinos de Canterbury, sinos da catedral)	América do Sul e África, <i>Kalanchoe pinnata</i> (Lam.) Pers. (syn. <i>Bryophyllum pinnatum</i> Lam.) é amplamente reconhecida como remédio tradicional, sendo recomendada para a cicatrização de feridas e para o tratamento de diversos distúrbios, incluindo problemas de pele, artrite, asma, contusões, diabetes, infecções, tumores e úlceras (Majaz <i>et al.</i>, 2011). Feridas, contusões, inchaços e picadas de insetos são tratados com uso das folhas na região do Himalaia (Hussain; Hore, 2007), enquanto a diarreia é tratada na Índia (Dash; Padhy, 2006). No Vietnã, a planta é utilizada como remédio antibacteriano e anti-inflamatório (Nguyen <i>et al.</i>, 2004). Internamente, é empregada para o tratamento de bronquite aguda e crônica, pneumonia, outras infecções do trato respiratório e febre, enquanto, externamente, é utilizada no tratamento de dermatomicoses na Nigéria (Okwu; Nnamdi, 2011). As folhas são recomendadas para o tratamento da tosse em adultos e crianças no Parque Nacional de Kibale, Uganda (Namukobe <i>et al.</i>, 2011). Em diferentes partes do mundo, a espécie é empregada no tratamento de inflamações, dermatoses, problemas de pele, cicatrização de feridas, artrite, asma, hematomas, diabetes, infecções, tumores e úlceras (Aejazuddin <i>et al.</i>, 2011). A pasta de folhas maceradas é utilizada externamente para o alívio de dores musculares e articulares em Bangladesh (Tumpa <i>et al.</i>, 2014). Preparações à base de folhas são utilizadas para o tratamento de distúrbios digestivos na Índia (Barukial; Sarmah, 2011). A decocção das folhas é administrada para a remoção de cálculos renais em Bangladesh (Afroz <i>et al.</i>, 2013). As folhas são mastigadas com sal como remédio tradicional para a dissolução de cálculos na vesícula biliar em Bangladesh (Rahmatullah <i>et al.</i>, 2011). Preparações a partir de raízes e folhas são administradas às mulheres para auxiliar na recuperação pós-parto em West Java (Sihotang, 2011). A pasta de folhas é aplicada externamente para o tratamento de picadas de escorpião na Índia (Vaidyanathan <i>et al.</i>, 2013). O suco das folhas é recomendado para o tratamento de cólera, diarreia e disenteria em Bangladesh (Khan <i>et al.</i>, 2015).	efeito modulador sobre a liberação de gonadotrofinas (Nassis <i>et al.</i>, 1996). Evidências in vitro, in vivo e clínicas sugerem atividade anti-histamínica, efeito tocolítico e melhora na qualidade do sono em gestantes, com menor incidência de efeitos adversos em comparação a fármacos convencionais (Nascimento <i>et al.</i>, 2014). A atividade antiulcerogênica ainda permanece inconclusiva, demandando novos estudos (Braz <i>et al.</i>, 2013).

Espécies (nomes populares em português)	Usos tradicionais e região geográfica e/ou país	Evidências experimentais/clínicas
	As folhas são ainda utilizadas para o tratamento de problemas urinários, cálculos renais e biliares (Bhowmik <i>et al.</i>, 2014). O suco das folhas é recomendado para o tratamento de icterícia, enquanto a pasta foliar é utilizada externamente no tratamento de infecções cutâneas e acne (Das; Choudhury, 2012). Em regiões tropicais, especialmente no Brasil, o suco e extratos das folhas são amplamente utilizados na medicina tradicional para o alívio de sintomas associados a processos inflamatórios (Fernandes <i>et al.</i>, 2021).	
<i>Kalanchoe tubiflora</i> Raym.-Hamet, syn. <i>Bryophyllum delagoense</i> (Eckl. & Zeyh.) Druce (planta lustre), <i>Kalanchoe verticillata</i>	Uma das plantas medicinais mais comuns usadas para cicatrização de feridas (Brasil) (Hsieh <i>et al.</i>, 2012); Planta nativa de Madagascar, é popularmente conhecida como “cacto abisso” e utilizada na medicina popular como agente analgésico e cicatrizante (Madagascar) (Katruha <i>et al.</i>, 2021).	Estudos demonstraram que os glicosídeos de bufadienolida isolados de <i>Kalanchoe tubiflora</i> apresentaram forte citotoxicidade contra quatro linhagens de células de câncer humano (Kolodziejczyk-Czepas <i>et al.</i>, 2017); Esta planta possui alto nível de glicosídeos cardíacos. Por esta razão, ganhou importância na indústria farmacêutica e campos medicinais. Além disso, é um ornamental muito popular (Kulus, 2015). Os achados mostraram que <i>Kalanchoe tubiflora</i> causou senescência em células de camundongos e em xenoinxertos com células tumorais humanas (A549) (Hsieh <i>et al.</i>, 2016). O extrato de <i>Kalanchoe tubiflora</i> inibe a proliferação celular afetando o aparelho mitótico (Hsieh <i>et al.</i>, 2012).
<i>Kalanchoe brasiliensis</i> Cambess	Utilizada no tratamento de inflamações da mucosa oral, bronquites e congestão nasal (Silva <i>et al.</i>, 2009). Utilizada no tratamento de feridas, abscessos, furúnculos e infecções gênito-urinárias (Cunha <i>et al.</i>, 1995).	Possui substâncias biologicamente ativas com evidente atividade antitumoral contra células do Sarcoma 180 (Machado; Junior, 2009); Suco das folhas de <i>Kalanchoe brasiliensis</i> possui atividade anti-inflamatória e toxicidade aguda (DL50) (Mourão <i>et al.</i>, 1999); Atividade antimicrobiana comprovada do caule e das folhas por meio de estudos in vitro (Silva <i>et al.</i>, 2009); O extrato das folhas apresenta ações antifúngica, bactericida, analgésica e anti-inflamatória (Trevisan <i>et al.</i>, 2006).

Como observamos na Quadro 1, os usos etnomedicinais de espécies do gênero *Kalanchoe* têm sido descritos, majoritariamente, por meio da administração interna ou tópica de extratos brutos e sucos vegetais, revelando um importante repertório de saberes tradicionais associados às suas propriedades terapêuticas. Apesar de ainda incipientes, os estudos que investigam preparações ricas em bufadienolidas purificadas ou semi-purificadas têm apontado evidências promissoras, indicando que parte significativa da atividade farmacológica, especialmente a ação anticancerígena, pode estar diretamente relacionada à presença desses compostos bioativos de origem vegetal.

O cenário global do câncer evidencia um crescimento alarmante da incidência da doença, inclusive em países em desenvolvimento, onde os elevados custos terapêuticos e os efeitos adversos severos dos quimioterápicos convencionais impõem sérias barreiras ao acesso ao tratamento. Nessa perspectiva, a fitoterapia emerge como uma estratégia cientificamente relevante e socialmente necessária, uma vez que os fitofármacos representam uma alternativa potencialmente mais acessível, segura e economicamente viável. Estudos indicam que metabólitos secundários de plantas medicinais constituem uma fonte altamente promissora para o desenvolvimento de novas drogas anticancerígenas (Sagbo; Otang-Mbeng, 2021; Gezici; Şekeroğlu, 2019).

Evidências etnofarmacológicas oriundas do contexto marroquino demonstram a ampla utilização de plantas medicinais no manejo do câncer. Foram registradas 103 espécies distribuídas em 47 famílias botânicas utilizadas tradicionalmente para esse fim, com destaque para *Aristolochia fontanesii* Boiss. Essas espécies foram classificadas em quatro grupos distintos: plantas tradicionalmente utilizadas como anticancerígenas (48 espécies), plantas submetidas a avaliações farmacológicas (41 espécies), plantas das quais foram isolados compostos bioativos (32 espécies) e plantas avaliadas clinicamente (oito espécies). Destaca-se que, dos 82 extratos testados, apenas 24 demonstraram citotoxicidade significativa, e, embora apenas seis espécies tenham sido submetidas a ensaios clínicos, a maioria apresentou efeitos benéficos com baixa incidência de efeitos adversos (Merrouni; Elachouri, 2020).

Nesse contexto, *Kalanchoe laetivirens* Desc. (sinônimo *Bryophyllum laetivirens* V.B.) são capazes de reverter esse fenômeno em linhagens celulares de câncer de pulmão humano. Foi observado que células A549 resistentes ao etoposídeo apresentavam superexpressão de NF- κ B e SIRT1, e que o tratamento com o extrato vegetal promoveu a regulação negativa dessas vias, reduzindo a expressão da glicoproteína P (P-gp), codificada pelo gene MDR1, induzindo a apoptose celular. A associação com o inibidor Bay11-7802 potencializou esse efeito,

evidenciando o papel central da via NF- κ B na resistência tumoral (Kaewpiboon *et al.*, 2014).

Corroborando esses achados, pesquisas realizadas no Brasil demonstraram que extratos brutos de *Kalanchoe brasiliensis* possuem efeitos sobre o sarcoma 180 em camundongos, ou seja, esta planta possui substâncias biologicamente ativas com evidente atividade antitumoral contra as células do Sarcoma 180 (Machado; Junior, 2009).

No que se refere à caracterização fitoquímica, estudos evidenciaram a presença de compostos fenólicos relevantes em *Kalanchoe laetivirens*, especialmente flavonoides com propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e gastroprotetoras. A identificação da 3,7-di-O-ramnosil-cianidina em extratos desta espécie revelou uma molécula de interesse científico, ainda que a atividade antimicrobiana frente aos patógenos testados tenha sido considerada negativa (Ferreira *et al.*, 2021). A importância desses achados reside na ampliação do conhecimento acerca do potencial bioativo e da complexidade química dessa espécie.

Diversas espécies do gênero *Kalanchoe* têm sido amplamente empregadas na medicina tradicional para o tratamento de úlceras gástricas, cálculos renais, artrite reumatoide, infecções microbianas, dermatoses e neoplasias. Análises fitoquímicas de folhas secas demonstraram concentrações expressivas de flavonas, flavonóis e xantonas, reforçando a relevância farmacológica desse gênero (Mendonça *et al.*, 2018).

No contexto da medicina popular brasileira, espécies de *Kalanchoe* são tradicionalmente utilizadas como cicatrizantes, especialmente no tratamento de queimaduras e lesões cutâneas. Embora ainda haja escassez de estudos clínicos robustos, a presença de bufadienólídeos – esteroides naturais com potente ação antioxidante – tem sido apontada como um dos principais mecanismos envolvidos nos processos de reparação tecidual (Stoll *et al.*, 1933; Kolodziejczyk-Czepas; Stochmal, 2017).

De modo geral, as preparações derivadas de *Kalanchoe* permanecem fundamentadas, majoritariamente, no uso de extratos brutos, sendo ainda limitados os registros sobre o uso tradicional de frações purificadas ricas em bufadienolidas. Entretanto, evidências crescentes demonstram que esses metabólitos secundários apresentam atividades anti-inflamatórias, anticancerígenas e antivirais relevantes, reforçando o potencial farmacológico desse gênero (KAMBOJ *et al.*, 2013).

Adicionalmente, *Kalanchoe pinnata* (*Crassulaceae*) destaca-se no âmbito da medicina antropológica, sendo indicada para o manejo da ansiedade, distúrbios do sono e prevenção do trabalho de parto prematuro. O Ministério da Saúde do Brasil recomenda, de forma explícita, o fortalecimento das pesquisas científicas com plantas medicinais, visando ampliar o acesso a

terapias seguras e eficazes no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS (Pereira, 2016).

2.2 METAIS PESADOS E METALOIDES

Segundo pesquisas, várias espécies de plantas medicinais possuem a características de acumularem elementos químicos essenciais ou tóxicos. Um estudo de fitoextração utilizando lodo como solo, mostrou que a planta medicinal *Bryophyllum laetivirens* possui a capacidade de acumular metais pesados. Neste estudo, os pesquisadores transformaram o lodo municipal em solo de jardim, sendo uma questão desafiadora o uso da terra devido ao alto teor de metais pesados, no entanto, a fitorremediação pode reduzir a poluição por metais pesados no solo. Os resultados mostraram que *B. laetivirens* cresceu bem nesse tipo de solo e bioacumulou Cu, Pb, Zn, Cd e Ni mais do que aqueles cultivados em solo de jardim comum local (Li *et al.*, 2020). Como obtido por Li, 2020, a planta medicinal *B. laetivirens* bioacumula metais pesados, então em hipótese, supõe-se que plantas do outro gênero apresentado na Quadro 1, também o façam.

À medida que a tecnologia continua avançando, os metais pesados na água potável, e alimentos excedem os limites recomendados pelos órgãos regulatórios de todo o mundo (Tchounwou *et al.*, 2012). A principal fonte de exposição humana a metais pesados é a água potável contaminada e alimentos (Lima *et al.*, 2021). Os efeitos da água e alimentos, ambos contaminados com metais pesados, como As (arsênico), Pb (chumbo), Ni (níquel), Cd (cádmio) e Hg (mercúrio), gradualmente chamaram a atenção dos departamentos e órgãos competentes. É bem conhecido que as exposições ocupacionais a metais pesados ocorrem como resultados do uso desses metais em uma variedade de processos industriais em e/ou em uma variedade de materiais, incluindo pigmentos coloridos e ligas. Uma série de efeitos adversos no metabolismo humano resultou da exposição à água potável contaminada e ou alimentos por metais pesados, que tem sido registrada em todo o mundo.

O mecanismo geral de toxicidade de metais pesados é através da produção de espécies reativas de oxigênio, o aparecimento de danos oxidativos e subsequentes efeitos adversos à saúde. Portanto, os alimentos e principalmente a água contaminada com metais pesados causa alta morbidade e mortalidade em todo o mundo. Os metais têm trazido preocupação devido aos efeitos sobre a saúde, o qual influenciam diretamente e indiretamente no metabolismo humano (Rehman *et al.*, 2018).

Acúmulo de metais pesados como chumbo, arsênio, mercúrio, cádmio e níquel destruirá parte do processo metabólico do corpo humano. Neste caso, reações redox em sistemas

biológicos são causadas por íons metálicos cancerígenos, como níquel e arsênico. Os radicais livres produzidos por essas reações causam danos oxidativos às proteínas e ao DNA. Assim, de acordo com estudos, o acúmulo de metais pesados acaba produzindo espécies reativas de oxigênio que podem causar estresse oxidativo, o que pode levar à produção de diversas doenças (Fu; Xi, 2020).

O alumínio (Al) é frequentemente acessível a populações humanas e animais, entretanto, grandes quantidades podem causar intoxicações. De fato, vários compostos químicos com Al são amplamente utilizados em diversos produtos e processos associados às atividades humanas (Boran *et al.*, 2013). A ingestão de Al se dá por inalação de aerossóis ou partículas, ingestão de alimentos, água e medicamentos, contato com a pele, vacinação, diálise e infusões. As ações tóxicas do Al induzem estresse oxidativo, alterações imunológicas, genotoxicidade, efeito pró-inflamatório, desnaturação ou transformação de peptídeos, disfunção enzimática, desarranjo metabólico, amiloidogênese, perturbação da membrana, dishomeostase do ferro, apoptose, necrose e displasia (Igbokwe *et al.*, 2019). As condições patológicas associadas à intoxicação por Al são pneumonia intersticial descamativa, proteinase alveolar pulmonar, granulomas, granulomatose e fibrose, miocardite tóxica, trombose e acidente vascular cerebral isquêmico, enterite granulomatosa, doença de Crohn, doenças inflamatórias intestinais, anemia, doença de Alzheimer, demência, esclerose, autismo, miofascite macrofágica, osteomalácia, oligospermia e infertilidade, doença hepatorenal, câncer e cisto de mama, pancreatite, necrose pancreática e diabetes mellitus (Inan-Eroglu; Ayaz, 2018). Desta forma, estudos envolvendo a quantificação deste elemento em plantas medicinais podem fornecer uma ampla visão geral da toxicose por Al como pano de fundo para investigações sustentadas da toxicologia de compostos de Al de importância para a saúde pública.

O arsênico é altamente tóxico em sua forma inorgânica e está presente na água contaminada usada para beber, ou ao preparar alimentos e irrigação de culturas alimentares (OMS, 2018). A exposição prolongada ao arsênico da água potável e alimentos pode causar câncer e lesões na pele. Vale lembrar que o arsênico possui quatro estados de valência comuns: As (0), As (III), As (V) e gás arsino e três formas comuns: sal inorgânico, sal orgânico e forma gasosa (Olsen; Mørland, 2004). Os compostos inorgânicos de arsênico (como os encontrados na água) são altamente tóxicos, enquanto os compostos orgânicos de arsênico (como os encontrados em frutos do mar) são menos prejudiciais à saúde. O mecanismo de ação definitivo para os efeitos cancerígenos do arsênico até 2002 permaneciam não verificado totalmente (Hughes, 2002), porém, os mecanismos propostos incluem alteração do reparo do DNA,

estresse oxidativo metilado do DNA e genotoxicidade. Entretanto, apesar da classificação como carcinógeno humano com base em dados de populações expostas através de água potável contaminada, apenas recentemente foi reconhecida a necessidade de limites regulatórios em alimentos (Cubadda *et al.*, 2017).

O bário é um metal terroso bivalente estável e altamente tóxico após exposição aguda e crônica (Bhoelan *et al.*, 2014). Este elemento químico é muito utilizado nas indústrias de mineração, cerâmica, plásticos, adesivos e principalmente como corante verde em fogos de artifício. Esta apresenta em alguns produtos de controles de praga como os raticidas. Na intoxicação, bloqueia os canais passivos de efluxo de potássio sem afetar a bomba Na/K-ATPase, resultando em aumento do potássio intracelular e hipocalemia extracelular. Existem um relato de um homem de 44 anos que foi hospitalizado seis horas após ingerir deliberadamente 10 g de carbonato de bário com intenção suicida (McNeill; Isoardi, 2019). A intoxicação aguda por bário é incomum na prática clínica. Ocorre principalmente devido à ingestão de compostos de bário solúveis, como o BaCl_2 , que causa gastroenterite (vômitos, diarreia e dor abdominal), hipocalemia, hipertensão, arritmia cardíaca e paralisia do músculo esquelético. Recentemente, vários casos têm sido relatados e relacionados a intoxicação por bário devido à contaminação de alimentos (Su *et al.*, 2020).

Algumas espécies de plantas medicinais acumulam metais como o cobalto (Co). Para combater essa toxicidade de metais pesados, as plantas desenvolveram mecanismos para desintoxicar ou acumular os contaminantes. Além disso, existem várias estratégias de biorremediação que podem ser usadas para se livrar do Co do meio. Ou seja, fitoestabilização, fitoextração, rizofiltração são algumas das técnicas utilizadas mundialmente para reduzir o cobalto nos campos (Mahey *et al.*, 2020). Em humanos, o cobalto tem um papel biologicamente necessário como constituinte metálico da vitamina B12, a exposição excessiva tem demonstrado induzir vários efeitos adversos à saúde (Leyssens *et al.*, 2017).

O cobre além de estar disponível na crosta terrestre em grande quantidades, também é introduzido pelo homem e esta presente em alimentos (Ferreira *et al.*, 2005). A partir de suas interações e estados oxidativos com outros elementos químicos, o cobre na água pode estar dissolvido ou associado a colóides ou material particulado. Este elemento é encontrando em altas concentrações em animais aquáticos como o camarão sete barbas (*Xiphopenaeus kroyeri*) (Mantelatto *et al.*, 1999). Ademais, altas concentrações de cobre, cádmio, ferro, manganês, níquel e zinco foram determinadas nos tecidos do mexilhão *Mytilus galloprovincialis* da costa do Algarve, Portugal (Machado *et al.*, 1999). Além disso, embora este elemento seja essencial

para plantas e humanos, o mesmo quando ingerido em grandes quantidades pode causar toxicidade. Embora o transporte de cobre nas plantas seja limitado, altas concentrações de elementos são encontradas em maior quantidade nas raízes (Festa; Thiele, 2011).

Um elemento essencial para humanos trata-se do Ferro (Fe), elemento essencial aos seres humanos, presente em diversos processos metabólicos, entretanto, ao contrário de outros minerais, seus níveis são regulados apenas pela absorção (Ems *et al.*, 2022). A forma físico-química e o estado de oxidação (Fe^{2+} ou Fe^{3+}) determinam seu comportamento ambiental e disponibilidade biológica (Briffa *et al.*, 2020; Gielen; Tiekink, 2005). A intoxicação aguda por ferro ocorre, em muitos casos, pela ingestão acidental de medicamentos contendo esse elemento, especialmente em crianças. Em 1970, nos Estados Unidos, foram registrados cerca de dois mil casos anuais de intoxicações em crianças entre um e cinco anos (Hillman, 1995). Em 1999, também foram relatados seis casos de esclerose sistêmica (esclerodermia) em trabalhadores de minas de minério de ferro (Martin *et al.*, 1999).

Com base no conhecimento atual verifica-se hoje que Metais como magnésio (Mg), manganês (Mn), molibdênio (Mo), sódio (Na), fósforo (P), selênio (Se) e zinco (Zn) são essenciais em concentrações adequadas, mas podem tornar-se tóxicos quando ingeridos em excesso (Zoroddu *et al.*, 2019). Por outro lado, chumbo (Pb) e níquel (Ni) representam riscos elevados para humanos e animais, sendo reconhecidos como poluentes ambientais (Amari *et al.*, 2017; Bernard, 2008; Gillette, 2008).

Um elemento não comum, mas que nos últimos anos muitos pesquisadores têm dado ênfase, trata-se do vanádio (V). é o segundo metal de transição mais abundante na água do mar e está presente em águas doces e alimentos. Sua onipresença dificulta a comprovação de sua essencialidade. O vanadato atua como análogo do fosfato, assumindo funções regulatórias em processos metabólicos dependentes desse íon. Em concentrações usuais, o vanádio não é tóxico; no entanto, a exposição ocupacional a altas concentrações de óxidos de vanádio pode causar efeitos adversos relevantes. A toxicidade depende da dose, solubilidade, capacidade de absorção e estado de oxidação do metal (Rehder, 2016). No organismo, o vanádio é transportado principalmente ligado à transferrina e distribuído aos tecidos, sendo os ossos o principal local de armazenamento (Rehder, 2013).

2.3 ESTIMATIVAS DE RISCO DEVIDO A INGESTÃO DE PLANTAS MEDICINAIS

A avaliação e gestão de riscos foi estabelecida como um campo científico probabilístico

há cerca de 30 a 40 anos. Princípios e métodos foram desenvolvidos para conceituar, avaliar e gerenciar os vários tipos de riscos. Segundo AVEN, tais princípios e métodos ainda representam em grande parte a base desse campo hoje, mas muitos avanços foram feitos, vinculados tanto à plataforma teórica quanto aos modelos e procedimentos práticos (AVEN, 2016). Nos últimos anos, avanços e aplicações de avaliações de riscos envolvendo estudo de plantas medicinais têm sido realizados, com foco especial em metais pesados. Assim, vários trabalhos apresentam tendências, perspectivas e abordagens, nas quais nos induzem a refletir sobre onde o desenvolvimento adicional do campo de risco é necessário e deve ser incentivado (Penningroth, 2010).

Dentro deste contexto, os cálculos de ingestão diária estimada (EDI) de metais são utilizados, e dependem da concentração de metais nos alimentos ou plantas medicinais (Singh *et al.*, 2010). Além disso, a estimativa de risco não cancerígeno pelo consumo de metais pesados pode ser determinada utilizando o Quociente de Perigo Alvo (THQ ou HQ). O índice de perigo crônico (HI) corresponde à soma dos quocientes de perigo para múltiplos tóxicos ou vias de exposição (Ekhtor *et al.*, 2017). Outros cálculos incluem o risco de câncer ao longo da vida por exposição a agentes carcinogênicos (USEPA, 2002).

Conforme trabalhos publicados no Brasil pelo Grupo de Espectroscopia e Bioinformática Aplicada à Biodiversidade e à Saúde (GEBABS), diversas espécies de plantas medicinais são comercializadas livremente em feiras livres (Lanini *et al.*, 2012). Com base apenas no conhecimento tradicional, vendedores e empresas não fornecem dosagem máxima diária, o que pode causar toxicidade em diferentes faixas etárias (Junior *et al.*, 2005). Segundo estudo do grupo GEBABS, a rotulagem de plantas medicinais comercializadas apresenta dosagens padronizadas, sem indicação de dose máxima por peso ou idade (Tschinkel *et al.*, 2020). Foram avaliadas plantas como *C. salicifolia*, *C. alba* (L.) Hitchc. e *E. peltata*. Os valores detectados foram comparados com os limites permitidos pela Farmacopeia dos Estados Unidos (USP, 2017). As decocções foram comparadas com exposições diárias orais permitidas (USP, 2017). Não havia relatos anteriores disponíveis sobre avaliação de risco à saúde humana por metais nessas plantas. Foram avaliados Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Na, Pb e Zn por meio da ingestão crônica diária (CDI) e quociente de perigo (HQ) (USEPA, 2019).

Considerando outros dados do grupo GEBABS, plantas emagrecedoras foram analisadas, revelando concentrações de elementos tóxicos como o arsênio (Werdemberg *et al.*, 2021). Os valores estavam dentro de limites toleráveis (Oria *et al.*, 2019), embora o quociente de risco tenha sido superior a 1. O chá de *Hibiscus sabdariffa* apresentou teor elevado de

alumínio. Algumas ervas apresentaram metais sem limites definidos de segurança (Werdemberg *et al.*, 2021).

Apesar da existência de poucas informações sobre o conteúdo de plantas medicinais utilizadas no tratamento do diabetes, o estudo realizado por Souza, *et al.* (2021), determinou os níveis de macroelementos e microelementos em três diferentes espécies de plantas medicinais utilizadas no Brasil para esta finalidade, incluindo amostras secas e chás de *Bauhinia forficata*, *Eleusine Indica* e *Orthosiphon stamineus*. Além disso, uma avaliação de riscos à saúde humana devido a ingestão oral do chá também foi realizada. A quantificação de macro e microelementos foram realizadas utilizando a técnica de espectrometria de emissão óptica com plasma indutivamente acoplado (ICP OES) após procedimento de digestão por micro-ondas. O método do quociente de risco (HQ) também foi utilizado para acessar os riscos à saúde humana representados pelo metal pesado através do consumo de chá. Segundo os autores, os resultados revelaram a presença de K, Mg, Na, P, Al, Fe, Zn, Mn, Cu, Ni e Se em amostras secas e chás destas plantas. As plantas secas têm alta concentração de K e P. Por outro lado, todas as plantas secas contêm Mg, Na, Al, Fe, Mn, Ni, Zn e Cu acima do nível limite permitido estabelecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Todos os valores do índice de perigo (HI) em chás de plantas foram encontrados dentro dos limites seguros para consumo humano. As plantas podem apresentar possíveis benefícios de ação quando utilizadas na medicina popular. No entanto, a ingestão oral por meio de cápsulas preparadas com um pó vegetal ou chás pode ser prejudicial à saúde dos diabéticos. Segundo os autores, a prescrição desta planta para o tratamento de diabetes deve ser tratada com cautela, uma vez que devido a sua composição elementar, interferências a outros medicamentos podem ocorrer (Souza, *et al.*, 2021).

Estudos envolvendo a quantificação de metais pesados e riscos à saúde associados ao consumo de plantas herbáceas vendidas em um importante mercado urbano no sudoeste da Nigéria também tem sido realizado. Dez plantas herbáceas comumente consumidas vendidas no mercado urbano de Ado Ekiti foram submetidas à análise de metais pesados. A avaliação de risco à saúde foi realizada para determinar a ingestão diária estimada (EDI) de metais pesados, índice de risco à saúde (HRI), quociente de risco alvo para risco não cancerígeno e estimativa de risco de câncer (ECR). Segundo resultados, tanto em crianças quanto em adultos, a estimativa do risco de câncer para algumas das plantas herbáceas estão acima da faixa aceitável, e apresenta um risco para a saúde humana. Os autores concluem que, o consumo de tais plantas à base de plantas representa um risco de câncer a longo prazo (Olusola *et al.*, 2021).

Em Uganda, a planta medicinal *Vernonia amygdalina* é de interesse das comunidades

rurais devido à sua ação terapêutica sobre parasitas bacterianos e protozoários, assim, um estudo sobre as concentrações de metais pesados nesta planta, e considerando um modelo de ingestão diária estimada (EDI), assim como a avaliação tanto do risco de saúde não relacionado ao câncer usando o quociente de risco alvo (THQ) quanto o risco relacionado a câncer através do risco incremental de câncer ao longo da vida (ILCR) para a população de Uganda foi realizado. O consumo de *Vernonia amygdalina* crua foi associado a um alto risco carcinogênico, demonstrando a necessidade de promulgar políticas para promover a triagem físico-química de medicamentos fitoterápicos usados em países em desenvolvimento contra compostos tóxicos (Ssempijja *et al.*, 2020).

Mesmo as plantas mais simples como o alho e a cebola, que possuem propriedades medicinais e nutricionais (Tripathi, 2006), também acumulam metais pesados. No Peru, trabalhos publicados informaram, por meio de uma avaliação da acumulação de elementos pesados como Pb, Cr, Cd, Tl, Cu e Co em alho, cebola e solos semi-rurais e seu potencial efeito na saúde da população da cidade de Arequipa, que existem concentrações abaixo dos limites permitidos para todos eles em alho, cebola e solos, de acordo com padrões internacionais, destacando que o acúmulo de metais pesados no solo não ultrapassa os limites segundo as normas internacionais (Gómez *et al.*, 2020). Entretanto, deve-se considerar que a presença desses elementos pode causar danos à saúde quando ingeridos em grandes quantidades ou a longo prazo.

Em países como a China, estudos têm sido realizados envolvendo a quantificação de elementos em plantas medicinais (Meng *et al.*, 2021; Zhang *et al.*, 2018; Lu *et al.*, 2020). O mesmo tem ocorrido na Arábia Saudita, onde plantas medicinais têm sido foco de estudos devido à presença de metais pesados como Al, Pb, As e Cd em sua composição (Brima, 2017). Na Romênia, pesquisas envolvendo metais tóxicos (As, Cd, Ni e Pb) têm sido realizadas e avaliado o impacto de plantas medicinais (*Mentha piperita*) na saúde da população, cujos resultados demonstraram que Cd, Ni e Pb foram acumulados em diferentes partes da planta, exceto As (Dinu *et al.*, 2021).

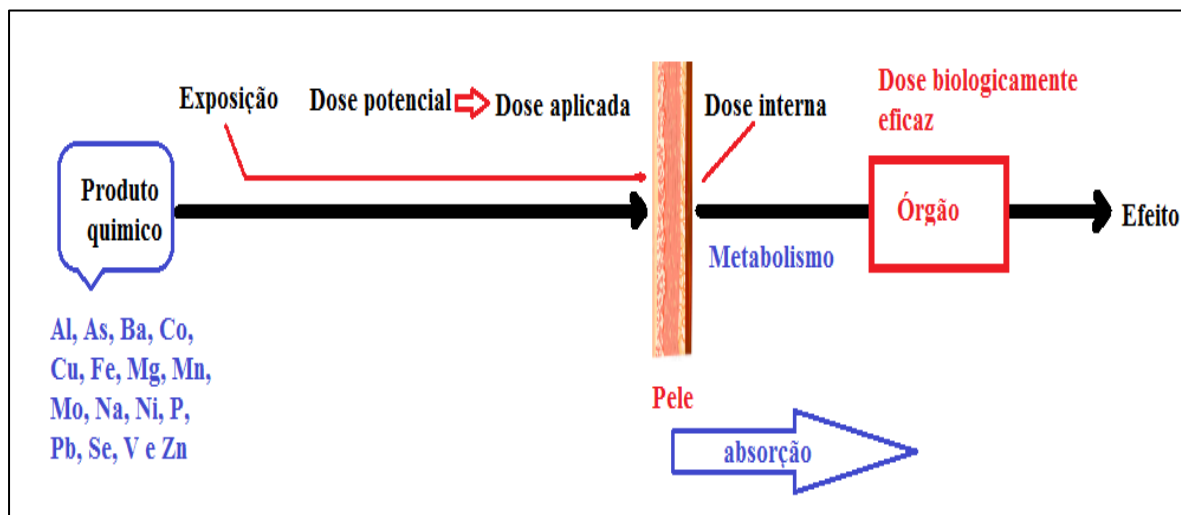
Assim como em países como a Espanha, onde o uso de Plantas medicinais como componente da medicina complementar e alternativa é limitado (Sánchez *et al.*, 2020), em outros países essa prática é amplamente difundida. Entretanto, a escassez de informações sobre a composição físico-química de plantas medicinais constitui um importante problema de saúde pública. Apesar de vários países monitorarem a composição elementar dessas plantas, em função da grande biodiversidade e particularidades ambientais, especialmente em países como

o Brasil, ainda há um longo caminho a ser percorrido para se alcançar níveis adequados de segurança quanto ao uso dessas espécies. Assim, são necessários estudos que possibilitem a geração de dados seguros para a população brasileira, uma das maiores consumidoras de plantas medicinais.

2.4 ESTIMATIVAS DE RISCO DEVIDO AO CONTATO DÉRMICO

A exposição dérmica é uma via de exposição muito importante quando se considera a exposição direta de produtos de consumo como shampoos, tintas para cabelos, cremes faciais e pomadas. Na avaliação da Inalação exposição e exposição oral, os limites externos (Ingestão: nariz, boca) são claramente distinguidos dos limites internos (Captação: pulmão, trato gastrointestinal). No entanto, no caso de exposição dérmica, a pele é um limite externo, bem como um limite interno, ou seja, a Figura 1 esboça estes limites quanto a exposição a produtos, a esquerda da Figura 1 consta a ilustração apenas indicando que pode haver elementos químicos na composição de alguns produtos, e estes podem então ser absorvido pela pele.

Figura 1. Fluxo da exposição cutânea a produtos químicos até o efeito biológico



Fonte: Adaptada da Ref. (USEPA, 1992)

Legenda: O diagrama representa as etapas do processo de exposição a produtos químicos, desde o contato inicial com o agente (incluindo elementos como Al, As, Ba, Co, Cu, Fe, Mg, Mn, Mo, Na, Ni, P, Pb, Se, V e Zn), seguindo pela dose potencial, dose aplicada e absorção pela pele. Após o metabolismo, ocorre a formação da dose interna e, posteriormente, da dose biologicamente eficaz no órgão-alvo, culminando no efeito observado.

Em relação a Figura 1, a “dose potencial” é a quantidade de produto aplicado à pele, nem toda realmente absorvida. Por outro lado, a “dose aplicada” é a quantidade de substância contaminante que está disponível na barreira de absorção (neste caso, pele) e que pode ser absorvida pelo organismo. A “dose interna” é a quantidade de contaminante absorvida e

disponível para interação com receptores biológicos, ou seja, é a quantidade de contaminante que ultrapassa o limite de troca (por exemplo, pele) e entra no sangue, ou a quantidade de contaminante que pode interagir com órgãos e tecidos para causar efeitos biológicos (Figura 1), sendo determinada pela taxa na qual o contaminante é absorvido, e isso será uma função das propriedades do contaminante. Finalmente, a “dose biologicamente eficaz” é a quantidade de contaminante que interage com o tecido ou órgão alvo interno (USEPA, 1992; OMS, 1999). Na verdade, a quantidade de contaminante absorvida representa o que está disponível para interação com tecidos ou órgãos alvo (USEPA, 1992).

Ao levarmos em consideração a avaliação da exposição dérmica, que se trata de um processo de duas etapas e que considera o contato entre o contaminante e o receptor, bem como a absorção do contaminante no corpo através da pele, os seguintes tipos de exposição dérmica básica devem ser considerados:

- 1) Exposição dérmica por contato com soluções líquidas (ou sólidos) contendo a substância. a) modo de Volume Virtual que assume um volume de contato (quantidade); b) modo de Taxa de Absorção Dérmica que usa a Taxa de Absorção da substância de contato;
- 2) Exposição dérmica que pressupõe que parte ou toda a substância química utilizada adere à pele.

Estudos nos últimos anos tem sido desenvolvimento considerando a avaliação de risco para a saúde da exposição dérmica a metais pesados provenientes de corantes capilares químicos (Khalili *et al.*, 2019). Análises de 32 tipos de corantes capilares foram coletadas no mercado de Teerã, capital do Irã em 2014. A concentração de 10 metais pesados (Fe, Ag, Co, Cr, Mn, Ba, Cd, Cu, Pb e Al) foram determinados usando espectrometria de massa com plasma acoplado indutivamente (ICP MS). Com base nos dados obtidos a partir de questionários distribuídos e simulação de Monte Carlo, estimou-se a exposição aos metais pesados avaliados. Além disso, usando o quociente de risco (HQ) e o risco crônico (HI), foi especificado o risco de efeitos não cancerígenos do consumo de corantes capilares investigados. Os valores de HI e HQ mostraram que os teores de metais pesados nas amostras investigadas não apresentavam riscos não carcinogênicos prováveis para os consumidores desses produtos.

As concentrações de chumbo, níquel e cádmio em várias marcas de corantes capilares sintéticos comercializados na Turquia foram determinadas por espectrometria de absorção atômica em forno de grafite de fonte contínua de alta resolução (HR-CS GFAAS). As concentrações de Pb, Cd e Ni em tinturas de cabelo estavam nas faixas do limite de detecção,

respectivamente, enquanto em duas amostras foram baixas, ou seja, 0,60-0,93 µg/g, 0,033-0,065 ng/g e 0,49-1,06 µg/g, respectivamente. Neste estudo, não foram realizados cálculos de estimativas de risco carcinogênico.

Estudos tem sido realizado através da determinação e avaliação de metais pesados selecionados em cosméticos de sombra para os olhos fabricados na China, Itália, USA. Neste estudo, foi avaliado o teor de metais pesados em amostras de sombras de olhos. Em muitas amostras, o chumbo estava dentro de uma faixa de valor indicado como seguro nas boas práticas de fabricação, mas excedeu esse limite em quatro amostras chinesas. Os níveis de cádmio, cromo e cobalto foram baixos e dentro de concentrações aceitáveis e seguras para os produtos fabricados na Itália e nos EUA, mas a concentração de níquel ultrapassou o limite seguro em muitas sombras chinesas, e podem ser prejudiciais. Embora, ênfase tenha sido dado ao contado dérmico, nenhum cálculo de risco carcinogênico ou não, foi realizado neste estudo (Volpe *et al.*, 2012).

Embora seja comum na literatura estudos voltados a pesquisas envolvendo a quantificação de metais pesados em corantes de cabelos (Hussein, 2015; Iwegbue *et al.*, 2016a; Ozbek; Akman, 2016) e produtos de beleza como cosméticos (Ababneh *et al.*, 2013; Volpe *et al.*, 2012; Salama *et al.*, 2015; Ullah *et al.*, 2017; Al-Qutob *et al.*, 2013; Iwegbue *et al.*, 2016b), até a presente data são escassos os estudos dedicados à avaliação de risco de plantas medicinais contendo metais pesados e utilizadas no tratamento de doenças por meio do contato cutâneo.

Diante de toda a revisão apresentada acima, averiguamos que não existem estudos de COMPOSIÇÃO MINERAL e AVALIAÇÃO DE RISCO para *K. laetivirens*, diferenciando de estudos fitoquímicos e biológicos que já existem são necessários estudos voltados a quantificação de metais pesados, metais e metaloides presentes em plantas medicinais utilizadas para o tratamento de várias doenças, inclusive, aquelas que são utilizadas via ingestão oral e principalmente em contado com a pele, como as folhas *Kalanchoe laetivirens* quando esmagadas são esfregadas ou amarradas na cabeça para trazer alívio para a dor de cabeça na África (Akinpelu, 2000), reumatismo na Indonésia (Supratman *et al.*, 2001).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GERAIS

Avaliar o potencial risco à saúde humana de elementos tóxicos e essenciais presentes no chá, folhas e suco da planta medicinal *Kalanchoe laetivirens*.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Quantificar o alumínio (Al), arsênio (As), bário (Ba), Cobalto (Co), Cobre (Cu), Ferro (Fe), magnésio (Mg), manganês (Mn), molibdênio (Mo), sódio (Na), níquel (Ni), fósforo (P), Chumbo (Pb), selênio (Se) e Vanádio (V) no chá, suco e folhas da planta medicinal *Kalanchoe laetivirens* utilizando ICP OES;
- b) Comparar os resultados obtidos no chá, suco e folhas da planta medicinal *Kalanchoe laetivirens* com aqueles disponíveis na literatura para outras espécies de plantas medicinais.
- c) Analisar o risco à saúde a partir dos cálculos de ingestão diária oral (*EDI*), quociente de Perigo (*THQ*) e índice de risco crônico (*HI*) devido a ingestão do chá, suco e folhas da planta medicinal *Kalanchoe laetivirens*;
- d) Analisar o risco à saúde a partir dos cálculos de ingestão oral através do sistema digestório (*CDI_{ingestão}*), calcular o quociente de perigo (*HQ*), calcular a ingestão oral ou contaminação (*D_{dérmico}*) através da derme) devido a ingestão e contato com a planta medicinal *Kalanchoe laetivirens*;

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 COLETA DO MATERIAL VEGETAL

Uma amostra da planta *Kalanchoe laetivirens* (Figura 2) no qual é cultivada pelo Prof. Dr. Valter Aragão do Nascimento em seu jardim particular, cito Rua Jaboatão, 113, Bairro Silvia Regina – Campo Grande-MS, foi coletada e levada para a Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, no qual uma amostra foi depositada no Herbário da UFMS. A planta foi identificada pelo Biólogo Dr. Arnildo Potti.

Figura 2. Exemplar da planta *Kalanchoe laetivirens*



Fonte: Acervo pessoal de Leonardo Cordeiro Novais e Valter Aragão do Nascimento

4.2 PREPARO DAS AMOSTRAS

4.2.1 Preparo de folhas secas

Amostras de folhas coletadas foram acondicionadas em uma estufa para secagem à temperatura constante de 50 °C durante 24 horas, até atingirem uma massa constante. Na

sequência, uma quantidade de amostras secas foi triturada com um moedor manual para obter um pó muito fino. Em seguida, uma quantidade de massa de 250 mg de folhas foi pesada utilizando uma balança analítica, e as mesmas foram inseridas em um tubo DAp60 digestor, no qual adicionamos 2 ml ácido nítrico (HNO₃, 65%, Merck) e 2 ml de peróxido de hidrogênio (H₂O₂, 30%, Merck Millipore). As amostras foram então inseridas em um digestor assistida por micro-ondas (Speedwavefour@ Berghof, Alemanha). As amostras de plantas secas foram digeridas no digestor de micro-ondas conforme a Tabela 1 abaixo. Todo o procedimento de digestão foi realizado em triplicata. Após a digestão, as amostras foram diluídas para 50 ml com água ultrapura.

Tabela 1. Programa de digestão de amostras de folhas secas utilizando um micro-ondas

Etapas	Temperatura (°C)	Pressão (bar)	T_{Ramp} (min)	T_{Hold} (min)	Potência (W)
1	170	40	5	10	1800
2	200	40	2	20	1800
3	50	0	1	10	0

4.2.2 Preparo do suco

Nesta fase foi ajustado o experimento o mais próximo possível do cotidiano, ou seja, do uso tradicional. Assim, obteve uma padronização analítica e considerou tal situação o mais próximo o possível do uso popular, uma quantidade de 500 g folhas da planta foram trituradas em um liquidificador industrial que possui lâmina de material de aço inox para a obtenção do suco. Na sequência, as amostras foram peneiradas, e em uma alíquota de quantidade de 8 ml de suco, adicionou-se 1 ml de ácido nítrico (65%), e 0.5 ml de peróxido de hidrogênio (30%) e 0,5 ml de água ultrapura, totalizando 10 ml de volume final. As amostras de suco foram digeridas utilizando o equipamento de micro-ondas (Speedwavefour@ Berghof, Alemanha) conforme apresentado na Quadro 1.

4.2.3 Preparo do chá

O processo de infusão foi realizado utilizando água ultrapura em um Becker esterilizado que, em seguida, foi aquecido por agitador magnético com aquecimento (Fisatom 752A, Brasil) até atingir a temperatura próxima a 80 °C, de modo a acrescentar uma quantidade significativa de folhas visando massa total de amostras de 500 mg. Após o aquecimento da água ultrapura a 80 °C, uma quantidade de folhas da planta (0,7 g) foi colocada na água aquecida (30 ml),

tampada e deixada para infundir por trinta minutos. Posteriormente, foi colocada para resfriar. Em uma amostra de 8 ml do chá foi adicionado 1 ml de ácido nítrico (65%), 0,5 ml de peróxido de hidrogênio (30%) e 0,5 ml de água ultrapura, totalizando 10 ml de volume final. As amostras de chá foram digeridas utilizando o equipamento de micro-ondas (Speedwavefour® Berghof, Alemanha) conforme a Tabela 1.

4.3 CONDIÇÕES DE OPERAÇÕES DO ICP-OES

Os elementos químicos foram quantificados por ICP OES com plasma axial (iCAP 6300 Duo, Thermo Fisher Scientific, Bremen, Alemanha). As condições de operação do ICP OES foram as seguintes: potência = 1250 W; vazão da amostra = 0,35 L·mn⁻¹; vazão do gás de plasma = 12 L·mn⁻¹; tempo de integração = 5 s; tempo de estabilização = 20 s; pressão de nebulização = 20 psi; visualização do plasma = axial, visualização do gás: ar. Além disso, os seguintes comprimentos de onda de emissão (nm) foram configurados e utilizados pelo ICP OES para a análise de cada um dos elementos: Al 308,215 nm; As 189,042 nm; Ba 455,403 nm; Co 228,616 nm; Cu 324,754 nm; Fe 259,940 nm; Mg 279,553 nm; Mn 257,610 nm; Mo 202,030 nm; Na 589,592 nm; Ni 231,604 nm; P 177,495 nm; Pb 220,353 nm; Se 196,090 nm; V 309,311 nm; Zn 213,856 nm (Tabela 2).

Soluções padrão foram preparadas pela diluição de uma solução estoque padrão multielementar (SpecSol, Quinlab, Brasil) contendo 1000 mg/L de cada elemento (Al, As, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, Mo, Ni, P, S, V, Se e Zn). Para a análise quantitativa de solos e seiva, curvas de calibração externa foram construídas em cinco concentrações diferentes na faixa de 0,01 a 5,0 mg/L. As condições ótimas foram avaliadas em termos de exatidão (por teste de recuperação) e limite de detecção. A solução de adição foi preparada a partir de uma solução estoque multielementar de 1000 ppm. Assim, um teste de recuperação foi realizado; as soluções foram adicionadas com 1 ppm. O método apresentou um intervalo de recuperação de 81–112%. Os limites de detecção (LOD) foram calculados como 3 vezes o desvio padrão da média das determinações do branco (SB) dividido pela inclinação da curva de calibração (Sp), ou seja: $3 \times SB/Sp$. Por outro lado, os limites de quantificação (LOQ) foram calculados da seguinte forma: $LOQ = 10 \times SB/Sp$. A faixa de LOD para todos os elementos foi de 0,02–0,3 µg/L, e a faixa de LOQ para todos os elementos foi de 0,06 a 10 µg/L. A faixa do coeficiente de correlação (R^2) foi de 0,9993–0,9998 (Tabela 2).

As curvas de calibração foram obtidas a partir de soluções padrões multielementar

(Specsol, Brasil), um total de sete pontos de calibração foram utilizados, sendo eles 0,001 ppm; 0,0026 ppm; 0,005 ppm; 0,01 ppm; 0,025 ppm; 0,05 ppm; 0,1 ppm; 0,25 ppm; 0,5 ppm; 1,24 ppm. Todo o procedimento foi realizado em triplicata.

Tabela 2. Condições instrumentais de operacionais do equipamento ICP OES

Parâmetro	Valor
Potência de RF (W)	1250
Vazão da amostra (L min ⁻¹)	0,35
Vazão do gás do plasma (L min ⁻¹)	12
Tempo de integração (s)	5
Tempo de estabilização (s)	20
Pressão de nebulização (psi)	30
Modo de visão	Axial
Analitos / λ (comprimento de onda)	Al 308.215 nm; As 189.042 nm; Ba 455.403 nm; Co 228.616 nm; Cu 324.754 nm; Fe 259.940 nm; Mg 279.553 nm; Mn 257.610 nm; Mo 202.030 nm; Na 589.592 nm; Ni 231.604 nm; P 177.495 nm; Pb 220.353; Se 196.090 nm; V 309.311 nm; Zn 213.856 nm;

Legenda: espectrometria de emissão ótica com plasma indutivamente acoplado

Em relação à validação, o limite de detecção (LOD) foi calculado considerando: três vezes o desvio padrão do branco expresso em concentração dividido pela inclinação da curva analítica, e o limite de quantificação (LOQ) foi obtido como dez vezes o desvio padrão do branco dividido pela inclinação da curva analítica, de acordo com IUPAC. A calibração externa da equação e seus respectivos coeficientes de correlação (R^2) são mostrados na Tabela 2. Os valores de LOD estavam na faixa de 0,0002 a 0,0773 (mg/L) e o LOQ foi de 0,0007 a 0,2576 (mg/L), como apresentado na Tabela 3.

Tabela 3. Elementos químicos, equação de calibração, Limite de Detecção (LOD) e limite de quantificação (LOQ)

Elementos químicos	Equação de Calibração externa*	LOD (mg/L)	LOQ (mg/L)	R^2
Al	$y = 480,68x + 7,6821$	0,0282	0,0940	0,9998
As	$y = 439,83x + 1,4092$	0,0048	0,0160	0,9998
Ba	$y = 1E+06x + 6271,4$	0,0002	0,0007	0,9997
Co	$y = 5548,7x + 1,1822$	0,0008	0,0028	0,9998
Cu	$y = 19922x - 15,526$	0,0034	0,0113	0,9998
Fe	$y = 10330x + 274,75$	0,0071	0,0236	0,9998
Mg	$y = 51479x - 155,93$	0,0007	0,0023	0,9997
Mn	$y = 53243x - 174,66$	0,0010	0,0033	0,9998
Mo	$y = 3500,7x - 11,302$	0,0006	0,0020	0,9998
Na	$y = 1962,7x + 62,429$	0,0773	0,2576	0,9997
Ni	$y = 4269,4x + 7,1044$	0,0013	0,0042	0,9999
P	$y = 9,2156x + 0,2411$	0,0398	0,1325	0,9995
Pb	$y = 1009,3x + 6,317$	0,0041	0,0138	0,9999
Se	$y = 324,92x + 2,801$	0,0068	0,0226	0,9999

Elementos químicos	Equação de Calibração externa*	LOD (mg/L)	LOQ (mg/L)	R ²
V	y = 33082x - 170,11	0,0006	0,0021	0,9996
Zn	y = 9945,1x - 19,777	0,0023	0,0076	0,9999

Legenda : * Y = absorbance; a = slop; x = concentration (mg/L); I = intercept.

4.4 ESTIMATIVA DE INGESTÃO DIÁRIA

Conforme foi constatado em algumas teses publicadas pelo grupo de pesquisa GEBABS/UFMS (Souza, 2017; Tschinkel, 2020; Santos, 2021; Rosa, 2022), a ingestão diária de plantas ou frutos contendo metais ou metaloides depende de sua concentração nos alimentos, do consumo diário e do peso corporal. Nesse sentido, nesta tese de doutorado, considera-se como alimento a planta medicinal, ingerida na forma de chá, suco ou cápsulas, quando aplicável (forma crua).

Assim, a ingestão diária estimada (IDE), ou Estimated Daily Intake (EDI), de metais/metaloides é um conceito introduzido para contemplar esses fatores. O EDI, cuja unidade é mg/kg de peso corporal/dia, pode ser calculado com base na seguinte equação (Singh *et al.*, 2010):

$$EDI = \frac{C \times CD}{PC} \quad (1)$$

onde *C* é a concentração de metal (lroides) quantificada no chá ou suco em mg/L (mg/kg), ou planta encapsulada (ou quantidade ingerida cru) em mg/kg, *CD* é o consumo médio diário, ou seja, a ingestão diária de alimentos em kg pessoa⁻¹ ou litro pessoa⁻¹, e *PC* é a massa corporal média em kg no qual adotaremos 70 kg para adultos com idade de 70 anos, 30 kg para crianças com 10 anos.

Nesta pesquisa, considerou-se que a pessoa adulta ingira por dia uma quantidade de *CD* = 1 litro de suco ou *CD* = 1 litro de chá/dia. Considerando que a massa do planta crua de acordo com a dose = 350 mg (extrato seco), ou seja, esta é a quantidade em cápsula que uma pessoa poderá ingerir diariamente.

4.5 RISCO NÃO CARCINOGENICO

4.5.1 Quociente de Perigo (THQ)

A estimativa de perigo para efeitos não carcinogênicos decorrentes da exposição pelo consumo de alimentos contendo metais/metaloídes pode ser determinada por meio dos valores do Quociente de Perigo (Target Hazard Quotient – THQ). O THQ representa a relação entre a dose estimada de um poluente e o nível de referência considerado seguro. Os valores de THQ podem ser determinados a partir da Equação 2, conforme descrito na literatura (Singh *et al.*, 2010; Miao *et al.*, 2020):

$$THQ = \frac{FE \times DE \times CD \times C}{RfD \times PC \times T} = EDI \times \frac{FE \times DE}{RfD \times T} \quad (2)$$

Onde:

FE (dias/ano) = frequência de exposição assumida como 90 dias/ano;

DE (anos) = duração da exposição em 70 anos para adultos, ou 10 anos para crianças;

CD (mg/kg ou mg/L) = consumo médio diário em kg pessoa⁻¹dia⁻¹ (descrito na Eq.1);

C (mg/kg ou mg/L) = concentração de metal na amostra de chá, suco ou plantas seca em mg/kg (ou mg/Litro);

RfD (mg/kg.dia) = dose de referência crônica em mg/kg dia⁻¹;

PC (kg) = massa corporal média

T (ano) = tempo médio de exposição para não cancerígenos em dias (365 dias/ano) vezes o número de anos expostos (*ED*), assumindo 70 anos para adultos, e 10 anos para crianças. Assim, obtemos que T = 25550 dias (365 dias/anos x 70 anos), e para crianças 3650 dias.

Os valores para dose de referência crônica em mg/kg dia⁻¹ são apresentados na Tabela 4 abaixo, nota-se que não existem valores de *RfD* para K e Mg.

Tabela 4. Elementos químicos e valores de *RfD*

Elementos	<i>RfD</i> (mg/kg/dia)	Elementos	<i>RfD</i> (mg/kg/dia)
Al	1,0	Mo	5,0x10 ⁻³
K	ND	Na	3,0x10 ⁻²
As	3,0x10 ⁻⁴	Ni	2,0x10 ⁻²
Ba	2,0x10 ⁻¹	P	2,0x10 ⁻⁵
Co	3,0x10 ⁻⁴	Pb	4,0x10 ^{-3*}
Cu	4,0x10 ⁻²	Se	5,0x10 ⁻³
Fe	7,0x10 ⁻¹	V	5,0x10 ⁻³
Mg	ND	Zn	3,0x10 ⁻¹
Mn	1,4x10 ⁻¹	-	-

*Valor adotado conforme publicado no trabalho de MIAO *et al.*, 2020 e USEPA (2019).

Legenda: ND = Não determinado valores de *RfD* para K e Mg.

Um HQ < 1 indica que é improvável que a exposição diária a um determinado metal através do consumo de plantas cause efeitos não cancerígenos à saúde, por outro lado, se HQ > 1, representa efeitos adversos não cancerígenos preocupantes.

4.6 ÍNDICE DE PERIGO CRÔNICO (HI)

O índice de perigo crônico (*HI*) é a soma de mais de um quociente de risco para múltiplos elementos tóxicos ou várias vias de exposição, e pode ser calculado usando a seguinte equação:

$$HI = \sum THQ = THQ_{Al} + THQ_K + THQ_{As} + THQ_{Ba} + THQ_{Co} + \dots + THQ_{Cu} + THQ_{Fe} + THQ_{Mg} + THQ_{Mn} + THQ_{Mo} + THQ_{Na} + \dots + THQ_{Ni} + THQ_P + THQ_{Pb} + THQ_{Se} + THQ_V + THQ_{Zn} \quad (3)$$

4.7 CÁLCULO DE CONTATO DÉRMICO

Nesta subseção, serão adotadas duas abordagens metodológicas. A primeira baseia-se na absorção por ingestão oral de alimentos (Equação 4), enquanto a segunda considera a exposição por contato dérmico direto (Equação 5). Ambas as equações foram originalmente propostas pela United States Environmental Protection Agency (USEPA) e são amplamente utilizadas para estimar a ingestão diária crônica (Chronic Daily Intake – CDI) por via oral e por absorção dérmica, respectivamente (Wu *et al.*, 2009; Means *et al.*, 1989).

4.7.1 Ingestão oral através do sistema digestório

Ao assumir-se a ocorrência de ingestão oral, há absorção do líquido (chá ou suco) pelo trato gastrointestinal. Dessa forma, com base nas premissas metodológicas apresentadas, a ingestão crônica diária (Chronic Daily Intake – CDI), expressa em mg/kg·dia, decorrente da presença de metais ou metaloides no chá das folhas, folhas in natura e suco de *Kalanchoe* é calculada utilizando-se a seguinte equação (Wang *et al.*, 2019; Hu *et al.*, 2012; Mohammadi *et al.*, 2019):

$$CDI_{ingestão} = \frac{C \times CD \times ABS \times FE \times DE}{PC \times T} \quad (4)$$

Onde C corresponde à concentração do metal (ou metaloide) quantificado no chá ou suco, expressa em mg/L ou µg/L, ou, no caso de planta encapsulada (ou ingerida in natura), em mg/kg. CD representa o consumo médio diário, ou seja, a ingestão média diária de chá ou suco da planta, assumida como 1 L/dia, ou de planta crua em kg/dia.

Para a planta crua, considera-se $CD = 350$ mg (extrato seco). FE (dias/ano) refere-se à frequência de exposição, assumida como 90 dias/ano. DE (anos) corresponde à duração da exposição, estimada em 70 anos para adultos e 10 anos para crianças. PC (kg) representa a massa corporal média, e T (dias) refere-se ao tempo médio de exposição para efeitos não carcinogênicos, calculado pela multiplicação de 365 dias/ano pelo número de anos de exposição (DE).

O parâmetro ABS corresponde ao fator de absorção, representando a fração assumida de absorção pelo trato digestório (boca, língua, esôfago e demais segmentos do sistema gastrointestinal). Em diversos estudos, este parâmetro é considerado como $ABS = 0,001$ (adimensional), conforme descrito na literatura (Kalili, 2019; Wang *et al.*, 2019; Hu *et al.*, 2012; Mohammadi *et al.*, 2019).

O quociente de perigo (Hazard Quotient – HQ) para estimativa de risco não carcinogênico é calculado por meio da equação proposta pela United States Environmental Protection Agency (USEPA), sendo diretamente proporcional à ingestão diária crônica (Chronic Daily Intake – CDI) e inversamente proporcional à dose de referência (Reference Dose – RfD) (Tabela 3), conforme expresso a seguir (USEPA, 2002):

$$HQ = \frac{CDI}{RfD}, \quad (5)$$

No caso específico em que se considera a absorção dérmica de compostos provenientes de um líquido ingerido diariamente, o Índice de Perigo Crônico (Hazard Index – HI) é obtido por meio da Equação 6, a partir da soma dos quocientes de perigo individuais, conforme metodologia amplamente recomendada para avaliação de risco não carcinogênico:

$$HI = \sum HQ \quad (6)$$

4.7.2 Ingestão oral ou contaminação através da derme

Em relação à segunda hipótese estabelecida neste estudo, considera-se que, uma vez que a planta é tradicionalmente utilizada no tratamento de ferimentos por meio da aplicação tópica de material vegetal macerado, ocorre o contato dérmico direto com compostos químicos presentes nas folhas secas de *Kalanchoe*.

Dessa forma, para a avaliação dos níveis de exposição cutânea a metais e metaloides provenientes da planta medicinal, foram adaptadas equações originalmente empregadas em estudos de toxicologia de corantes capilares, nos quais a exposição dérmica a metais pesados presentes em tintas para cabelo é estimada por modelos matemáticos amplamente validados. Assim, a carga de exposição dérmica foi calculada conforme a Equação 7, proposta por Zheng *et al.* (2010):

$$D_{\text{dérmico}} = \frac{C \times SA \times SL \times ABS \times EF \times DE}{PC \times T} \times CF \quad (7)$$

Onde:

C: concentração no ponto de exposição (mg/kg), correspondente aos valores quantificados nas folhas secas da planta por meio da técnica de ICP OES;

SA (Skin Area): área de pele exposta, considerada neste estudo como 2.800 cm² para crianças e 5.700 cm² para adultos (USEPA, 2001);

SL (Skin adherence factor): fator de aderência à pele, adotado como 0,2 mg·cm⁻²·h⁻¹ para crianças e 0,7 mg·cm⁻²·h⁻¹ para adultos (USEPA, 2001). Adicionalmente, foram considerados os valores ajustados de 4,8 mg·cm⁻²·dia⁻¹ e 16,8 mg·cm⁻²·dia⁻¹, conforme proposto por Behrooz *et al.* (2021);

ABS: fator de absorção dérmica (adimensional), fixado em 0,001 para todos os elementos químicos (USEPA, 2001);

PC: massa corporal média, sendo considerados 30 kg para crianças e 70 kg para adultos (USEPA, 2000);

CF: fator de conversão, definido como 10⁻⁶ kg·mg⁻¹;

T: tempo médio de exposição, calculado como ED × 365 dias para efeitos não carcinogênicos e 70 × 365 = 25.550 dias para efeitos carcinogênicos;

EF: frequência de exposição, assumida como 90 dias/ano;

DE: duração da exposição, considerada como 70 anos para adultos e 10 anos para crianças.

De acordo com Wang *et al.* (2019), as equações utilizadas para a estimativa dos efeitos carcinogênicos e não carcinogênicos associados às diferentes vias de exposição aos metais pesados são apresentadas nas Equações (8) e (9).

$$HQ_{\text{dérmico}} = \frac{D_{\text{dérmico}}}{RfD} \quad (8)$$

$$HI_{\text{dérmico}} = \sum HQ_{\text{dérmico}} \quad (9)$$

A dose de referência (RfD) corresponde a uma estimativa do nível máximo de exposição diária considerado seguro para a população humana ao longo da vida, sem expectativa de efeitos adversos significativos. Nesse contexto, valores de HQ dérmico < 1 indicam que a ocorrência de efeitos adversos à saúde é considerada improvável. Por outro lado, valores de HQ dérmico > 1 sugerem o aumento da probabilidade de ocorrência de efeitos

tóxicos não carcinogênicos, representando um potencial risco à saúde humana (USEPA, 2011).

Em relação à Equação (9), o Índice de Perigo (HI) é utilizado para a avaliação do risco cumulativo associado à exposição a múltiplos elementos químicos. Quando o valor de $HI < 1$, assume-se que não há risco significativo de efeitos adversos não carcinogênicos. Entretanto, quando o valor de $HI > 1$, infere-se a existência de risco potencial à saúde, relacionado à possibilidade de ocorrência de efeitos tóxicos não carcinogênicos decorrentes da exposição combinada (USEPA, 2002).

4.7.3 Análise carcinogênica

O risco de câncer (CR) é utilizado para avaliar e caracterizar o risco à saúde humana associado à exposição a agentes carcinogênicos, como metais pesados e metaloides. Esse risco é determinado pela soma dos efeitos das diferentes rotas de exposição, sendo consideradas, neste estudo, duas vias principais previamente descritas: ingestão oral (Equação 4) e absorção dérmica (Equação 5).

De acordo com a United States Environmental Protection Agency – USEPA (2012), os valores do coeficiente de risco carcinogênico (Cancer Slope Factor – CSF) para cádmio (Cd), cromo (Cr), chumbo (Pb) e arsênio (As) são, respectivamente, 6,3; 0,5; 0,0085 e 1,5 ($\text{kg} \cdot \text{dia} \cdot \text{mg}^{-1}$), conforme descrito por Sadeghi-Yarandi *et al.* (2020). Após a estimativa dos valores de CR, considera-se que os riscos aceitáveis devem ser inferiores a $1,0 \times 10^{-4}$, sendo considerados toleráveis quando situados na faixa entre $1,0 \times 10^{-6}$ e $1,0 \times 10^{-4}$ (USEPA, 2002).

Os valores de referência para dose de exposição oral de metais e metaloides adotados neste estudo estão apresentados na Tabela 3. O cálculo do risco de câncer (CR) associado à ingestão oral (Equação 10) e ao contato dérmico (Equação 11) foi realizado conforme explicitado na Equação 12, de acordo com os modelos propostos por Wang *et al.* (2019), Hu *et al.* (2012) e Mohammadi *et al.* (2019).

$$CR_{\text{ingestão}} = CDI \times CSF \quad (10)$$

$$CR_{\text{dérmico}} = D_{\text{dérmico}} \times CSF \quad (11)$$

$$\sum CR = CR_{\text{ingestão}} + CR_{\text{inalação}} + CR_{\text{dérmico}} \quad (12)$$

De acordo com Tepanosyan *et al.* (2017), os limites de risco carcinogênico considerados aceitáveis situam-se em 10^{-6} para a exposição a um único agente carcinogênico e em $< 10^{-4}$ para a exposição simultânea a múltiplos agentes carcinogênicos, valores amplamente adotados como referência em avaliações de risco ambiental e à saúde humana.

4.8 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os resultados serão expressos pela média das triplicatas $\pm$ desvio padrão e analisados utilizando o programa Biostat ou Origin 9.0.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 ELEMENTOS QUÍMICOS QUANTIFICADOS NO CHÁ, SUCO E FOLHAS DA *KALANCHOE*

Os resultados obtidos a partir da quantificação dos elementos químicos no chá, suco e folhas da *Kalanchoe* em nosso estudo estão apresentados na Tabela 5. Para os elementos quantificados no chá da folha, temos a seguinte ordem decrescente: K ($15399,31 \pm 131,55$ mg/L) > P ($5793,47 \pm 760,74$ mg/L) > Mg ($3895,12 \pm 100,63$ mg/L) > Na ($132,94 \pm 1,44$ mg/L) > Ba ($70,17 \pm 4,19$ mg/L) > Zn ($69,11 \pm 6,57$ mg/L) > Mn ($28,88 \pm 2,11$ mg/L) > Al ($20,47 \pm 0,47$ mg/L) > V ($11,97 \pm 0,401$ mg/L) > Se ($77,012 \pm 0,407$ mg/L) > As ($6,52 \pm 0,42$ mg/L) > Pb ($3,82 \pm 0,179$ mg/L) > Fe ($3,680 \pm 0,487$ mg/L) > Mo ($1,678 \pm 0,017$ mg/L) > Cu ($1,114 \pm 0,053$ mg/L) > Ni ($0,948 \pm 0,043$ mg/L) > Co ($0,855 \pm 0,037$ mg/L).

Por outro lado, os elementos quantificados nas folhas decrescem na seguinte ordem: K ($12249,97 \pm 240,17$ mg/kg) > P ($10811,24 \pm 197,22$ mg/Kg) > Mg ($3660,52 \pm 32,17$ mg/Kg) > Na ($134,74 \pm 2,82$ mg/Kg) > Ba ($109,93 \pm 2,10$ mg/Kg) > Al ($109,54 \pm 7,56$ mg/Kg) > Zn ($98,95 \pm 33,19$ mg/Kg) > Fe ($90,547 \pm 1,64$ mg/Kg) > Mn ($37,047 \pm 0,917$ mg/Kg) > V ($12,21 \pm 0,186$ mg/Kg) > Cu ($8,824 \pm 0,211$ mg/Kg) > Se ($6,46 \pm 1,50$ mg/Kg) > As ($5,98 \pm 1,64$ mg/Kg) > Pb ($4,11 \pm 0,86$ mg/Kg) > Mo ($2,136 \pm 0,637$ mg/Kg) > Ni ($1,094 \pm 0,194$ mg/Kg) > Co ($0,891 \pm 0,159$ mg/Kg).

Finalmente, a ordem decrescente dos elementos quantificados no suco das folhas da planta foi: K ($943,16 \pm 26,92$ mg/L) > P ($664,071 \pm 8,65$ mg/L) > Mg ($218,83 \pm 4,103$ mg/L) > Zn ($5,97 \pm 0,062$ mg/L) > Ba ($4,23 \pm 0,060$ mg/L) > Al ($4,22 \pm 0,12$ mg/mL) > Fe ($3,61 \pm 0,056$ mg/L) > Mn ($1,87 \pm 0,016$ mg/L) > Cu ($1,42 \pm 0,0108$ mg/L) > V ($0,844 \pm 0,005$ mg/L) > Se ($0,455 \pm 0,0033$ mg/L) > As ($0,443 \pm 0,0062$ mg/L) > Pb ($0,295 \pm 0,0045$ mg/L) > Mo ($0,127 \pm 0,0013$ mg/L) > Ni ($0,0978 \pm 0,0023$ mg/L) > Co ($1,42 \pm 0,0108$ mg/L).

A concentração de elementos como o alumínio, bário, cobalto, cobre, ferro, manganês, molibdênio, sódio, níquel, chumbo, fósforo, vanádio e zinco são maiores nas folhas da planta, seguida nos chás e posteriormente nos sucos. Por outro lado, a maior concentração de arsênio, magnésio e selênio são encontradas nos chás da planta, depois nas folhas e inferior concentração é quantificada no suco da planta (Tabela 5).

Tabela 5. Concentração de elementos químicos quantificados no chá das folhas, folhas e suco da *Kalanchoe* utilizando ICP OES

Elementos	Chá folha <i>Kalanchoe</i> (mg/L)	Folhas da <i>Kalanchoe</i> (mg/kg)	Suco da <i>Kalanchoe</i> (mg/L)
Al	20,47 ± 0,47	109,54 ± 7,56	4,22 ± 0,12
K	15399,31 ± 131,55	12249,97 ± 240,17	943,16 ± 26,92
As	6,52 ± 0,42	5,98 ± 1,64	0,443 ± 0,0062
Ba	70,17 ± 4,19	109,93 ± 2,10	4,23 ± 0,060
Co	0,855 ± 0,037	0,891 ± 0,159	0,0525 ± 0,001
Cu	1,114 ± 0,053	8,824 ± 0,211	1,42 ± 0,0108
Fe	3,680 ± 0,487	90,547 ± 1,64	3,61 ± 0,056
Mg	3895,12 ± 100,63	3660,52 ± 32,17	218,83 ± 4,103
Mn	28,88 ± 2,11	37,047 ± 0,917	1,87 ± 0,016
Mo	1,678 ± 0,017	2,136 ± 0,637	0,127 ± 0,0013
Na	132,94 ± 1,44	134,74 ± 2,82	0,727 ± 0,061
Ni	0,948 ± 0,043	1,094 ± 0,194	0,097 ± 0,002
P	5793,47 ± 760,74	10811,24 ± 197,22	664,071 ± 8,65
Pb	3,82 ± 0,179	4,11 ± 0,86	0,295 ± 0,0045
Se	7,012 ± 0,407	6,46 ± 1,50	0,455 ± 0,0033
V	11,97 ± 0,401	12,21 ± 0,186	0,844 ± 0,005
Zn	69,11 ± 6,57	98,95 ± 33,19	5,97 ± 0,062

Legenda: espectrometria de emissão ótica com plasma indutivamente acoplado

A realização das comparações dos resultados obtidos na Tabela 5 com outros estudos envolvendo plantas medicinais brasileiras ou outros países é necessário para termos um grau de quanto diferenciam os nossos resultados ou não daqueles publicados na literatura. É fato que solo, clima e principalmente as condições dos solos os quais as plantas crescem são os principais fatores influenciadores em seu crescimento e acúmulo de minerais. Entretanto, a comparação com vários resultados obtidos por órgão regulamentadores nos permite averiguar se a *Kalanchoe* pode até funcionar como uma bioacumuladora de metais ou fitorremediadora.

De acordo com a Tabela 5, a concentração de Al obtida através da infusão ($20,47 \pm 0,47$ mg/L) e suco da *Kalanchoe* (2.646 ± 0.0503 mg/L) são maiores que as concentrações quantificadas para outras plantas medicinais, como a *Rosa Mosqueta* ($0.183 \pm 0,032$ mg/L) e *Aloe Vera* (popularmente conhecida por babosa) ($1,099 \pm 0,042$ mg/L), ambos estudos também realizados através da infusão (Malik *et al.*, 2013). Segundo o Conama, o padrão de qualidade de água doce para alumínio é 0,2 mg/L (Brasil, 2005). A partir da comparação, resultados obtidos para Al nos chás e sucos e Conama, observamos que os resultados obtidos da concentração deste elemento químico no chá e suco desta planta estão acima do valor estabelecido para água doce. Além disso, a concentração de alumínio nas folhas da *Kalanchoe* ($109,54 \pm 7,56$ mg/kg) foram menores que em pesquisas realizadas na Argentina com plantas medicinais cruas como a *Melissa officinalis* (erva-cidreira), *Nepeta cataria* (conhecida pelos nomes comuns de erva-gateira, erva-dos-gatos, gatária ou nêveda-dos-gatos) e *Passiflora caerulea* (maracujá), cujo valores de concentração variaram de 500 até 2000 mg/kg (Petenatti

et al., 2011).

Conforme comparações, constatou-se que a concentração de K no chá ($15399,31 \pm 131,55$ mg/L) e suco ($4,22 \pm 0,12$ mg/L) (Tabela 5) da *Kalanchoe* são maiores que o valor quantificado em diferentes tipos de chás de quatro produtores poloneses (saquinhos de chá) disponíveis em Lublin, cujo valor é 9,5 mg/L (Samolińska, *et al.*, 2017). O potássio é um elemento essencial em humanos e raramente, ou nunca, é encontrado na água potável em níveis que podem ser uma preocupação para humanos saudáveis (OMS, 2009). O Conama não estipula valores para esse elemento em água doce ou potável (Brasil, 2005). Porém, geralmente, os níveis de potássio nos lagos e rios canadenses são inferiores a 10 mg/L. Neste caso, o resultado de K no chá da planta é maior que o valor estipulado pelo Canada, e a concentração no suco deste elemento menor. Em relação a concentração de K nas folhas ($12249,97 \pm 240,17$ mg/kg), nota-se que tais valores são próximos as concentrações obtidas em plantas Pakistanesas ($12886,50 \pm 2341,11$ mg/kg) (Jabeen *et al.*, 2010).

A concentração de As nos chás das folhas ($6,52 \pm 0,42$ mg/L) e suco das folhas ($0,443 \pm 0,0062$ mg/L) da *Kalanchoe* (Tabela 5) são maiores que a infusão de algumas plantas medicinais estudadas na Bulgária ($0,4 \times 10^{-3}$ mg/L) (Arpadjan *et al.*, 2008). A Agência de Proteção Ambiental dos EUA (EPA) tem um padrão federal de água potável de 0,010 mg/L para sistemas públicos de água que atendem locais onde as pessoas vivem, trabalham, vão à escola e recebem cuidados infantis (Arsenic in Well Water (PDF)). Neste caso, é notável que os valores obtidos no chá e suco da *Kalanchoe* (Tabela 5) são maiores que os estipulados pela EPA. Além disso, a concentração de As na folha da *Kalanchoe* ($5,98 \pm 1,64$ mg/Kg) é maior que a concentração obtida na folha do Baru ($0,067 \pm 0,0074$ mg/Kg) (Rosa, 2021).

No chá da folha ($70,17 \pm 4,19$ mg/L) e suco da folha ($4,23 \pm 0,060$ mg/L) da *Kalanchoe*, a concentração de Ba é maior que o valor estipulado para água potável conforme estabelecido pelo EPA (2007), ou seja, a EPA determinou que a água potável não deve conter mais de 2,0 miligramas (mg) de bário por litro (L) de água (2,0 mg/L). Entretanto, A concentração de Bário nas folhas da *Kalanchoe* ($109,93 \pm 2,10$ mg/kg) é menor que aquelas quantificadas em outros estudos brasileiros envolvendo espécies como a *Cinnamomum verum* e *Schinus terebinthifolia*, que variou de 2 a 390 mg/kg, respectivamente (Silva *et al.*, 2016).

Em relação a concentração quantificada de Co no chá ($0,8555$ mg/L) e suco ($0,0525 \pm 0,001$ mg/l) da *Kalanchoe* (Tabela 5), estes valores são maiores do que os obtidos nas amostras líquidas da planta medicinal popularmente conhecida como Erva-de-São-João, ou cientificamente como *Hypericum perforatum* ($0,00015$ mg/L) (Gomez *et al.*, 2007). Não existe

limites de Co em águas estabelecidos pelo Conama, mas a concentração de Co no chá e suco da *Kalanchoe* é maior que a estabelecida por alguns países, que para proteger a vida aquática em ambientes de água doce, estabeleceram uma diretriz interina aguda (máxima) de 0,11mg de cobalto/L e uma diretriz interina crônica (média de 30 dias) de 0,004 mg cobalto/L são recomendadas com base em uma revisão da literatura e testes de toxicidade (Nagpal, 2004). Da mesma forma, a concentração de Co nas folhas da *Kalanchoe* (0.891 ± 0.159 mg/kg), também é maior do que as concentrações obtidas na Turquia envolvendo plantas como a Chamomile ($0,32 \pm 0,03$ mg/kg) e Fennel ($0,4 \pm 0,02$ mg/kg) (Basgel; Erdemoğlu, 2006).

Na Tabela 5, observa-se que a concentração de Cu quantificada no chá ($1,1147$ mg/L) e suco ($1,42 \pm 0,0108$ mg/L) da *Kalanchoe* é maior do que as obtidas em outras plantas medicinais, como o Hibisco ($0,598$ mg/L) e Aloe Vera ($0,151$ mg/L) (Malik *et al.*, 2013). Segundo o Conama, o valor estipulado de Cu para água doce é $0,009$ mg/L e a União Europeia estabelece o valor de $1,3$ mg/L (European Communities, 2007). A partir da comparação, resultados obtidos para Cu no chá e suco da planta, contata-se que tais valores estão acima do valor estipulado pelo Conama, porém, menor que os valores estipulados pela União Europeia. Beber água contendo 4-6 mg/L de cobre pode causar efeitos gastrointestinais, incluindo dor abdominal, náusea e vômito em adultos saudáveis (Committee on Copper in Drinking Water National Research Council, 2000). A concentração de Cu na folha da *Kalanchoe* ($8,824 \pm 0,211$ mg/kg) é menor que os valores 32.96 ± 0.84 mg/kg quantificado na planta medicinal *E. indica* (Souza *et al.*, 2021).

A concentração de Fe apresentada na Tabela 5 para o chá ($3,680 \pm 0,487$ mg/L) e suco da *Kalanchoe* ($3,61 \pm 0,056$ mg/L) da *Kalanchoe* é maior do que os valores obtidos para outras plantas medicinais, como a Rosa Mosqueta ($0,087$ mg/L) e Hibisco ($1,819$ mg/L) (Malik *et al.*, 2013). O Conama estabelece o valor de $0,3$ mg/L para a água doce, e a Comunidade Europeia estabelece para água potável o valor de $0,2$ mg/L (European Communities, 2007). Ambas as concentrações de Fe no chá e suco da planta estão acima dos valores estabelecidos pelo Conama e União Europeia. A concentração de Fe nas folhas foi $90,547 \pm 1,64$ mg/kg, valor este menor que a concentração obtida nas folhas das plantas medicinais *Cordia salicifolia* (135 ± 10 mg/Kg) e *Chiococca Alba* (L.) Hitchc. wood (176 ± 1.7 mg/kg) e *Echites peltata* branches (225 ± 8.3 mg/kg) (Tschinkel *et al.*, 2021).

A concentração de Mg (Tabela 5) no chá ($3895,13$ mg/L) e suco ($218,83 \pm 4,103$ mg/L) da *Kalanchoe* é maior do que para outras plantas medicinais, como o Ginkgo Biloba ($103,987$ mg/L) e Hibisco ($106,482$ mg/L) (Malik *et al.*, 2013), por outro lado, tais concentrações de Mg

no chá e suco são menores que aqueles obtidos em plantas medicinais como na seiva do Jatobá ($69362 \pm 255,7$ mg/kg) (Rosa, 2021). Não existem valores estabelecidos para água potável e doce estipulados pela Conama e União Europeia, entretanto, de acordo com a Organização mundial da Saúde (OMS, 2006), o limite de Mg em água para irrigação e para beber é de 50 mg/L. A partir das comparações, observamos que os nossos resultados estão acima dos valores estipulados pela OMS. Por outro lado, a concentração de Mg na folha da planta ($3660,52 \pm 32,17$ mg/kg) é menor que aquelas quantificadas em algumas espécies de plantas medicinais como a *E. indica* ($18399,9 \pm 499,0$ mg/kg) e *O. stamineus* ($17594,25 \pm 48,45$ mg/kg) (Souza *et al.*, 2021).

Em relação ao elemento Mn, observa-se na Tabela 5 que sua concentração no chá de ($28,88 \pm 2,11$ mg/L) e suco ($1,87 \pm 0,016$ mg/l) da *Kalanchoe* é maior do que as encontradas para outras plantas medicinais, como Aloe Vera ($1,118$ mg/L) e Hibisco ($17,377$ mg/L) (Malik *et al.*, 2013). Os valores de Mn no chá e suco da *Kalanchoe* são maiores que aqueles estipulados pelo Conama ($0,1$ mg/L) para água doce e União Europeia ($0,05$ mg/L) para água potável. Por outro lado, a concentração nas folhas da *Kalanchoe* ($37,047 \pm 0,917$ mg/kg) foi inferior aos outros estudos brasileiros, envolvendo as plantas medicinais *E. indica* ($479,58 \pm 8,04$ mg/kg), *O. stamineus* ($470,90 \pm 4,03$ mg/kg) (Souza *et al.*, 2021).

A concentração de Mo quantificada no chá ($1,678 \pm 0,017$ mg/L) e suco ($0,127 \pm 0,0013$ mg/L) da *Kalanchoe* é maior do que as encontradas em outras plantas medicinais, como é o caso do estudo realizado por Matsuura *et al.* (2001) que obteve a concentração de $0,12 \pm 0,05$ mg/L de Mo nas folhas de chá (Matsuura *et al.* ,2001). Até a presente data, não existem valores estabelecidos de Mo para água potável e doce estipulados pela Conama e União Europeia. Não existem padrões nacionais ou internacionais de água potável para Mo.

As Diretrizes da OMS de 1993 para a Qualidade da Água Potável (segundo edição) introduziu um valor de orientação baseado em saúde para Mo em água potável de 70 mg/L, sendo um terço do valor do NOAEL e com base na evidência de efeitos na saúde da exposição crônica, incluindo estudos em animais. Esse valor foi mantido na terceira edição das Diretrizes. A quarta edição de 2011 continuou a aconselhar um valor baseado em saúde de 70 mg/L (OMS, 2011b), consistente com a evidência toxicológica e a necessidade diária essencial de Mo (OMS, 2011b). No entanto, a OMS não promulga mais um valor de orientação formal para Mo, pois consideram que tais concentrações raramente são encontradas em água potável. Os resultados obtidos para Mo na Tabela 4 para o chá e suco da planta estão abaixo deste valor. Além disso, a concentração de Mo nas folhas da *Kalanchoe* ($2,136 \pm 0,637$ mg/kg) (Tabela 4), é maior que

a concentração obtida em pesquisas realizadas na Sérvia para várias espécies de plantas medicinais; *M. chamomilla* (0,001 mg/kg), *M. officinallis* (0,002 mg/kg), *M. piperita* (0,002 mg/kg) e *E. vulgare* (0,001 mg/kg) (Stanojkovic-Sebi *et al.*, 2014).

A concentração de Na no chá de *Kalanchoe* ($132,94 \pm 1,44$ mg/L) e suco ($0,727 \pm 0,061$ mg/L) são menores que as encontradas no chá das folhas da *Cordia salicifolia* ($5,550 \pm 0,005$ mg/L) e folhas da *Chiococca alba wood* ($1,745 \pm 0,003$ mg/L). As concentrações de Na obtidas no chá e suco da *Kalanchoe* estão abaixo do limite permitido de Na para o consumo de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2006) que é 200 mg/L. Além disso, a concentração de Na nas folhas *Kalanchoe* ($134.74 \pm 2,82$ mg/kg) é menor que a obtida nas folhas da planta medicinal *Cordia salicifolia* (315 mg/kg), porém maior que a concentração deste elemento na planta medicinal *Chiococca alba (L.) Hitchc. wood* (23 ± 2.8 mg/kg) estudada pelo grupo brasileiro GEBABS (Tschinkel *et al.*, 2021).

A concentração de Ni no chá (0,9483 mg/L) e suco ($0,097 \pm 0,002$ mg/L) de *Kalanchoe* (Tabela 5) são maiores que aqueles obtidos em um estudo realizado no Egito, com o chá verde (0,0215 mg/L) (Ghuniem *et al.*, 2019). Apesar de não existir valor Ni para a água doce estipulado pelo Conama, os valores das concentrações obtidas no chá e suco da *Kalanchoe* são maiores que o valor estabelecido pela União Europeia (0,02 mg/L) para água potável. A concentração de Ni nas amostras das folhas da *Kalanchoe* ($1,094 \pm 0,194$ mg/kg) são próximas dos resultados obtidos para plantas medicinais secas como a Rosehip (rosa mosqueta) (1.26 ± 0.09 mg/kg), Aloe vera (1.34 ± 0.08 mg/kg), Lemongrass (1.21 ± 0.08 mg/kg) (Malik *et al.*, 2013).

Os valores da concentração de P no chá de *Kalanchoe* ($5793,47 \pm 760,74$ mg/L) e suco ($664,071 \pm 8,65$ mg/L) são maiores que valores da seiva do xilema do tronco de plantas medicinais como o Baru ($266,90 \pm 0,40$ mg/L) (Rosa, 2021). Por outro lado, a concentração de P nas folhas da *Kalanchoe* ($10811,24 \pm 197.22$ mg/kg), é maior que a concentração deste elemento nas folhas do Jatobá (*Hymenaea coubaril*) ($1793,7 \pm 8,3$ mg/kg) (Rocha *et al.*, 2018). Não existe valor P para a água doce estipulado pela União Europeia, entretanto, os valores das concentrações obtidas de P no chá e suco da *Kalanchoe* é maior que o valor estabelecido pela Conama (0,02 mg/L) para água doce. A concentração de P ($10811,24 \pm 197,22$) obtida nas folhas da *Kalanchoe* é maior que a concentração obtida nas folhas do Jatobá (1793,70 mg/kg) (ROCHA *et al.*, 2018).

Para o elemento como o Pb quantificado no chá ($3,82 \pm 0,179$ mg/L) e suco ($0,295 \pm 0,0045$ mg/L) de *Kalanchoe*, sua concentração é maior do que as encontradas em estudos

realizados no Egito, considerando o chá preto ($0,001 \pm 0,0017$ mg/L), obtidos por infusão (GHUNIEM *et al.*, 2019). A concentração de Pb obtida no chá e suco da planta é maior que aquela estabelecida pelo Conama (0,01 mg/L). Além disso, a concentração de Pb nas folhas ($4,11 \pm 0,86$ mg/kg) da *Kalanchoe* é maior que a concentração no chá preto, que foi de $0,4 \pm 0,2$ mg/kg (Ghuniem *et al.*, 2019).

A concentração de Se no chá de *Kalanchoe* ($7,012 \pm 0,407$ mg/L) e no suco ($0,455 \pm 0,003$ mg/L) (Tabela 5) é menor que as encontradas para a seiva do xilema do tronco de baru ($8,30 \pm 0,40$ mg/L). Os valores estipulados pelo Conama de Se em água doce e água potável pela União Europeia são iguais, ou seja, 0,01 mg/L, a partir de comparações, constata-se que todos os valores de concentrações de Se no chá e suco da *Kalanchoe* estão acima dos valores estabelecidos pelos dois órgãos regulamentadores. Por outro lado, a concentração de Se nas folhas ($6,46 \pm 1,50$ mg/kg) da *Kalanchoe* são maiores que aqueles obtidos em estudos realizados na Argentina para plantas medicinais da espécie *Melissa officinalis* (0,49 mg/kg) e *Nepeta cataria* (0,32 mg/kg) (Petenatti *et al.*, 2011).

A concentração de V no chá de *Kalanchoe* ($11,97 \pm 0,401$ mg/L) e suco ($0,844 \pm 0,005$ mg/L) são maiores do que as quantificadas nas amostras líquidas da planta medicinal *Hypericum perforatum* (popularmente conhecida no Brasil como Erva-de-São-João), cujo maior valor foi de 0,01042 mg/L (Gomez *et al.*, 2007). Os valores de V no chá e suco da *Kalanchoe* estão acima do limite imposto pelo Conama para água doce (0,1 mg/L), lei europeia e italiana para água potável (0,140 mg/L) (Russo *et al.*, 2014). Em relação a concentração de V nas folhas ($12,21 \pm 0,186$ mg/kg), este possui concentração maior que outras plantas medicinais estudadas na Alemanha, como a *Agrimonia eupatoria* (0,099 mg/kg), *Equisetum arvense* (0,031 mg/kg), *Hypericum perforatum* (0,092 mg/kg) (Antal *et al.*, 2009).

No chá da *Kalanchoe*, em relação ao último elemento da Tabela 5, constatou-se que a concentração de Zn ($69,11 \pm 6,57$ mg/L) e suco ($5,97 \pm 0,062$ mg/L) (Tabela 4) são maiores do que as encontradas para outras plantas medicinais, como o Ginkgo ($51,2 \pm 0,99$ mg/) conhecida pelos nomes populares nogueira-do-Japão, árvore-avenca (Malik *et al.*, 2013). Os valores de Zn no suco e chá da *Kalanchoe* estão acima do valor estipulado para este elemento em água doce estabelecido pelo Conama (0,18 mg/L). Da mesma forma, a concentração de Zn nas folhas da *Kalanchoe* ($98,95 \pm 33,19$ mg/kgmg/L), é maior do que as folhas do Jatobá (9,75 mg/kg) (Rocha *et al.*, 2019) e folhas da Ginkgo ($8,93 \pm 0,21$ mg/kg) (Malik *et al.*, 2013).

5.2 RESULTADOS DOS CÁLCULOS DE ESTIMATIVA DE INGESTÃO DIÁRIA

Utilizando a Eq.1 foi obtido nesta seção uma estimativa de ingestão diária de elementos presentes nos chás, sucos e folhas, os resultados obtidos serão comparados com os valores de nível de risco mínimo (mg/kg/dia). Vamos assumir que uma pessoa ingere uma quantidade de um litro de chá ou um litro de suco da *Kalanchoe* (Tabela 5). Por outro lado, para ingestão da planta na forma de cápsulas (crua) será considerado uma quantidade ingerida de 350 mg. Os resultados serão comparados do com o nível mínimo de risco, ou em inglês minimal risk levels (MRL). O MRL é uma estimativa da exposição humana diária a uma substância perigosa que provavelmente não apresenta risco apreciável de efeitos adversos à saúde não cancerosos durante uma duração especificada de exposição (Tabela 5). Vale destacar que quanto a duração o MRL, considera: Agudo = 1 a 14 dias, Intermediário = 15 a 364 dias e crônico = 1 ano ou mais (ATSDR, 2022). Até a presente data, não existem níveis mínimos de risco para a ingestão diária de elementos como o K, Fe, Mg, Mn, Ni e Pb. Neste caso, na ausência de valores de mínimos de risco para alguns elementos químicos, adotaremos para comparação dos resultados na Tabela 6, os valores de nível superior de ingestão tolerável (UL) ou publicados na literatura pela Autoridade Europeia de Segurança Alimentar (em inglês: European Food Safety Authority/EFSA). Assim, os resultados na Tabela 5 também foram comparados com o valor de UL que é o nível mais alto de ingestão diária de nutrientes que provavelmente não representará risco de efeitos adversos à saúde para quase todos os indivíduos da população em geral (Oria *et al.*, 2019).

Conforme podemos observar na Tabela 6, a ingestão diária (EDI) de Al no chá, suco e folhas são menores que os valores intermediário e crônico 1,0 mg/kg/dia. Ou seja, não existe riscos devido a ingestão em relação a ingestão deste elemento na planta. Não existem valores de UL para Al estabelecidos pela DRI. Porém, a exposição dietética total ao alumínio de várias fontes foi estimada a partir de estudos de dieta duplicados realizadas em países como a Holanda, Hungria, Alemanha, Suécia e Itália, e dieta total no Reino Unido, Finlândia e França. A exposição alimentar média de água e alimentos em adultos expostos não ocupacional mostrou grandes variações entre os diferentes países e, dentro de um país, entre diferentes pesquisas. Ou seja, os resultados variaram de 1,6 a 13 mg de alumínio por dia, correspondendo a 0,2 a 1,5 mg/kg de peso corporal (pc) por semana em um adulto de 60 kg. As crianças geralmente têm maior ingestão de alimentos do que os adultos quando expressos com base no peso corporal e, portanto, representam o grupo com maior potencial de exposição ao alumínio por kg de peso

corporal (EFSA, 2008). As ações tóxicas deste elemento (Igbokwe *et al.*, 2019) assim como condições patológicas (Inan-Eroglu; Ayaz, 2018) foram descritas na revisão deste trabalho, portanto, a quantificação deste elemento nesta espécie de planta medicinal nos fornecem informações úteis para estimarmos os possíveis riscos a saúde.

Não existem valores de nível mínimo de risco e UL para K. Segundo conclusões do comitê da DRI/ULs que estabelece os valores de UL, não existem evidências suficientes de risco de toxicidade de K dentro da população aparentemente saudável para estabelecer um nível de ingestão superior tolerável de potássio (UL) (Oria *et al.*, 2019). Entretanto, segundo um estudo, a ingestão de longo prazo de cerca de 3,000 mg de potássio/dia como suplementos de cloreto de potássio, além da ingestão de alimentos, demonstrou não ter efeitos adversos em adultos saudáveis (Cappuccio *et al.*, 2016). Por outro lado, alguns estudos de caso relataram que potássio suplementar em doses de 5,000-7,000 mg (128-179 mmol)/dia pode causar efeitos adversos na função cardíaca em adultos aparentemente saudáveis. Sintomas gastrointestinais foram observados em indivíduos saudáveis tomando algumas formas de suplementos de potássio (mais na formulação do que na dose (EFSA, 2005).

Por outro lado, a ingestão diária (EDI/mg/kg/dia) de As no chá, suco e folha da planta *Kalanchoe* são maiores que níveis mínimos de risco agudo (0,005 mg/kg/dia) e crônico (0,0003 mg/kg/dia). Não existe valores de UL para As. Entretanto, neste caso, provavelmente poderá existir um risco de efeitos adversos à saúde, uma vez que quaisquer compostos inorgânicos ou orgânicos de arsênico são tóxicos. O efeito carcinogênico envolvendo o arsênio é contraditório, conforme publicado pela Conselho Nacional de Pesquisa (EUA) (US, 1999), estudos de longo prazo sobre a carcinogenicidade do arsênio em animais de laboratório produziram resultados negativos. Porém, a partir de 2002 (Hughes, 2002), os efeitos cancerígenos do arsênio incluem alteração do reparo do DNA, estresse oxidativo metilado do DNA e genotoxicidade. Por outro lado, foi reconhecida a necessidade de limites regulatórios de As em alimentos (Cubadda *et al.*, 2017).

De acordo com a Tabela 6, a EDI de Bário no chá da planta é maior que o nível mínimo de risco intermediário e crônico (0,2 mg/kg/dia). Porém, o valor de EDI para Ba no suco e folha das plantas são inferiores a tais valores de níveis mínimos de crônicos e intermediários. Conforme DRI, não existem valores de Ba e níveis de ingestão superiores toleráveis (ULs). Conforme averiguamos em nosso levantamento bibliográficos, os efeitos do bário na saúde foram estudados com mais frequência em animais experimentais do que em humanos. Entretanto, o bário é um metal altamente tóxico após exposição aguda e crônica (Bhoelan *et al.*,

2014). Segundo relatos clínicos, um homem foi hospitalizado seis horas após ingerir deliberadamente 10 g de carbonato de bário com intenção suicida (Mcneill; Isoardi, 2019). Além disso, existem os casos relacionados a intoxicação por bário devido à contaminação de alimentos (Su *et al.*, 2020). As informações sobre a toxicidade oral do bário em humanos após exposição oral de duração intermediária são limitadas a um estudo experimental no qual homens foram expostos a 0,1 ou 0,2 mg de bário/kg/dia como bário cloreto na água potável durante 4 semanas (Wones *et al.* 1990). Sem alterações significativas na pressão arterial ou as leituras de ECG, relativas às medidas iniciais da linha de base, foram encontradas (ATSDR, 2007). A Agência de Proteção Ambiental (EPA) determinou que o bário provavelmente não é carcinogênico para humanos após a ingestão e que não há informações suficientes para determinar se ele será carcinogênico para humanos após exposição por inalação (ATSDR, 2007). Basta lembrar que os LMRs são baseados em efeitos não cancerosos para a saúde apenas e não consideram efeitos cancerígenos.

Conforme a Tabela 6, constata-se que a EDI de Co no chá da planta é maior que o nível mínimo de risco intermediário que é de 0,01 mg/kg/dia. Por outro lado, o EDI para este elemento envolvendo o suco e folha da *Kalanchoe* são menores que o nível mínimo intermediário. Não existem valores de UL para o elemento químico Co. O Grupo de Especialistas do Reino Unido em Vitaminas e Minerais concluiu que é improvável que a ingestão de suplementos contendo cobalto (Co) de até 1,4 mg Co/d produza efeitos adversos à saúde humana. Entretanto, isso não significa que a ingestão desta planta contendo Co não possa causar toxicidade quando ingeridas em grandes quantidades ou a longo prazo. A cinética de Co no sangue e uma avaliação toxicológica de parâmetros hematológicos e bioquímicos foram avaliados após a suplementação dietética de Co em 5 voluntários do sexo masculino e 5 do sexo feminino que ingeriram aproximadamente 1000 µg Co/d (10-19 µg Co/kg-d) como cobalto (II) cloreto por um período de 31 dias. A ingestão do suplemento não foi associada a eventos adversos evidentes significativos, alterações na química clínica, incluindo contagens sanguíneas e indicadores das funções da tireoide, cardíaca, hepática ou renal, ou sensibilização a metais. Houve um aumento não clinicamente significativo (<5%) nas contagens de hemoglobina, hematócrito e glóbulos vermelhos (RBC) em homens, mas não em mulheres, 1 semana após o término da dose. As concentrações médias de Co no sangue total/soro após 31 dias de dosagem foram aproximadamente duas vezes maiores em mulheres (33/53 µg/L) do que em homens (16/21 µg/L). Em geral, as concentrações de estado de equilíbrio de Co foram alcançadas no sangue total e/ou glóbulos vermelhos (RBC) dentro de 14-24 dias. Padrões

temporais de sangue total e concentrações de Co sérico indicaram sequestro de metal em RBC acompanhado por depuração de sangue total mais lenta em comparação com soro. Os dados também indicaram que as concentrações máximas de Co no sangue total de até 91,4 µg/L não foram associadas a alterações clinicamente significativas na química clínica. Além disso, as concentrações sanguíneas de Co e a captação sistêmica via ingestão foram geralmente maiores em mulheres (Finley *et al.*, 2013). Segundo estudo publicado em 2017, em humanos, este elemento é um constituinte metálico da vitamina B12, entretanto, a exposição excessiva induz efeitos adversos à saúde (Leyssens *et al.*, 2017). A exposição ao cobalto pode causar câncer. Os trabalhadores podem ser prejudicados pela exposição a cobalto e produtos contendo cobalto. O nível de dano depende da dose, duração e trabalho que está sendo feito. O cobalto não radioativo não foi encontrado para causar câncer em humanos ou animais após exposição em alimentos ou água. O câncer foi demonstrado, no entanto, em animais que respiraram cobalto ou quando o cobalto foi colocado diretamente no músculo ou sob a pele. Com base nos dados de animais de laboratório, a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) determinou que os compostos de cobalto e cobalto são possivelmente cancerígenos para humanos (ATSDR, 2004).

A ingestão diária de Cu provenientes do Chá e suco da planta são maiores que o valor de nível mínimo de risco intermediário (0,01 mg/kg/dia) e UL (0,01 mg/kg). Porém, o EDI para Cu na folha da *Kalanchoe* é menor o nível mínimo de risco intermediário e valor estipulado para este elemento pela UL (0,01 mg/dia). Altas concentração da ingestão de Al pode por causar danos à saúde. Uma pessoa pode desenvolver toxicidade de cobre se comer alimentos servidos ou preparados com panelas, pratos ou utensílios de cobre corroídos (Committee on Copper in Drinking Water National Research Council, 2000). Pacientes com um modo intravascular de toxicidade de cobre (ou seja, infusão de fluido de hemodiálise contaminado) podem apresentar sinais/sintomas de hemólise intravascular, e indivíduos com deficiência de glicose-6-fosfato correm maior risco de efeitos adversos hematológicos do cobre. Sintomas neurológicos como depressão, fadiga, irritabilidade, excitação e dificuldade de concentração também são relatados. Nas formas mais graves, a toxicidade do cobre causa rabdomiólise, insuficiência cardíaca e renal, metemoglobinemia, hemólise intravascular, necrose hepática, encefalopatia e, por fim, morte (HARRIS, 2000). A USEPA não classifica o cobre como cancerígeno humano porque há não existem estudos adequados de câncer em humanos ou animais (ATSDR, 2004).

Todos os cálculos de ingestão diária para P no suco, folhas e chá da *Kalanchoe* são maiores que o nível de risco mínimo intermediário (0.0002 mg/kg/dia). Por outro lado, estes

valores são inferiores ao estipulado pela UI que é de 4000 mg/dia. A intoxicação aguda por fósforo é uma síndrome familiar há muitos anos. Estudo de décadas passadas confirmaram que a ingestão de apenas 15 mg de fósforo amarelo elementar pode causar sintomas e 60 mg pode ser fatal (Diaz-Rivera,1950). Em um estudo a taxa de mortalidade foi registrada como 50% 3 e, em outro estudo, 48% daqueles ingeriu grandes doses (Rubitsky *et al.*, 1949). Entretanto, atualmente, este elemento químico ainda é responsável por mortes entre crianças e adultos. A intoxicação acidental por fósforo amarelo é frequentemente relatada em crianças, enquanto o consumo suicida não é incomum entre os adultos.

De acordo com um caso clínico, uma paciente de 30 anos que ingeriu pasta Ratol contendo fósforo amarelo na tentativa de suicídio. Suas principais queixas iniciais foram náuseas, vômitos e movimentos durante a hospitalização, seguidos por uma fase assintomática com sinais vitais estáveis no 2º dia, e tratada de forma conservadora. Ela teve alta contra a orientação médica. Posteriormente, foi readmitida no mesmo hospital, após dois dias, com queixa de fraqueza generalizada, dores no corpo, sonolência, inapetência e dificuldades respiratórias. Ela desenvolveu complicações graves devido à intoxicação e foi a óbito. Segundo o exame histopatológico e toxicológico, a causa da morte foi encefalopatia hepática e síndrome de disfunção multiorgânica causada pela intoxicação por fósforo amarelo (Soni *et al.*,2020).

A Dose de Referência (RfD, veja Tabela 3) para fósforo branco é de 0,00002 miligramas por quilograma de peso corporal por dia (mg/kg/d) com base nos efeitos reprodutivos (mortalidade no parto e queda de cabelo dos membros anteriores em ratos). O RfD é uma estimativa na qual está inclusa incertezas de uma ordem de magnitude de uma exposição oral diária ao ser humano e população (ou seja, inclui subgrupos sensíveis) que provavelmente não apresenta risco apreciável de efeitos não cancerígenos durante toda a vida. Não é um estimador direto de risco, mas sim um ponto de referência para medir os efeitos potenciais. Em exposições cada vez maiores do que o RfD, o potencial para efeitos adversos à saúde aumenta. A exposição ao longo da vida acima do RfD não implica que um efeito adverso à saúde necessariamente ocorrer (USEPA, 1999). Porém, os americanos adultos normalmente consomem em média 1.400 mg, ou mais, de fósforo (P) diariamente nas refeições, o que quase dobra a dose diária recomendada. Após uma refeição, o fósforo é rapidamente absorvido com alta eficiência e os mecanismos hormonais agem rapidamente para manter a concentração sérica de fosfato inorgânico (Pi) dentro de limites bastante estreitos (Anderson *et al.*, 2013). Ambos os níveis dietéticos e séricos de fosfato inorgânico (Pi) têm sido associados ao desenvolvimento de câncer em estudos experimentais envolvendo população, através da investigação da relação

entre o Pi sérico e o risco de câncer em humano (Wulaningsih *et al.*, 2013).

Ingestão diária de elementos como o Se no chá e suco da planta *Kalanchoe* são maiores que o nível mínimo de risco crônico (0.005 mg/kg/dia), mas para a ingestão das folhas é menor, conforme Tabela 6. De acordo a literatura, a toxicidade do selênio pode ocorrer com a ingestão aguda ou crônica de excesso de selênio. Os sintomas de toxicidade do selênio incluem náusea; vômito; descoloração, fragilidade e perda das unhas; perda de cabelo; fadiga; irritabilidade; e mau hálito (ATSDR, 2003; Fan *et al.*, 1990; Yang *et al.*, 1983). Ao contrário de outros elementos químicos que pode ocasionar uma possibilidade de câncer, o selênio devido aos seus efeitos no reparo do DNA, apoptose e nos sistemas endócrino e imunológico, bem como outros mecanismos, incluindo suas propriedades antioxidantes, pode desempenhar um papel na prevenção do câncer (Combs, 1998; Allen *et al.*, 2008; Rayman, 2012).

Apesar de não existem valores de nível de risco mínimo para Fe (Tabela 6), observamos que a estimativa de ingestão diária (EDI) de Fe provenientes da ingestão do chá, suco e folhas da *Kalanchoe* são menores que o valor de UL para Fe (45 mg/dia). Cabe ressaltar que a ingestão de menos de 20 mg/kg de ferro elementar não é tóxica. A ingestão de 20 mg/kg a 60 mg/kg resulta em sintomas moderados. A ingestão de mais de 60 mg/kg pode resultar em toxicidade grave e levar a morbidade e mortalidade graves (Madiwale; Liebelt, 2006).

A intoxicação por ferro é uma das ingestões tóxicas mais comuns e uma das mais mortais entre as crianças (Yuen; Becker, 2021). A falha no diagnóstico e tratamento da intoxicação por ferro pode ter consequências graves, incluindo falência de múltiplos órgãos e morte. O ferro ingerido pode causar lesão cáustica direta na mucosa gastrointestinal, resultando em náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia, além disso, a perda significativa de líquido e sangue pode levar à hipovolemia (Baranwal; Singhi, 2003). Descobertas de diferentes estudos sugeriram que a ingestão excessiva de ferro/ferro heme é um fator de risco para cânceres como câncer de mama e câncer de pâncreas; no entanto, a ingestão total de ferro ou a ingestão de ferro não-heme pode ter um efeito protetor nos cânceres colorretais e esofágicos (Jung *et al.*, 2019; Manz *et al.*, 2016; Chang *et al.*, 2019)

Os valores de EDI de Mg e Mn provenientes do chá, sucos e ingestão de folhas são inferiores aos valores de UL para Mg (350 mg/dia) e Mn (11 mg/dia). Não existem níveis mínimos de riscos para Mn e Mg. De acordo com resultados, o magnésio nas plantas não representa um risco para a saúde em indivíduos saudáveis. Entretanto, doses muito grandes de laxantes e antiácidos contendo magnésio (geralmente fornecendo mais de 5.000 mg/dia de magnésio) foram associadas à toxicidade do magnésio (Musso, 2009). Por outro lado, outros

estudos envolvendo a ingestão de 100 mg/dia de magnésio constataram que este elemento pode reduzir o risco de acidente vascular cerebral (Larsson *et al.*, 2012). Em relação ao câncer, a ingestão do magnésio tem sido associada à incidência de alguns tipos de câncer (Huang *et al.*, 2019; Lin *et al.*, 2020). Quanto ao manganês, este elemento é essencial para a saúde humana, entretanto, existem relatos associados a exposição nutrição e principalmente a inalação em ambientes ocupacionais que afirmam que em exposições as altas concentrações são tóxicos (Evans; Masullo, 2021; Keen *et al.*, 2013). A ingestão diária média para muitas dietas ocidentais está entre 2,3 e 8,8 mg (USEPA, 1995), mas isso pode ser muito maior. O consumo de alimentos ou água contaminados com altos níveis de Mn tem consequências tóxicas, entretanto, os sintomas de toxicidade deste elemento podem aparecer lentamente ao longo meses e anos resultando em um distúrbio neurológico permanente conhecido como manganismo (Gielen; Tiekink *et al.*, 2005). A evidência disponível é inadequada para determinar se o manganês é ou não cancerígeno; alguns relatórios sugerem que pode até ser protetor contra o câncer. Ao longo dos anos, a Agência de Proteção Ambiental dos EUA concluiu que o manganês não é classificável quanto à carcinogenicidade humana (ATSDR, 2012),

Ingestão diária (EDI) de V no chá, suco da planta *Kalanchoe* é maior que o valor de nível mínimo de risco Intermediário 0,01 mg/kg/dia. Entretanto, tais valores de EDI para V são menores que o valor de UL (0,4 mg/dia). Valores acima da ingestão tolerável indicam que pode existir possíveis riscos de efeitos adversos à saúde em humanos devido a ingestão desta planta. Em concentrações comuns, o vanádio não é tóxico. A principal fonte de efeitos potencialmente tóxicos causados pelo vanádio é a exposição a altas cargas de óxidos de vanádio no ar respirável das empresas industriais de processamento de vanádio. O vanádio pode entrar no corpo através dos pulmões ou, mais comumente, do estômago, entretanto, parte é excretado pela urina e fezes (Rehder, 2016). Nas últimas décadas, vários compostos de vanádio mostraram potencial no tratamento do câncer (Hu 2020; Das *et al.*, 2020). Existem também vários grupos de organismos que acumulam vanádio, empregando-o em seus processos biológicos (Pessoa *et al.*, 2015). Sendo o vanádio um elemento biologicamente relevante, não é surpreendente que muitos medicamentos terapêuticos à base de vanádio tenham sido propostos para o tratamento de vários tipos de doenças.

O EDI para Zn é maior que o nível mínimo de risco intermediário e crônico (0,3 mg/kg/dia) (Tabela 6). Os valores de EDI de V e Zn nas folhas são menores que o valor de nível mínimo de risco. Entretanto, vale ressaltar que todo o valor de EDI para V e Zn são inferiores àqueles estipulados pela ULs (40 mg/dia). Comparado a vários outros íons metálicos com

propriedades químicas semelhantes, o zinco é relativamente inofensivo. Apenas a exposição a altas doses tem efeitos tóxicos, tornando a intoxicação aguda por zinco um evento raro. Além da intoxicação aguda, a suplementação de zinco em altas doses a longo prazo interfere na absorção de cobre (Plum *et al.*, 2010). A suplementação fisiológica de Zn no envelhecimento e em doenças degenerativas relacionadas à idade corrige defeitos imunológicos, reduz a recaída de infecções e previne o envelhecimento. O zinco não é armazenado no corpo e a ingestão excessiva resulta em absorção reduzida e excreção aumentada. No entanto, há casos de intoxicação aguda e crônica por Zn. Existem relatos de sintomas neurológicos após intoxicação por zinco na década de 70, por exemplo, de um menino que apresentou letargia e déficits neurológicos focais três dias após ter ingerido 12 g de zinco metálico (Murphy, 1970). Evidências indicaram recentemente que existe uma associação entre deficiência de zinco e câncer. Numerosos estudos epidemiológicos indicam que a deficiência de zinco contribui para o aumento do risco de câncer. Tem sido relatado que a deficiência de zinco está correlacionada com o aumento do tamanho do tumor, estágio do tumor e aumento de hospitalizações não planejadas em pacientes com câncer de cabeça e pescoço (Prasad *et al.*, 1998). Uma série de estudos in vivo foi conduzida por Fong e seus colaboradores mostrou que a deficiência de zinco na dieta (ZD) aumenta a incidência de câncer de esôfago induzido por N-nitrosometilbenzilamina (NMBA) (Taccioli *et al.*, 2012; Fong *et al.* 2020; Ho, 2004). A alta ingestão de zinco na dieta também pode diminuir o risco de câncer de cólon em um estudo de coorte prospectivo (Lee DH, 2004).

Tabela 6. Ingestão diária (EDI/mg/kg/dia) do chá, suco e folha da planta *Kalanchoe*

Elementos	Chá da folha <i>Kalanchoe</i> (mg/kg/dia)	Suco da <i>Kalanchoe</i> (mg/kg/dia)	Folhas da <i>Kalanchoe</i> (mg/Kg/dia)	Níveis mínimos de risco (mg/kg/dia)	Níveis de ingestão superiores toleráveis (Uls) (mg/dia) Idade 51-70 anos
Al	$0,292 \pm 6,71 \times 10^{-3}$	$0,060 \pm 1,71 \times 10^{-3}$	$5,48 \times 10^{-4} \pm 3,78 \times 10^{-5}$	Intermediário e crônico: 1,0	-
As	$0,093 \pm 6,0 \times 10^{-3}$	$6,32 \times 10^{-3} \pm 8,85 \times 10^{-5}$	$2,99 \times 10^{-5} \pm 8,2 \times 10^{-6}$	Agudo: 0,005 Crônico: 0,0003	ND
Ba	$1,0 \pm 0,059$	$0,06 \pm 8,57 \times 10^{-4}$	$5,49 \times 10^{-4} \pm 1,05 \times 10^{-5}$	Intermediário e crônico: 0,2	-
Co	$0,0122 \pm 5,28 \times 10^{-4}$	$7,5 \times 10^{-4} \pm 1,42 \times 10^{-5}$	$4,455 \times 10^{-6} \pm 7,95 \times 10^{-7}$	Intermediário: 0,01	-
Cu	$0,0159 \pm 7,57 \times 10^{-4}$	$0,020 \pm 1,54 \times 10^{-3}$	$4,412 \times 10^{-5} \pm 1,05 \times 10^{-5}$	Intermediário e Agudo: 0,01	0,01
Fe	$0,052 \pm 0,012$	$0,051 \pm 8,0 \times 10^{-4}$	$4,52 \times 10^{-4} \pm 8,2 \times 10^{-6}$	-	45
Mg	$55,644 \pm 1,43$	$3,126 \pm 0,058$	$0,0183 \pm 1,60 \times 10^{-4}$	-	350
Mn	$0,412 \pm 0,030$	$0,026 \pm 2,28 \times 10^{-4}$	$1,852 \times 10^{-4} \pm 4,58 \times 10^{-6}$	-	11
Mo	$0,023 \pm 2,244 \times 10^{-4}$	$1,81 \times 10^{-3} \pm 1,85 \times 10^{-5}$	$1,068 \times 10^{-5} \pm 3,18 \times 10^{-6}$	Intermediário: 0,06	0,002
Na	$1,899 \pm 0,020$	$0,0103 \pm 8,71 \times 10^{-4}$	$6,737 \times 10^{-4} \pm 1,41 \times 10^{-5}$	Crônico: 0,05	ND
Ni	$0,0135 \pm 6,14 \times 10^{-4}$	$1,39 \times 10^{-3} \pm 3,28 \times 10^{-5}$	$5,47 \times 10^{-6} \pm 9,7 \times 10^{-7}$	-	1,0
P	$82,76 \pm 10,867$	$9,486 \pm 0,137$	$0,0540 \pm 9,86 \times 10^{-4}$	Intermediário: 0,0002	4000
Pb	$0,054 \pm 2,55 \times 10^{-3}$	$4,21 \times 10^{-3} \pm 6,42 \times 10^{-5}$	$2,05 \times 10^{-5} \pm 4,3 \times 10^{-6}$	-	-
Se	$0,100 \pm 5,81 \times 10^{-3}$	$6,5 \times 10^{-3} \pm 4,71 \times 10^{-5}$	$3,23 \times 10^{-5} \pm 7,5 \times 10^{-6}$	Crônico: 0,005	0,4
V	$0,171 \pm 5,72 \times 10^{-3}$	$0,012 \pm 7,14 \times 10^{-5}$	$6,105 \times 10^{-5} \pm 9,3 \times 10^{-7}$	Intermediário: 0,01 m	1,8
Zn	$0,987 \pm 0,093$	$0,085 \pm 8,85 \times 10^{-4}$	$4,94 \times 10^{-4} \pm 1,65 \times 10^{-4}$	Intermediário e crônico: 0,3	40

Legenda: ND = Não determinável devido à falta de dados de efeitos adversos nessa faixa etária e preocupação com a falta de capacidade de lidar com quantidades excessivas. A fonte de ingestão deve ser apenas de alimentos para evitar altos níveis de ingestão.

5.3 RESULTADOS DOS VALORES DE QUOCIENTE DE PERIGO À SAÚDE HUMANA

Conforme observamos na subseção anterior, alguns elementos apresentam valores acima dos valores mínimos permitidos (MRL) e toleráveis (UL). Assim, o risco à saúde humana devido à ingestão de plantas medicinais contaminadas com metais pesados foi analisado utilizando a estimativa do target hazard quociente (*THQ*), ou quociente de perigo alvo conforme explicito na Eq.2, que consiste na razão entre a ingestão diária (*EDI*, Eq.1) e a dose de referência (*RfD*) fundamentada pelo consumo de plantas medicinais cultivadas em solos contaminados. Os valores de Quociente de Perigo (*THQ*), para os elementos quantificados no chá, suco e folhas da *Kalanchoe* consumidas em Campo Grande/MS, Brasil são apresentados na Tabela 7. Vale ressaltar que para elementos como K e Mg não existe até a presente data valores de dose de referência, ou seja, *RfD*.

Vale a pena destacar que o quociente de risco alvo ou o quociente de perigo alvo (*THQ*) é definido como a razão de exposição ao elemento tóxico e a dose de referência, que é o nível mais alto no qual não são esperados efeitos adversos à saúde. A dose de referência é específica para o oligoelemento que está sendo avaliado. O *THQ* descreve o risco de saúde não cancerígeno representado pela exposição ao respectivo elemento tóxico. Se o *THQ* for <1 , não são esperados efeitos não cancerígenos na saúde. Se, no entanto, o *THQ* for > 1 , existe a possibilidade de efeitos adversos à saúde, ou seja, um valor de *THQ* superior a 1 não é uma probabilidade estatística de ocorrência de efeitos adversos não cancerígenos para a saúde.

No chá das folhas de *Kalanchoe laetivirens*, os valores do quociente de perigo (*THQ*) foram superiores a 1 para os elementos arsênio (As), bário (Ba), cobalto (Co), molibdênio (Mo), sódio (Na), chumbo (Pb), selênio (Se) e vanádio (V), indicando potencial risco de efeitos tóxicos não carcinogênicos. Em contrapartida, os elementos alumínio (Al), cobre (Cu), ferro (Fe), manganês (Mn) e níquel (Ni) apresentaram valores de *THQ* inferiores a 1, sugerindo menor probabilidade de efeitos adversos associados à exposição por essa via.

No suco os valores de quociente de perigo foram maiores que 1 para As, P e Pb. Por outro lado, nas folhas, ou seja, na hipótese de uma pessoa ingerir uma cápsula de 350 mg (extrato seco), verificou-se que para Fe e P, temos *THQ* >1 .

O índice de risco crônico (*HI*), como descrevemos anteriormente, é a soma de mais de um quociente de risco para múltiplos elementos tóxicos através da ingestão do chá, suco ou ingestão da planta em fórmula de cápsulas conforme descrito na metodologia. Contatamos que existem valores de *HI* >1 , o que deixa claro que poderá haver um risco de toxicidade devido a

ingestão do chá, suco e até mesmo da planta. A causa de altos valores de *HI* é devido a concentração elevada do quociente de risco para os elementos como As, Ba, Co, Na e P.

Tabela 7. Valores de Quociente de Perigo (THQ) para os elementos quantificados no chá, suco e folhas da *Kalanchoe* consumidas em Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil.

Elementos	THQ	THQ	THQ
	Chá das folhas da <i>Kalanchoe</i>	Suco da <i>Kalanchoe</i>	Folhas da <i>Kalanchoe</i>
Al	$0,071 \pm 1,65 \times 10^{-4}$	$0,0147 \pm 4,206 \times 10^{-4}$	$9,42 \times 10^{-4} \pm 6,49 \times 10^{-5}$
K	ND	ND	ND
As	$76,43 \pm 4,931$	$5,194 \pm 0,072$	$0,171 \pm 0,047$
Ba	$1,232 \pm 0,072$	$0,073 \pm 1,05 \times 10^{-3}$	$4,73 \times 10^{-3} \pm 9,06 \times 10^{-5}$
Co	$10,027 \pm 0,433$	$0,616 \pm 0,011$	$0,0255 \pm 4,56 \times 10^{-3}$
Cu	$0,098 \pm 4,66 \times 10^{-3}$	$0,123 \pm 9,49 \times 10^{-3}$	$1,89 \times 10^{-3} \pm 4,54 \times 10^{-5}$
Fe	$0,0183 \pm 4,22 \times 10^{-3}$	$0,0179 \pm 2,81 \times 10^{-4}$	$1,116 \pm 2,02 \times 10^{-5}$
Mg	ND	ND	ND
Mn	$0,725 \pm 0,052$	$0,0454 \pm 4,01 \times 10^{-4}$	$2,27 \times 10^{-3} \pm 5,63 \times 10^{-5}$
Mo	$1,13 \pm 0,0011$	$0,089 \pm 9,12 \times 10^{-4}$	$3,68 \times 10^{-3} \pm 1,09 \times 10^{-3}$
Na	$15,60 \pm 0,164$	$0,084 \pm 7,18 \times 10^{-3}$	$0,0387 \pm 8,11 \times 10^{-4}$
Ni	$0,166 \pm 7,56 \times 10^{-3}$	$0,017 \pm 4,04 \times 10^{-4}$	$4,70 \times 10^{-4} \pm 8,37 \times 10^{-5}$
P	$1020328,76 \pm 133890,41$	$116876,71 \pm 1989,04$	$4660,27 \pm 85,06$
Pb	$3,328 \pm 0,157$	$0,259 \pm 3,957 \times 10^{-3}$	$8,81 \times 10^{-3} \pm 1,85 \times 10^{-3}$
Se	$4,93 \pm 0,286$	$0,32 \pm 2,32 \times 10^{-3}$	$0,011 \pm 2,58 \times 10^{-3}$
V	$8,43 \pm 0,28$	$0,591 \pm 3,52 \times 10^{-3}$	$0,021 \pm 3,21 \times 10^{-4}$
Zn	$0,811 \pm 0,076$	$0,069 \pm 7,27 \times 10^{-4}$	$2,84 \times 10^{-3} \pm 9,53 \times 10^{-4}$
Risco crônico (<i>HI</i>)	1020451,756	116884,223	4661,678

Legenda: ND = Não determinado valores de *RfD* para K e Mg

5.4 RESULTADOS DOS CÁLCULOS DE CONTATO DÉRMICO

5.4.1 Resultados dos cálculos de Ingestão oral através do sistema digestório

Os resultados pertinentes a ingestão diária crônica (CDI, Eq.4, subseção 2.7.1) considerando a absorção dérmica (ABS) foram comparados com os valores de níveis mínimos de risco (mg/kg/dia) e níveis de ingestão superiores toleráveis (Uls) (mg/dia) para adultos com idade de 51-70 anos (Veja Tabela 9). Por outro lado, os resultados obtidos para o quociente de perigo (*HQ*, Eq.5) e índice de perigo (*HI*, E.6) são apresentados na Tabela 9.

Os valores obtidos Tabela 8 para ingestão diária crônica (CDI, mg/kg/dia) para Al, As, Ba, Co, Cu, Fe, Mn, Mg, Mo, Na, Ni, Pb, Se, V e Zn são inferiores àqueles obtidos para a Ingestão diária (EDI, mg/kg/dia) na Tabela 6. Além disso, os valores obtidos para CDI (Tabela 8) quando comparados com os valores dos níveis mínimos de risco e níveis de ingestão superiores toleráveis (Uls) são menores. No entanto, o elemento P ($0,020 \pm 2,67 \times 10^{-3}$ mg/kg-dia) possui concentração maior que o nível mínimo de risco (Intermediário: 0.0002 mg/kg-dia).

Diferente das vias de exposição, a exposição dérmica é uma importante rota de

exposição quando consideramos a exposição direta de produtos ao consumidor. No monitoramento, a avaliação da exposição dérmica é um processo de duas etapas que considera o contato entre o contaminante e o receptor, bem como a absorção do contaminante no corpo através da pele. A quantidade de contaminante absorvida representa o que está disponível para interação com tecidos ou órgãos alvo.

A magnitude da exposição é uma função da concentração de contaminante específica do meio, período de exposição (por exemplo, aguda, crônica) e outros fatores que afetam a exposição dérmica, como a área da superfície da pele. Existem algumas maneiras diferentes de caracterizar a exposição e a dose dérmica (USEPA, 1992):

- A dose potencial é a quantidade de contaminante aplicada à pele, nem toda realmente absorvida. Neste caso, em nosso trabalho o mesmo apresenta tal limitação;
- A dose aplicada é a quantidade de contaminante na barreira de absorção (por exemplo, pele) que pode ser absorvida pelo organismo. No caso dos elementos quantificados no suco, chá e ingestão da planta através de cápsulas;
- A dose interna é a quantidade de contaminante absorvida e disponível para interação com receptores biológicos (por exemplo, órgãos, tecidos);
- Dose biologicamente eficaz é a quantidade de contaminante que interage com o tecido ou órgão alvo interno.

Nos casos citados acima, observamos a complexidade de envolver estudos considerando a absorção dérmica. Ou seja, para cada uma das hipóteses apresentadas, existem limitações. No acesso a exposição inalatória e oral, condições externas (ingestão: nariz e boca) são claramente distinguíveis das condições internas (absorção: pulmão, trato gastrointestinal). Entretanto, no caso da exposição dérmica, a pele é uma condição externa assim como uma condição interna, o que a torna difícil estimar quantidades de exposição quando comparadas as rotas de exposições inalatórias e orais. Porém, os resultados aqui obtidos a partir das Equações 1-3 para o cálculo de EDI, e aquelas envolvendo as Equações 4-6 para os cálculos de CDI contendo absorção dérmica evidenciam que todas as formas de ingestões (dérmica, oral e inalatória) devem ser consideradas nos estudos. De fato, desde o estudo realizado por Khalili *et al.*, (2019), no qual avaliou somente o risco para a saúde da exposição dérmica a metais pesados provenientes do conteúdo de corantes capilares químicos, muitos trabalhos tem considerado os vários tipos de exposições como somatórios quando realização a avaliação de perigo, ou seja, no trabalho de Zheng *et al.*, (2010), o mesmo realizou a avaliação de risco à saúde da exposição

de metais pesados à poeira da rua no distrito de fundição de zinco, nordeste da China, considerando todos os fatores de exposição como ingestão, inalação, dérmica e principalmente o vapor. Mohammadi *et al.*, (2019) em seu estudo realizado no Iran, avaliou o risco de saúde cancerígeno e não cancerígeno de metais pesados na água potável de Khorramabad, neste caso, o autor estimou a contaminação por metais pesados e potenciais riscos cancerígenos e não cancerígenos para a saúde causados pela ingestão e absorção dérmica de metais pesados na água da rede de distribuição da cidade de Khorramabad, Quocientes de Perigo (HQ), Índice de Perigo (HI) e o Incremental Risco de câncer ao longo da vida (ILCR) foram usados.

Um trabalho mais completo também foi realizado por Wang *et al.*, (2019), que avaliou o potencial risco ecológico e avaliação de risco à saúde de Metais Pesados e Metaloides no Solo ao redor áreas de Mineração de Xunyang. Devemos destacar que os autores consideraram como contato solo-derme, porém, usar a concentração de metais pesados e metaloides do solo superficial para calcular o risco para a saúde pode resultar em um aumento da ingestão crônica diária, o que pode levar a uma superestimação do índice de risco à saúde. Assim, as concentrações biodisponíveis de metais foram adotadas para estimar a avaliação de risco à saúde de acordo com Yuswir *et al.*(2015).

De acordo com a Tabela 10, com exceção do elemento P que no Chá folha e Suco *Kalanchoe* forneceu $HQ > 1$, acarretando em $HI > 1$, os outros valores de Quociente de Perigo (HQ) e e índice de perigo (HI), devido a ingestão diária crônica considerando a ingestão oral através do sistema digestório para os elementos quantificados no chá, suco e folhas da *Kalanchoe* consumidas em Campo Grande/MS, Brasil possuem valores $HI < 1$, portanto, não há efeitos não carcinogênicos devido a exposição, ou podemos assumir um perigo negligenciável.

Tabela 8. Ingestão diária crônica (CDI/mg/kg/dia) do chá, suco e folha da planta *Kalanchoe* considerando a absorção dérmica (ABS)

Elementos	Chá folha <i>Kalanchoe</i> (mg/kg-dia)	Folhas da <i>Kalanchoe</i> (mg/kg-dia)	Suco da <i>Kalanchoe</i> (mg/kg-dia)	Níveis mínimos de risco (mg/kg/dia)	Níveis de ingestão superiores toleráveis (Uls) (mg/dia) Idade 51-70 anos
Al	$7,21 \times 10^{-5} \pm 1,65 \times 10^{-6}$	$1,35 \times 10^{-7} \pm 9,32 \times 10^{-9}$	$1,48 \times 10^{-2} \pm 4,22 \times 10^{-7}$	Intermediário e crônico: 1,0	-
K	$0,0542 \pm 4,363 \times 10^{-4}$	$1,51 \times 10^{-5} \pm 2,96 \times 10^{-7}$	$3,32 \times 10^{-3} \pm 9,42 \times 10^{-5}$	-	ND
As	$8,06 \times 10^{-11} \pm 5,17 \times 10^{-12}$	$7,37 \times 10^{-9} \pm 2,20 \times 10^{-9}$	$5,49 \times 10^{-12} \pm 7,67 \times 10^{-14}$	Agudo: 0.005 Crônico: 0.0003	ND
Ba	$2,47 \times 10^{-4} \pm 1,47 \times 10^{-5}$	$1,35 \times 10^{-7} \pm 2,58 \times 10^{-9}$	$8,10 \times 10^{-7} \pm 2,11 \times 10^{-7}$	Intermediário e crônico: 0.2	-
Co	$1,05 \times 10^{-5} \pm 4,57 \times 10^{-13}$	$1,09 \times 10^{-9} \pm 1,96 \times 10^{-10}$	$1,84 \times 10^{-7} \pm 3,522 \times 10^{-9}$	Intermediário: 0.01	-
Cu	$3,92 \times 10^{-6} \pm 1,86 \times 10^{-7}$	$1,08 \times 10^{-8} \pm 2,60 \times 10^{-10}$	$5,0 \times 10^{-6} \pm 3,80 \times 10^{-8}$	Intermediário e Agudo: 0.01	0,01
Fe	$1,296 \times 10^{-5} \pm 1,71 \times 10^{-6}$	$1,11 \times 10^{-7} \pm 2,02 \times 10^{-9}$	$1,27 \times 10^{-5} \pm 1,97 \times 10^{-7}$	-	45
Mg	$0,013 \pm 3,54 \times 10^{-4}$	$4,51 \times 10^{-6} \pm 3,96 \times 10^{-8}$	$7,70 \times 10^{-4} \pm 1,44 \times 10^{-5}$	-	350
Mn	$1,01 \times 10^{-4} \pm 7,43 \times 10^{-6}$	$4,556 \times 10^{-8} \pm 1,13 \times 10^{-9}$	$6,58 \times 10^{-6} \pm 5,63 \times 10^{-5}$	-	11
Mo	$5,91 \times 10^{-6} \pm 5,98 \times 10^{-8}$	$2,63 \times 10^{-9} \pm 7,85 \times 10^{-10}$	$4,47 \times 10^{-7} \pm 4,57 \times 10^{-9}$	Intermediário: 0.06	0,002
Na	$4,68 \times 10^{-4} \pm 5,07 \times 10^{-6}$	$1,66 \times 10^{-7} \pm 3,47 \times 10^{-9}$	$2,56 \times 10^{-6} \pm 2,14 \times 10^{-7}$	Crônico: 0.05	ND
Ni	$3,33 \times 10^{-6} \pm 1,51 \times 10^{-7}$	$1,34 \times 10^{-9} \pm 2,34 \times 10^{-10}$	$3,44 \times 10^{-7} \pm 8,10 \times 10^{-9}$	-	1,0
P	$0,020 \pm 2,67 \times 10^{-3}$	$1,33 \times 10^{-5} \pm 2,43 \times 10^{-7}$	$2,33 \times 10^{-3} \pm 3,04 \times 10^{-5}$	Intermediário: 0.0002	4000
Pb	$1,34 \times 10^{-5} \pm 6,30 \times 10^{-7}$	$5,06 \times 10^{-9} \pm 1,06 \times 10^{-9}$	$1,039 \times 10^{-6} \pm 1,58 \times 10^{-8}$	-	-
Se	$2,44 \times 10^{-5} \pm 1,43 \times 10^{-6}$	$7,96 \times 10^{-9} \pm 1,84 \times 10^{-9}$	$1,60 \times 10^{-6} \pm 1,16 \times 10^{-8}$	Crônico: 0.005	0,4
V	$4,21 \times 10^{-5} \pm 1,41 \times 10^{-6}$	$1,50 \times 10^{-8} \pm 2,28 \times 10^{-10}$	$2,97 \times 10^{-6} \pm 1,76 \times 10^{-9}$	Intermediário: 0.01 m	1,8
Zn	$2,43 \times 10^{-4} \pm 2,31 \times 10^{-5}$	$1,22 \times 10^{-7} \pm 4,09 \times 10^{-8}$	$2,10 \times 10^{-5} \pm 2,18 \times 10^{-7}$	Intermediário e crônico: 0.3	40

Tabela 9. Valores de Quociente de Perigo (HQ) e índice de perigo devido a ingestão diária crônica por ingestão oral através do sistema digestório para os elementos quantificados no chá, suco e folhas da *Kalanchoe* consumidas em Campo Grande/MS, Brasil

Elementos	$HQ = CDI/RfD$ Chá folha <i>Kalanchoe</i>	$HQ = CDI/RfD$ Folhas da <i>Kalanchoe</i>	$HQ = CDI/RfD$ Suco da <i>Kalanchoe</i>
Al	$7,21 \times 10^{-5} \pm 1,65 \times 10^{-6}$	$1,35 \times 10^{-7} \pm 9,32 \times 10^{-9}$	$1,48 \times 10^{-2} \pm 4,22 \times 10^{-7}$
K	-	-	-
As	$2,68 \times 10^{-7} \pm 1,72 \times 10^{-8}$	$2,45 \times 10^{-5} \pm 7,33 \times 10^{-6}$	$1,83 \times 10^{-8} \pm 2,55 \times 10^{-10}$
Ba	$1,23 \times 10^{-6} \pm 7,35 \times 10^{-5}$	$6,75 \times 10^{-7} \pm 1,29 \times 10^{-8}$	$4,05 \times 10^{-6} \pm 1,055 \times 10^{-6}$
Co	$0,0351 \pm 1,52 \times 10^{-9}$	$3,63 \times 10^{-7} \pm 6,53 \times 10^{-7}$	$6,13 \times 10^{-4} \pm 1,17 \times 10^{-5}$
Cu	$9,80 \times 10^{-5} \pm 4,65 \times 10^{-6}$	$2,7 \times 10^{-7} \pm 6,5 \times 10^{-9}$	$1,25 \times 10^{-4} \pm 9,5 \times 10^{-7}$
Fe	$1,85 \times 10^{-5} \pm 2,44 \times 10^{-6}$	$1,58 \times 10^{-7} \pm 2,88 \times 10^{-9}$	$1,81 \times 10^{-5} \pm 2,81 \times 10^{-7}$
Mg	-	-	-
Mn	$7,21 \times 10^{-4} \pm 5,30 \times 10^{-5}$	$3,25 \times 10^{-7} \pm 8,07 \times 10^{-9}$	$3,19 \times 10^{-6} \pm 3,26 \times 10^{-8}$
Mo	$1,182 \times 10^{-3} \pm 1,196 \times 10^{-5}$	$5,26 \times 10^{-7} \pm 1,57 \times 10^{-7}$	$8,94 \times 10^{-5} \pm 9,14 \times 10^{-7}$
Na	$0,0156 \pm 1,69 \times 10^{-4}$	$5,53 \times 10^{-6} \pm 1,15 \times 10^{-7}$	$8,53 \times 10^{-5} \pm 7,13 \times 10^{-6}$
Ni	$1,66 \times 10^{-4} \pm 7,55 \times 10^{-6}$	$6,7 \times 10^{-8} \pm 1,17 \times 10^{-8}$	$1,72 \times 10^{-5} \pm 4,05 \times 10^{-7}$
P	$1000 \pm 133,5$	$0,665 \pm 0,0121$	$116,5 \pm 1,52$
Pb	$3,35 \times 10^{-3} \pm 1,57 \times 10^{-4}$	$1,26 \times 10^{-6} \pm 2,65 \times 10^{-7}$	$2,59 \times 10^{-4} \pm 3,95 \times 10^{-6}$
Se	$4,88 \times 10^{-3} \pm 2,86 \times 10^{-4}$	$1,59 \times 10^{-6} \pm 3,68 \times 10^{-7}$	$3,20 \times 10^{-4} \pm 2,32 \times 10^{-6}$
V	$8,42 \times 10^{-3} \pm 2,82 \times 10^{-4}$	$3,0 \times 10^{-6} \pm 4,56 \times 10^{-8}$	$5,94 \times 10^{-4} \pm 3,52 \times 10^{-7}$
Zn	$8,1 \times 10^{-4} \pm 7,7 \times 10^{-5}$	$4,06 \times 10^{-7} \pm 1,36 \times 10^{-7}$	$7,0 \times 10^{-5} \pm 7,26 \times 10^{-7}$
Sem P-	$0,0704 \pm 1,12 \times 10^{-3}$	$3,88 \times 10^{-5} \pm 9,12 \times 10^{-6}$	$0,017 \pm 2,75 \times 10^{-5}$
Risco crônico (HI)*			
Risco crônico (HI)	1000,072	0,66±0,012	116,517 ± 1,52

Legenda: *HI_{dérmico} sem considerar o elemento P

5.4.2 Resultados dos cálculos de contaminação através da derme.

Em relação a segunda hipótese (EDI, Eqs.7-9, subseção 2.7.2), no qual consideramos que a planta é utilizada no tratamento de ferimentos quando macerada e que ocorra o contato dérmico com suas folhas secas, foram avaliados os níveis de exposição da pele a metais e metaloides provenientes desta planta, no qual foi obtido a Tabela 10. Consideramos como hipótese, as equações utilizadas nos estudos de corantes de cabelos (tintas capilares), no qual assumiram a existência da exposição da pele a metais pesados e a corantes capilares (Zheng *et al.*, 2010).

Podemos observar que o quociente de perigo (HQ) e índice de perigo (HI) são maiores que 1 para adultos e crianças, quando envolve a absorção do elemento P. Por outro lado, em relação aos outros elementos químicos, todos os valores de HQ e HI são menores que 1, ou seja, não existe a possibilidade efeitos carcinogênicos.

Tabela 10. Níveis de exposição da derme a metais e metaloides provenientes da planta medicinal macerada ($D_{\text{dérnico}}$), Quociente de Perigo (HQ) e índice de Perigo Crônico ($HI_{\text{dérnico}}$)

Elementos	$D_{\text{dérnico}}$ para Crianças (mg/kg-dia)	$D_{\text{dérnico}}$ para Adultos (mg/kg-dia)	Crianças (HQ)	Adultos (HQ)
Al	$1,21 \times 10^{-5} \pm 8,35 \times 10^{-7}$	$3,69 \times 10^{-5} \pm 2,55 \times 10^{-6}$	$1,21 \times 10^{-5} \pm 8,35 \times 10^{-7}$	$3,69 \times 10^{-5} \pm 2,55 \times 10^{-6}$
K	$1,35 \times 10^{-3} \pm 2,65 \times 10^{-5}$	$4,13 \times 10^{-3} \pm 8,10 \times 10^{-5}$	ND	ND
As	$6,60 \times 10^{-7} \pm 1,81 \times 10^{-7}$	$2,01 \times 10^{-6} \pm 5,53 \times 10^{-7}$	$2,23 \times 10^{-3} \pm 6,03 \times 10^{-4}$	$6,70 \times 10^{-3} \pm 1,84 \times 10^{-3}$
Ba	$1,21 \times 10^{-5} \pm 2,31 \times 10^{-7}$	$3,70 \times 10^{-5} \pm 7,08 \times 10^{-7}$	$6,05 \times 10^{-5} \pm 1,15 \times 10^{-6}$	$1,85 \times 10^{-4} \pm 3,54 \times 10^{-6}$
Co	$9,84 \times 10^{-8} \pm 1,75 \times 10^{-8}$	$3,0 \times 10^{-7} \pm 5,36 \times 10^{-8}$	$3,28 \times 10^{-4} \pm 5,83 \times 10^{-5}$	$1,0 \times 10^{-3} \pm 1,78 \times 10^{-4}$
Cu	$9,74 \times 10^{-7} \pm 2,33 \times 10^{-8}$	$2,97 \times 10^{-6} \pm 7,11 \times 10^{-8}$	$2,43 \times 10^{-5} \pm 5,28 \times 10^{-7}$	$7,25 \times 10^{-5} \pm 1,77 \times 10^{-6}$
Fe	$1,0 \times 10^{-5} \pm 1,81 \times 10^{-7}$	$3,05 \times 10^{-5} \pm 5,53 \times 10^{-7}$	$1,42 \times 10^{-5} \pm 2,58 \times 10^{-7}$	$4,35 \times 10^{-5} \pm 7,9 \times 10^{-7}$
Mg	$4,04 \times 10^{-4} \pm 3,55 \times 10^{-6}$	$1,23 \times 10^{-3} \pm 1,08 \times 10^{-5}$	ND	ND
Mn	$4,09 \times 10^{-6} \pm 1,01 \times 10^{-7}$	$1,24 \times 10^{-5} \pm 3,0 \times 10^{-7}$	$2,92 \times 10^{-5} \pm 7,21 \times 10^{-7}$	$8,85 \times 10^{-5} \pm 2,14 \times 10^{-6}$
Mo	$2,38 \times 10^{-7} \pm 7,03 \times 10^{-8}$	$7,20 \times 10^{-7} \pm 2,14 \times 10^{-7}$	$4,76 \times 10^{-5} \pm 1,40 \times 10^{-5}$	$1,44 \times 10^{-4} \pm 4,25 \times 10^{-5}$
Na	$1,14 \times 10^{-5} \pm 3,11 \times 10^{-7}$	$4,54 \times 10^{-5} \pm 9,51 \times 10^{-7}$	$3,8 \times 10^{-4} \pm 1,03 \times 10^{-5}$	$1,51 \times 10^{-3} \pm 3,17 \times 10^{-5}$
Ni	$1,20 \times 10^{-7} \pm 2,14 \times 10^{-8}$	$3,69 \times 10^{-7} \pm 6,54 \times 10^{-8}$	$6,0 \times 10^{-6} \pm 1,07 \times 10^{-6}$	$1,84 \times 10^{-5} \pm 3,27 \times 10^{-6}$
P	$1,19 \times 10^{-3} \pm 2,17 \times 10^{-5}$	$3,64 \times 10^{-3} \pm 6,65 \times 10^{-5}$	$59,5 \pm 1,08$	$182,0 \pm 3,33$
Pb	$5,54 \times 10^{-7} \pm 9,5 \times 10^{-8}$	$1,38 \times 10^{-6} \pm 2,9 \times 10^{-7}$	$1,38 \times 10^{-4} \pm 2,37 \times 10^{-5}$	$3,45 \times 10^{-4} \pm 7,25 \times 10^{-5}$
Se	$7,13 \times 10^{-7} \pm 1,65 \times 10^{-7}$	$2,17 \times 10^{-6} \pm 5,05 \times 10^{-7}$	$1,4 \times 10^{-4} \pm 3,3 \times 10^{-5}$	$4,34 \times 10^{-4} \pm 1,01 \times 10^{-4}$
V	$1,34 \times 10^{-6} \pm 2,05 \times 10^{-8}$	$4,11 \times 10^{-6} \pm 6,27 \times 10^{-8}$	$2,68 \times 10^{-4} \pm 4,1 \times 10^{-6}$	$8,22 \times 10^{-4} \pm 1,25 \times 10^{-5}$
Zn	$1,09 \times 10^{-5} \pm 3,66 \times 10^{-6}$	$3,33 \times 10^{-5} \pm 1,11 \times 10^{-5}$	$3,63 \times 10^{-5} \pm 1,22 \times 10^{-5}$	$1,11 \times 10^{-4} \pm 3,7 \times 10^{-5}$
$HQ_{\text{dérnico}}$	-	-	-	-
$HI_{\text{dérnico}}^*$	-	-	$3,71 \times 10^{-3} \pm 7,63 \times 10^{-4}$	$0,011 \pm 2,32 \times 10^{-3}$
$HI_{\text{dérnico}}$	-	-	$59,60 \pm 1,08$	$182 \pm 3,33$

Legenda: $*HI_{\text{dérnico}}$ sem considerar o elemento P

5.5 RESULTADO DA ANÁLISE CARCINOGENICA

Nesta subseção para realizarmos a análise carcinogênica foi utilizada a Eq. 10 (ingestão oral através do sistema digestório) que considerou apenas os resultados obtidos para CDI (Eq.4) para Pb e As pertencentes a Tabela 8. Assim, obteve-se a Tabela 11, na qual consiste dos resultados da análise carcinogênica devido a ingestão diária crônica do chá, suco e folha da planta *Kalanchoe* considerando a absorção dérmica (ABS).

Por outro lado, a análise carcinogênica considerando o contato dérmico (ingestão oral ou contaminação através da derme- planta considerada macerada) condizamos a Eq. 11 e os elementos Pb e As da Tabela 10 que foram obtidos a partir dos resultados $D_{dérmico}$ (Eq.7).

Conforme podemos constatar nas Tabelas 11-12, os valores aceitáveis para o risco de câncer envolvendo os elementos químicos Pb e As são menores $1,0 \times 10^{-4}$, segundo a Agência de proteção ambiental USEPA (2002), não existe risco de efeitos carcinogênicos.

Tabela 11. Análise carcinogênica devido a ingestão diária crônica do chá, suco e folha da planta *Kalanchoe* considerando a absorção dérmica (ABS)

Elementos	$CR_{intestão}$ Chá da folha da <i>Kalanchoe</i>	$CR_{intestão}$ Folha da <i>Kalanchoe</i>	$CR_{intestão}$ Suco da <i>Kalanchoe</i>
As	$1,209 \times 10^{-10} \pm 7,75 \times 10^{-12}$	$1,105 \times 10^{-8} \pm 3,3 \times 10^{-9}$	$8,23 \times 10^{-12} \pm 1,15 \times 10^{-13}$
Pb	$1,13 \times 10^{-7} \pm 5,35 \times 10^{-9}$	$4,301 \times 10^{-11} \pm 9,01 \times 10^{-12}$	$8,83 \times 10^{-9} \pm 1,34 \times 10^{-10}$

Tabela 12. Análise carcinogênica devido aos níveis de exposição da derme a metais e metaloides provenientes da planta medicinal macerada ($D_{dérmico}$)

Elementos	$CR_{dérmico}$ $D_{dérmico}$ para Crianças	$CR_{dérmico}$ $D_{dérmico}$ para Adultos
As	$9,9 \times 10^{-7} \pm 2,71 \times 10^{-7}$	$3,01 \times 10^{-6} \pm 8,29 \times 10^{-7}$
Pb	$5,54 \times 10^{-7} \pm 9,5 \times 10^{-8}$	$1,38 \times 10^{-6} \pm 2,9 \times 10^{-7}$

De acordo com a Eq. 12, se considerarmos para adultos os valores devido a exposição de As no chá da folha da planta e contato dérmico, assim como a exposição de As devido a ingestão da folha da planta e contato dérmico, e, exposição de As no suco da planta e contato dérmico, obtemos o seguinte valor: $CR = 1,209 \times 10^{-10} + 1,105 \times 10^{-8} + 8,23 \times 10^{-12} + 3,01 \times 10^{-6} = CR_{dérmico} + CR_{intestão} = 3,02 \times 10^{-6}$. Neste caso, os valores de CR considerando o elemento químico As estão acima dos valores toleráveis.

Por outro lado, considerarmos para adultos os valores devido a exposição de Pb no chá da folha da planta e contato dérmico, assim como a exposição de Pb devido a ingestão da folha da planta e contato dérmico, e exposição de Pb no suco da planta e contato dérmico, obtemos o

seguinte valor: $CR = CR_{\text{dérmico}} + CR_{\text{intestão}} = 1,38 \times 10^{-6}$. Neste caso, os valores de CR estão acima dos valores toleráveis.

Vale lembrar que segundo Tepanosyan *et al.*, (2017), a soma de CR é para um único elemento está dentro dos limites permitidos quando 10^{-6} , mas quando consideramos dois meios de exposição, o valor permitido é $CR < 10^{-4}$. Ou seja, os valores aceitáveis para o risco de câncer são menores que $1,0 \times 10^{-4}$, e quando toleráveis, os valores de CR estão dentro dos valores de $1,0 \times 10^{-6}$ e $1,0 \times 10^{-4}$ segundo a Agência de proteção ambiental USEPA (2002).

6 CONCLUSÕES

Constatamos que a concentração de Al, As, K, Co, Cu, Fe, Mg, Mn, Mo, Ni, P, Pb e V obtidas através da infusão e suco da *Kalanchoe* são maiores que as concentrações quantificadas para outras plantas medicinais. Os valores de Al, As, K, Ba, Mg, Mn, Mo, Cu, Fe, Mo, Ni, P, Pb, Se, V e Zn obtidos no chá e suco da *Kalanchoe* são maiores que os estipulados pelos órgãos regulamentadores como Conama, OMS e Uniao Europeia. Apenas a concentração de Na no suco e chá são menores que o limite deste elemento em água estipulado pela OMS.

As concentrações de Al, Ba, Cu, Fe, Mg, Mn e Na nas folhas da *Kalanchoe* foram menores que os resultados obtidos por outras pesquisas com plantas medicinais. Porém, as concentrações de As, Co, Mo, P, Pb, Zn são maiores que obtidos em outras espécies de plantas medicinais brasileiras.

Conforme avaliação de risco a saúde obtidas a partir dos cálculos realizados, a ingestão diária (EDI/mg/kg/dia) de Al, As, Ba, P, Se, V e Zn no chá, suco e folha da planta *Kalanchoe* são maiores que níveis mínimos de risco agudo. Porém, o valor de EDI para Ba no suco e folha das plantas são inferiores aos valores de níveis mínimos de crônicos e intermediários. A EDI de Co no chá da planta é maior que o nível mínimo de risco intermediário. Por outro lado, a ingestão diária de Cu provenientes do Chá e suco da planta são maiores que o valor de nível mínimo de risco intermediário. O EDI para Cu na folha da *Kalanchoe* é menor o nível mínimo de risco intermediário e valor estipulado para este elemento pelo limite superior tolerável de ingestão (UL). Em relação ao Ferro, Mg, Mn a ingestão do chá, suco e folhas da *Kalanchoe* são menores que o valor de limites toleráveis recomendados (UL).

No chá da folha da *Kalanchoe*, o valor do quociente de Perigo (THQ) foi maior que 1 para As, Ba, Co, Mo, Na, Pb, Se e V. Além disso, a concentração de elementos como o Al, Cu, Fe, Mn, Ni são menores que 1. No suco os valores de quociente de perigo foram maiores que 1 para As, P e Pb. Porém, nas folhas, em decorrência de uma pessoa ingerir uma cápsula de 350 mg (extrato seco), constatou-se que para Fe e P, temos $THQ > 1$. Basta lembrar que quando $THQ < 1$, nos permite impor a partir da avaliação dos resultados que não são esperados efeitos não cancerígenos a saúde, por outro lado se $THQ > 1$, existe a possibilidade de efeitos adversos à saúde.

De acordo com os resultados, observou-se que, com exceção do elemento fósforo (P), que no chá, suco e folhas de *Kalanchoe laetivirens* apresentou valores de quociente de risco (HQ) superiores a 1, resultando em valores de índice de perigo (HI) também superiores a 1, a

maioria dos demais elementos quantificados apresentou valores de HQ e HI inferiores a 1. No entanto, a avaliação de risco demonstrou que elementos específicos, especialmente fósforo (P), arsênio (As) e chumbo (Pb), excederam o limite de segurança ($HQ > 1$), tanto para a via oral quanto para a via dérmica, indicando potencial risco de efeitos adversos não carcinogênicos à saúde humana. Esses achados sugerem que o consumo contínuo da planta, sobretudo sob a forma de chá e suco, pode representar risco toxicológico, reforçando a necessidade de vigilância sanitária e de orientações seguras à população quanto ao uso terapêutico de *Kalanchoe laetivirens*.

Em relação a ingestão oral ou contaminação através da derme, a avaliação do quociente de perigo (HQ) e índice de perigo (HI) forneceu valores maiores que 1 para adultos e crianças, quando envolve a absorção do elemento P. Por outro lado, em relação aos outros elementos químicos (Al, K, As, Ba, Co, Cu, Fe, Mg, Mn, Mo, Na, Ni, Pb, Se, V e Zn), todos os valores de HQ e HI são menores que 1, ou seja, a avaliação de risco nos permite afirmar que não existe a possibilidade efeitos carcinogênicos. Entretanto, ao realizarmos a análise carcinogênica, ou seja, quando consideramos vários meios de exposição, constatou-se que os valores obtidos para CR estão acima dos aceitáveis para o risco de câncer envolvendo os elementos químicos Pb e As, que deveriam estar dentro dos valores de $1,0 \times 10^{-6}$ e $1,0 \times 10^{-4}$, assim, segundo a Agência de proteção ambiental USEPA, existe risco de efeitos carcinogênicos.

Conforme literatura, até a presente data não existem valores de *RfD* para K e Mg. Entretanto, conforme relatos clínicos e estudos publicados, grandes quantidades ingeridas diariamente ou a longo prazo, podem causar dano à saúde. Para avaliação serem realizadas, valores de dose de ingestão diária devem ser obtidos.

Pela primeira vez, uma avaliação da estimativa de risco devido a ingestão do chá e suco, assim como contato dérmico foi realizando considerando a planta medicinal *Kalanchoe*. A presença de elementos como As, Co, Ba e Pb pode causar danos a saúde, assim, o uso contínuo ou em grandes quantidades desta planta deve ser evitado. Segundo a OMS, não existem níveis seguros devido a ingestão destes elementos químicos.

7 REFERÊNCIAS

ABABNEH, F.; ABU-SBEIH, K. A.; AL-MOMANI, I. F. Evaluation of allergenic metals and other trace elements in personal care products. *Jordan Journal of Chemistry*, v. 8, p. 179–190, 2013.

AEJAZUDDIN, Q. M.; KHURSHID, M.; NAZIM, S.; RAHIL, K.; SIRAJ, S. Evaluation of antioxidant activity of *Kalanchoe pinnata* roots. *International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy*, v. 2, p. 1772–1775, 2011.

AFROZ, S. S.; SEN, U. S.; ISLAM, J.; MORSHED, T.; BHUIYAN, S. A.; AHMED, I.; HAQUE, E.; RAHMATULLAH, M. Ethnomedicinal plants of various tribal and folk medicinal practitioners of six localities of Rangamati and Khagrachari districts in Bangladesh. *American-Eurasian Journal of Sustainable Agriculture*, v. 7, p. 240–250, 2013.

AFZAL, M.; GUPTA, G.; KAZMI, I.; RAHMAN, M.; AFZAL, O.; ALAM, J.; HAKEEM, K. R.; PRAVEZ, M.; GUPTA, R.; ANWAR, F. Anti-inflammatory and analgesic potential of a novel steroidal derivative from *Bryophyllum pinnatum*. *Fitoterapia*, v. 83, p. 853–858, 2012.

AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY (ATSDR). Minimal risk levels (MRLs). Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, 2022. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/mrls/pdfs/ATSDR%20MRLs%20-%20February%202022%20-%20H.pdf>. Acesso em: 25 fev. 2022.

AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY (ATSDR). Toxicological profile for cobalt. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2004. Disponível em: <https://wwwn.cdc.gov/TSP/ToxFAQs/ToxFAQsDetails.aspx?faqid=372&toxid=64>. Acesso em: 10 de outubro de 2025.

AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY (ATSDR). Toxicological profile for selenium. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, 2003. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp92.pdf>. Acesso em: 5 maio 2022.

AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY (ATSDR). Toxicological profile for manganese. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, 2012. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp151.pdf>. Acesso em: 6 maio 2022.

AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY (ATSDR). Toxicological profile for copper. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, 2004. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp132.pdf>. Acesso em: 10 jun. 2022.

AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY (ATSDR). Toxicological profile for barium and barium compounds. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, 2007. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp24.pdf>

AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY (ATSDR); ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (EPA). Toxicological profile for barium and barium compounds. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, 2007. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp24.pdf>. Acesso em: 20 fev. 2022.

AKINPELU, D. A. Antimicrobial activity of *Bryophyllum pinnatum* leaves. *Fitoterapia*, v. 71, p. 193–194, 2000.

ALLEN, N. E.; APPLEBY, P. N.; RODDAM, A. W.; TJØNNELAND, A.; JOHNSEN, N. F.; OVERVAD, K. *et al.* Plasma selenium concentration and prostate cancer risk: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 88, p. 1567–1575, 2008.

AL-QUTOB, M.; ALATRASH, M.; ABOL-OLA, S. Determination of different heavy metals concentrations in cosmetics purchased from the Palestinian markets by ICP/MS. *Advances in Environmental Sciences – International Journal of the Bioflux Society*, v. 5, p. 287–293, 2013.

AMARAL, A. C. F.; SIMÕES, E. V.; FERREIRA, J. L. P. *Coletânea científica de plantas de uso medicinal*. Curitiba: ABIFITO, 2005.

AMARI, T.; GHNAYA, T.; ABDELLY, C. Nickel, cadmium and lead phytotoxicity and potential of halophytic plants in heavy metal extraction. *South African Journal of Botany*, v. 111, p. 99–110, 2017.

ANDERSON, J. J. B. Potential health concerns of dietary phosphorus: cancer, obesity, and hypertension. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1301, p. 1–8, 2013.

ANDERSON, L. A.; SCHULTZ, R. A.; JOUBERT, J. P.; PROZESKY, L.; KELLERMAN, T. S.; ERASMUS, G. L.; PROCOS, J. Krimpsiekte and acute cardiac glycoside poisoning in sheep caused by bufadienolides from the plant *Kalanchoe lanceolata* Forsk. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, v. 50, p. 295–300, 1983.

ANTAL, D. S.; DEHELEAN, C. A.; CANCIU, C. M.; ANKE, M. Vanadium in medicinal plants: new data on the occurrence of an element both essential and toxic to plants and man. *Analele Universității din Oradea, Fascicula Biologie*, v. XVI, n. 2, p. 5–10, 2009.

ARPADJAN, S.; ÇELİK, G.; TAŞKESEN, S.; GÜÇER, Ş. Arsenic, cadmium and lead in medicinal herbs and their fractionation. *Food and Chemical Toxicology*, v. 46, n. 8, p. 2871–2875, 2008.

AVEN, T. Risk assessment and risk management: review of recent advances on their foundation. *European Journal of Operational Research*, v. 253, n. 1, p. 1–13, 2016.

BAILEY, L. H. *The standard cyclopedia of horticulture*. New York: The Macmillan Company, 1953. v. 1–2.

BAILEY, L. H. *The standard cyclopedia of horticulture*. New York: The Macmillan Company, 1958. v. 1–2.

BALOGH, S. Essential and nonessential elements in medicinal plants: a review. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research (BJSTR)*, v. 33, p. 20698–26100, 2021.

BARANWAL, A. K.; SINGHI, S. C. Acute iron poisoning: management guidelines. *Indian Pediatrics*, v. 40, n. 6, p. 534–540, 2003.

BARUKIAL, J.; SARMAH, J. N. Ethnomedicinal plants used by the people of Golaghat District, Assam, India. *International Journal of Medicinal and Aromatic Plants*, v. 1, p. 203–211, 2011.

BASGEL, S.; ERDEMOGLU, S. B. Determination of mineral and trace elements in some medicinal herbs and their infusions consumed in Turkey. *Science of the Total Environment*, v. 359, p. 82–89, 2006.

BEHROOZ, R. D.; KASKAOUTIS, D. G.; GRIVAS, G.; MIHALOPOULOS, N. Human health risk assessment for toxic elements in extreme ambient dust conditions observed in Sistan, Iran. *Chemosphere*, v. 262, p. 127835, 2021.

BELAYNEH, A.; BUSSA, N. F. Ethnomedicinal plants used to treat human ailments in the prehistoric place of Harla and Dengego valleys, eastern Ethiopia. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, v. 10, p. 18, 2014. DOI: 10.1186/1746-4269-10-18.

BERNARD, A. Cadmium and its adverse effects on human health. *Indian Journal of Medical Research*, v. 128, p. 557–564, 2008.

BHOELAN, B. S.; STEVERING, C. H.; VAN DER BOOG, A. T. J.; VAN DER HEYDEN, M. A. G. Barium toxicity and the role of the potassium inward rectifier current. *Clinical Toxicology*, v. 52, p. 584–593, 2014.

BHOWMIK, R.; SAHA, M. R.; RAHMAN, A.; ISLAM, A. U. Ethnomedicinal survey of plants in the Southern District Noakhali, Bangladesh. *Bangladesh Pharmaceutical Journal*, v. 17, p. 205–214, 2014.

BORAN, A. M.; AL-KHATIB, A. J.; ALANAZI, B. S.; MASSADEH, A. M. Investigation of aluminum toxicity among workers in aluminum industry sector. *European Scientific Journal*, v. 9, p. 440–451, 2013.

BOULOS, L. *Flora of Egypt*. Cairo: Al Hadara Publishing, 1999. v. 1.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 10, de 9 de março de 2010. Brasília, 2010. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/rdc0010_09_03_2010.pdf. Acesso em: 10 maio 2021.

BRASIL. Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA). Resolução CONAMA nº 357, de 17 de março de 2005. Brasília, 2005. Disponível em: <http://www.mpf.mp.br/atuacao-tematica/ccr4/dados-da-atuacao/projetos/qualidade-da-agua/legislacao/resolucoes/resolucao-conama-no-357-de-17-de-marco-de-2005/view>. Acesso em: 11 set. 2021.

BRAZ, D. C.; OLIVEIRA, L. R. S.; VIANA, A. F. S. C. Atividade antiulcerogênica do extrato

aquoso de *Bryophyllum pinnatum* (Lam.) Kurz. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, v. 15, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-05722013000100012>. Acesso em: 01 de janeiro de 2025.

BRIFFA, J.; SINAGRA, E.; BLUNDELL, R. Heavy metal pollution in the environment and their toxicological effects on humans. *Heliyon*, v. 6, n. 9, p. e04691, 2020.

BRIMA, E. I. Toxic elements in different medicinal plants and the impact on human health. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 14, p. 1209, 2017.

BURKHEAD, J. L.; GOGOLIN REYNOLDS, K. A.; ABDEL-GHANY, S. E.; COHU, C. M.; PILON, M. Copper homeostasis. *New Phytologist*, v. 182, p. 799–816, 2009.

BUSSMANN, R. W. Ethnobotany of the Samburu of Mt. Nyiru, South Turkana, Kenya. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, v. 2, p. 35, 2006.

CAPPUCCIO, F. P.; BUCHANAN, L. A.; JI, C.; SIANI, A.; MILLER, M. A. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials on the effects of potassium supplements on serum potassium and creatinine. *BMJ Open*, v. 6, p. e011716, 2016.

CHANG, V. C.; COTTERCHIO, M.; KHOO, E. Iron intake, body iron status, and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, v. 19, p. 543, 2019.

CHOPRA, R. N.; NAYAR, S. L.; CHOPRA, I. C. Glossary of Indian medicinal products. New Delhi: Council of Scientific & Industrial Research, 1956.

COMMITTEE ON COPPER IN DRINKING WATER; NATIONAL RESEARCH COUNCIL. Copper in drinking water. Washington, DC: National Academies Press, 2000. Disponível em: http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=9782. Acesso em: 04 de fevereiro de 2024.

CUBADDA, F.; JACKSON, B. P.; COTTINGHAM, K. L.; HORNE, Y. O. V.; KURZIUS-SPENCER, M. Human exposure to dietary inorganic arsenic and other arsenic species: state of knowledge, gaps and uncertainties. *Science of the Total Environment*, v. 579, p. 1228–1239, 2017.

CUNHA, G. M. A.; MAIA, A. A. B.; NÉRI, D. R.; NOGUEIRA, N. A. P.; MATOS, F. J. A. Atividade antimicrobiana de plantas popularmente usadas no Ceará. *Revista Brasileira de Farmácia*, v. 76, p. 5–6, 1995.

DAS, S.; CHOUDHURY, M. D. Ethnomedicinal uses of some traditional medicinal plants found in Tripura, India. *Journal of Medicinal Plants Research*, v. 6, p. 4908–4914, 2012.

DAS, S.; ROY, A.; BARUI, A. K.; ALABBASI, M. M. A.; KUNCHA, M.; SISTLA, R.; SREEDHAR, B.; PATRA, C. R. Anti-angiogenic vanadium pentoxide nanoparticles for the treatment of melanoma and their in vivo toxicity study. *Nanoscale*, v. 12, n. 14, p. 7604–7621, 2020. DOI: 10.1039/d0nr00631a.

DASH, S. K.; PADHY, S. A review of ethnomedicines for diarrhea disease from Orissa: prevalence versus culture. *Journal of Human Ecology*, v. 20, p. 59–64, 2006.

DEB, J.; DASH, G. K. *Kalanchoe laciniata* (L.) DC: a lesser known Indian medicinal plant. *International Journal of Science Inventions Today*, v. 2, p. 158–162, 2013.

DIAZ-RIVERA, R. S.; COLLAZO, P. J.; PONS, E. R.; TORREGROSA, M. V. Acute phosphorus poisoning in man: a study of 56 cases. *Medicine (Baltimore)*, v. 29, p. 269–298, 1950.

DINU, C.; GHEORGHE, S.; TENEA, A. G.; STOICA, C.; VASILE, G.-G.; POPESCU, R. L.; SERBAN, E. A.; PASCU, L. F. Toxic metals (As, Cd, Ni, Pb) impact in the most common medicinal plant (*Mentha piperita*). *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 18, p. 3904, 2021. DOI: 10.3390/ijerph1808390.

EKHATOR, O. C.; UDOWELLE, N. A.; IGBIRI, S.; ASOMUGHA, R. N.; IGWEZE, Z. N.; ORISAKWE, O. E. Safety evaluation of potential toxic metals exposure from street foods consumed in Mid-West Nigeria. *Journal of Environmental and Public Health*, v. 2017, p. 8458057, 2017. DOI: 10.1155/2017/8458057.

EMS, T.; LUCIA, K.; ST.; HUECKER, M. R. Biochemistry, iron absorption. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448204/>. Acesso em: 23 mar. 2022

EUROPEAN COMMUNITIES. Statutory instruments (drinking water) (No. 2). 2007. Disponível em: <http://www.irishstatutebook.ie/eli/2007/si/278/made/en/print>. Acesso em: 11 set. 2021.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (EFSA). Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to the tolerable upper intake level of potassium. *EFSA Journal*, v. 3, n. 3, p. 193, 2005. DOI: 10.2903/j.efsa.2005.193.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (EFSA). Safety of aluminium from dietary intake: scientific opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Food Contact Materials (AFC). *The EFSA Journal*, v. 754, p. 1–34, 2008.

EVANS, G. R.; MASULLO, L. N. Manganese toxicity. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560903/>. Acesso: 25 de mar de 2025

FAN, A. M.; KIZER, K. W. Selenium: nutritional, toxicologic, and clinical aspects. *The Western Journal of Medicine*, v. 153, p. 160–167, 1990.

FERNANDES, J. M. *Bryophyllum pinnatum* e *Kalanchoe laciniata*: estudo fitoquímico, metabolômico e avaliação da inibição da atividade fosfolipásica da peçonha de *Bothrops erythromelas* de extratos obtidos sob diferentes condições de cultivo. 2019. 249 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2019.

FERNANDES, J. M.; ORTIZ, S.; PADILHA, M.; TAVARES, R.; MANDOVA, T.;

RODRIGUES, D.; ARAÚJO, E. L.; ANDRADE, A. W.; MICHEL, S.; GROUGNET, R.; ZUCOLOTO, S. M. Bryophyllum pinnatum markers: CPC isolation, simultaneous quantification by a validated UPLC-DAD method and biological evaluations. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, v. 193, p. 113682, 2021. DOI: 10.1016/j.jpba.2020.113682.

FERREIRA, D. da S.; SANTIAGO, P. A. L.; RIBEIRO DE LIMA, B.; SOARES, E. R.; ALMEIDA, R. A. de; OHSE, K. C.; CRUZ, A. de O.; SANTIAGO, S. R. S. da S. Chemical characterization of a glycosylated cyanidin obtained from *Kalanchoe laetivirens* extracts and evaluation of its antimicrobial potential. Research, Society and Development, v. 10, n. 14, p. e345101421483, 2021.

FERREIRA, K. S.; GOMES, J. C.; CHAVES, J. B. P. Copper content of commonly consumed food in Brazil. Food Chemistry, v. 92, p. 29–32, 2005.

FESTA, R. A.; THIELE, D. J. Copper: an essential metal in biology. Communications Biology, v. 21, p. R877–R883, 2011.

FINLEY, B. L.; KERGER, B. D.; OTANI, J. M.; PAUSTENBACH, D. J.; GALBRAITH, D. A.; TVERMOES, B. E. 31-day study of cobalt (II) chloride ingestion in humans: pharmacokinetics and clinical effects. Journal of Toxicology and Environmental Health Part A, v. 76, p. 1210–1224, 2013.

FONG, L. Y.; TACCIOLI, C.; PALAMARCHUK, A.; CROCE, C. M. Abrogation of esophageal carcinoma development in miR-31 knockout rats. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, v. 117, p. 6075–6085, 2020.

FRAZÃO-MOREIRA, A. The symbolic efficacy of medicinal plants: practices, knowledge, and religious beliefs amongst the Nalu healers of Guinea-Bissau. Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine, v. 12, p. 1–24, 2016.

FU, Z.; XI, S. The effects of heavy metals on human metabolism. Toxicology Mechanisms and Methods, v. 30, p. 167–176, 2020.

FÜRER, K.; SIMÕES-WÜST, A. P.; VON MANDACH, U.; HAMBURGER, M.; POTTERAT, O. Bryophyllum pinnatum and related species used in anthroposophic medicine: constituents, pharmacological activities, and clinical efficacy. Planta Medica, v. 82, p. 930–994, 2016.

GAIND, K. N.; SINGLA, A. K.; WALLACE, J. W. Flavonoid glycoside of *Kalanchoe spathulata*. Phytochemistry, v. 1, p. 530–553, 1981.

GARCÊS, H. M. P.; CHAMPAGNE, C. E. M.; TOWNSLEY, B. T.; SINHA, N. R. Evolution of asexual reproduction in leaves of the genus *Kalanchoe*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, v. 104, p. 39, 2007.

GEZICI, S.; ŞEKEROĞLU, N. Anti-cancer agents in medicinal chemistry. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, v. 19, p. 101–111, 2019.

GHUNIEM, M. M.; KHORSHED, M. A.; REDA, M.; MAHMOUD, S. M.; HAMMAD, G. Assessment of the potential health risk of heavy metal exposure from the consumption of

herbal, black and green tea. Biomedical Journal of Scientific & Technical Research, v. 16, p. 11810–11817, 2019.

GIELEN, M.; TIEKINK, E. R. T. Metallotherapeutic drugs and metal-based diagnostic agents: the use of metals in medicine. Chichester: John Wiley & Sons, 2005.

GILLETTE, B. Nickel named “allergen of the year”: ACDS adds to list of substances warranting more attention. Dermatology Times, v. 4, p. 5–16, 2008.

GÓMEZ, B. P.; ZÚÑIGA, P. K. H.; SALAS-ARIAS, E. Assessment of the presence of heavy metals, as for an inventory on garlic, onion and in semiurban soils of Arequipa, Peru. Revista Boliviana de Química, [s.l.], [s.d.].

GOMEZ, M. R.; CERUTTI, S.; SOMBRA, L. L.; SILVA, M. F.; MARTÍNEZ, L. D. Determination of heavy metals for the quality control in Argentinian herbal medicines by ETAAS and ICP-OES. Food and Chemical Toxicology, v. 45, p. 1060–1064, 2007.

HARRIS, E. D. Cellular copper transport and metabolism. Annual Review of Nutrition, v. 20, p. 291–310, 2000.

HILLMAN, R. S. Hematopoietic agents – growth factors, minerals and vitamins. In: HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. (ed.). Goodman and Gilman’s the pharmacological basis of therapeutics. 9. ed. New York: McGraw-Hill, 1995. p. 1317–1325.

HO, E. Zinc deficiency, DNA damage and cancer risk. The Journal of Nutritional Biochemistry, v. 15, p. 572–578, 2004.

HSIEH, Y. J.; HUANG, H. S.; LEU, Y. L.; PENG, K. C.; CHANG, C. J.; CHANG, M. Y. Anticancer activity of *Kalanchoe tubiflora* extract against human lung cancer cells in vitro and in vivo. Environmental Toxicology, v. 31, p. 1663–1673, 2016.

HSIEH, Y. J.; YANG, M. Y.; LEU, Y. L.; CHEN, C.; WAN, C. F.; CHANG, M. J.; CHANG, C. J. *Kalanchoe tubiflora* extract inhibits cell proliferation by affecting the mitotic apparatus. BMC Complementary Medicine and Therapies, v. 12, p. 149, 2012. DOI: 10.1186/1472-6882-12-149.

HU, D.; LI, D.; LIU, X.; ZHOU, Z.; TANG, J.; SHEN, Y. Vanadium-based nanomaterials for cancer diagnosis and treatment. Biomedical Materials, v. 16, n. 1, p. 014101, 2020. DOI: 10.1088/1748-605X/abb523.

HU, X.; ZHANG, Y.; DING, Z.; WANG, T.; LIAN, H.; SUN, Y.; WU, J. Bioaccessibility and health risk of arsenic and heavy metals (Cd, Co, Cr, Cu, Ni, Pb, Zn and Mn) in TSP and PM_{2.5} in Nanjing, China. Atmospheric Environment, v. 57, p. 146–152, 2012.

HUANG, W.-Q.; ONG, W.-Q.; MO, X.-F.; ZHANG, N.-Q.; LUO, H.; LIN, F.-Y.; HUANG, J.; ZHANG, C.-X. Direct and indirect associations between dietary magnesium intake and breast cancer risk. Scientific Reports, v. 9, p. 5764, 2019.

HUGHES, M. F. Arsenic toxicity and potential mechanisms of action. Toxicology Letters, v.

133, n. 1, p. 1–16, 2002.

HUSSAIN, S.; HORE, D. K. Collection and conservation of major medicinal plants of Darjeeling and Sikkim. *Indian Journal of Traditional Knowledge*, v. 6, p. 352–357, 2007.

HUSSEIN, H. J. Evaluation of the concentration of some heavy metals in hair dyes in Baghdad. *International Journal of Science and Research*, v. 4, p. 687–691, 2015.

IGBOKWE, I. O.; IGWENAGU, E.; IGBOKWE, N. A. Aluminium toxicosis: a review of toxic actions and effects. *Interdisciplinary Toxicology*, v. 12, p. 45–70, 2019.

INAN-EROGLU, E.; AYAZ, A. Is aluminum exposure a risk factor for neurological disorders? *Journal of Research in Medical Sciences*, v. 23, 2018. DOI: 10.4103/jrms.JRMS_921_17.

IWEGBUE, C. M. A.; BASSEY, F. I.; OBI, G.; TESI, G. O.; MARTINCIGH, B. S. Concentrations and exposure risks of some metals in facial cosmetics in Nigeria. *Toxicology Reports*, v. 3, p. 464–472, 2016b.

IWEGBUE, C. M. A.; ONYELONI, S. O.; BASSEY, F. I.; TESI, G.; MARTINCIGH, B. S. Safety evaluation of metal exposure from commonly used hair dyes and tattoo inks in Nigeria. *Journal of Environmental Health*, v. 78, p. 26–30, 2016a.

JABEEN, S.; SHAH, M. T.; KHAN, S.; HAYAT, M. Q. Determination of major and trace elements in ten important folk therapeutic plants of Haripur basin, Pakistan. *Journal of Medicinal Plants Research*, v. 4, p. 559–566, 2010.

JUNG, M.; MERTENS, C.; TOMAT, E.; BRÜNE, B. Iron as a central player and promising target in cancer progression. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, p. 273, 2019.

JÚNIOR, A. F. S.; MATOS, R. A.; ANDRADE, E. M. J.; SANTOS, W. N. L.; MAGALHÃES, H. I. F.; COSTA, F. N.; KORN, M. G. A. Multielement determination of macro and micro contents in medicinal plants and phytomedicines from Brazil by ICP-OES. *Química Nova*, v. 28, n. 2, p. 376–384, 2017.

JUNIOR, V. F. V.; PINTO, A. C.; MACIEL, M. A. M. Plantas medicinais: cura segura? *Química Nova*, São Paulo, v. 28, n. 3, p. 519–528, 2005. DOI: 10.1590/S0100-40422005000300026.

KAEWPIBOON, C.; SRISUTTEE, R.; MALILAS, W.; MOON, J.; KAOWINN, S.; CHO, I. R.; JOHNSTON, R. N.; ASSAVALAPSAKUL, W.; CHUNG, Y. H. Extract of *Bryophyllum laetivirens* reverses etoposide resistance in human lung A549 cancer cells by downregulation of NF- κ B. *Oncology Reports*, v. 31, p. 161–168, 2014.

KAMBOJ, A.; RATHOUR, A.; KAUR, M. Bufadienolides and their medicinal utility: a review. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, v. 5, p. 20–27, 2013.

KARUPPUSWAMY, S. Medicinal plants used by Paliyan tribes of Sirumalai hills of Southern India. *Natural Product Radiance*, v. 6, p. 436–442, 2007.

KATRUCHA, E. M.; LOPES, J.; PAIM, M.; SANTOS, J. C.; SIEBERT, D. A.; MICKE, G. A.; VITALI, L.; ALBERTON, M. D.; TENFEN, A. Phenolic profile by HPLC-ESI-MS/MS and enzymatic inhibitory effect of *Bryophyllum delagoense*. *Natural Product Research*, v. 35, n. 22, 2021.

KAWADE, R. M.; GHIWARE, N. B.; GHANTE, M. H.; MALWATKAR, S. M.; VADVALKAR, S. M.; DHADWE, A. K.; CHOUDHARY, R. V. A review on pharmacognostical, phytochemical and pharmacological potentials of *Kalanchoe pinnata* (*Crassulaceae*). *Pharmaceutical Technology*, v. 4, p. 2249–3387, 2014.

KEEN, C. L.; ENSUNSA, J. L.; LÖNNERDAL, B.; ZIDENBERG-CHERR, S. Manganese. In: CABALLERO, B. (ed.). *Encyclopedia of Human Nutrition*. 3. ed. Academic Press, 2013. p. 148–154. DOI: 10.1016/B978-0-12-375083-9.00182-3.

KHALILI, F.; MAHVI, A. H.; NASSERI, S.; YUNESIAN, M.; YASERI, M.; DJAHED, B. Health risk assessment of dermal exposure to heavy metals content of chemical hair dyes. *Iranian Journal of Public Health*, v. 48, p. 902–911, 2019.

KHAN, A.; ISLAM, K.; SIRAJ, A.; SAHA, S.; BARMAN, A. K.; AWANG, K.; RAHMAN, M.; SHILPI, J. A.; JAHAN, R.; ISLAM, E.; RAHMATULLAH, M. Ethnomedicinal survey of various communities residing in Garo Hills of Durgapur, Bangladesh. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, v. 11, p. 44, 2015.

KIPKORE, W.; WANJOHI, B.; RONO, H.; KIGEN, G. A study of the medicinal plants used by the Marakwet Community in Kenya. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, v. 10, p. 24, 2014.

KIRUI, S. C.; KIPROP, A. K.; KIPLAGAT, F. K.; KIMNO, S. K.; RONO, S. J.; KIGEN, B. K. Chemical assessment and antimicrobial activity of solvent extracts from *Kalanchoe densiflora*. *International Journal of Education and Research*, v. 2, p. 1–8, 2014.

KOŁODZIEJCZYK-CZEPAS, J.; NOWAK, P.; WACHOWICZ, B.; PIECHOCKA, J.; GŁOWACKI, R.; MONIUSZKO-SZAJWAJ, B.; STOCHMAL, A. Antioxidant efficacy of *Kalanchoe daigremontiana* bufadienolide-rich fraction in blood plasma in vitro. *Pharmaceutical Biology*, v. 54, p. 3182–3188, 2016.

KOŁODZIEJCZYK-CZEPAS, J.; STOCHMAL, A. Bufadienolides of *Kalanchoe* species: an overview of chemical structure, biological activity and prospects for pharmacological use. *Phytochemistry Reviews*, v. 16, p. 1155–1171, 2017.

KULUS, D. Micropropagation of *Kalanchoe tubiflora* (Harvey) Hamet. *Nauka Przyroda Technologie*, v. 9, n. 1, p. 14, 2015.

LAI, Z. R.; PENG, W. H.; HO, Y. L.; HUANG, S. C.; HUANG, T. H.; LAI, S. C.; KU, Y. R.; TSAI, J. C.; WANG, C. Y.; CHANG, Y. S. Analgesic and anti-inflammatory activities of the methanol extract of *Kalanchoe gracilis* (L.) DC stem in mice. *The American Journal of Chinese Medicine*, v. 38, p. 529–546, 2010.

LANINI, J.; DUARTE-ALMEIDA, J. M.; NAPPO, S. A.; CARLINI, E. A. Are medicinal herbs safe? The opinion of plant vendors from Diadema (São Paulo, southeastern Brazil). *Revista*

Brasileira de Farmacognosia, v. 22, p. 21–28, 2012.

LANS, C. A. Ethnomedicines used in Trinidad and Tobago for urinary problems and diabetes mellitus. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, v. 2, p. 45, 2006.

LARSSON, S. C.; ORSINI, N.; WOLK, A. Dietary magnesium intake and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 95, p. 362–366, 2012.

LAWRENCE, G. H. M. *Taxonomy of vascular plants*. New York: The Macmillan Company, 1958. 823 p.

LEYSSENS, L.; VINCK, B.; VAN DER STRAETEN, C.; WUYTS, F.; MAES, L. Cobalt toxicity in humans: a review of the potential sources and systemic health effects. *Toxicology*, v. 387, p. 43–56, 15 jul. 2017.

LI, F.; YANG, F.; CHEN, Y.; JIN, H.; LENG, Y.; WANG, J. Chemical reagent-assisted phytoextraction of heavy metals by *Bryophyllum laetivirens* from garden soil made of sludge. *Chemosphere*, v. 253, p. 126574, 2020. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2020.126574.

LIMA, N. V.; ARAKAKI, D. G.; MELO, E. S. P.; MACHATE, D. J.; NASCIMENTO, V. A. Assessment of trace elements supply in canned tuna fish commercialized for human consumption in Brazil. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 18, p. 12002, 2021. DOI: 10.3390/ijerph182212002.

LIN, T.; BI, C.; SONG, Y.; GUO, H.; LIU, L.; ZHOU, Z.; WANG, B.; TANG, G.; LIU, C.; YANG, Y.; LING, W.; YANG, J.; CUI, Y.; ZHANG, C.; LI, G.; LI, J.; ZHANG, Y.; HUO, Y.; WANG, X.; ZHANG, H.; QIN, X.; XU, X. Plasma magnesium concentrations and risk of incident cancer in adults with hypertension: a nested case-control study. *Annals of Nutrition and Metabolism*, v. 76, p. 304–312, 2020.

LIU, K. C. S.; LIN, Y. S.; ROBERTS, M. F.; PHILLIPSON, J. D. Flavonol glycosides with acetyl substitution from *Kalanchoe gracilis*. *Phytochemistry*, v. 28, p. 2813–2818, 1989.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. *Plantas medicinais do Brasil: nativas e exóticas*. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2002. 512 p.

LU, L.; BO, W.; JINGWEN, J.; MARTIN, F.; QIN, H.; ZHENG, Y.; HUI, L.; JIQING, Z.; JIANHE, W.; CHENYUYAN, Y.; HUI, Z.; LINLIN, D.; SHILIN, C. Heavy metal contaminations in herbal medicines: determination, comprehensive risk assessments, and solutions. *Frontiers in Pharmacology*, v. 11, p. 595335, 2021.

MACHADO, L. M.; BEBIANNO, M. J.; BOSKI, T.; MOURA, D. M. Trace metals on the Algarve coast, II: bioaccumulation in mussels *Mytilus galloprovincialis* (Lamarck, 1819). *Boletín del Instituto Español de Oceanografía*, v. 15, n. 1–4, p. 465–471, 1999.

MACHADO, M. C. F. P.; JUNIOR, M. R. M. Avaliação do efeito antitumoral de *Kalanchoe brasiliensis* sobre o sarcoma 180 em camundongos. *Revista Eletrônica de Farmácia*, v. 6, n. 1, 2009.

MADIWALE, T.; LIEBELT, E. Iron: not a benign therapeutic drug. *Current Opinion in Pediatrics*, v. 18, p. 174–179, 2006.

MAHEY, S.; KUMAR, R.; SHARMA, M.; KUMAR, V.; BHARDWAJ, R. A critical review on toxicity of cobalt and its bioremediation strategies. *SN Applied Sciences*, v. 2, p. 1279, 2020.

MAJAZ, Q. A.; TATIYA, A. U.; KHURSHID, M.; NAZIM, S. The miracle plant (*Kalanchoe pinnata*): a phytochemical and pharmacological review. *International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy*, v. 2, p. 1478–1482, 2011.

MALAN, D. F.; NEUBA, D. F. R. Traditional practices and medicinal plants use during pregnancy by Anyi-Ndenye women (Eastern Côte d'Ivoire). *African Journal of Reproductive Health*, v. 15, p. 85–93, 2011.

MALIK, J.; FRANKOVÁ, A.; DRÁBEK, O.; SZÁKOVÁ, L.; ASH, C.; KOKOŠKA, L. Aluminium and other elements in selected herbal tea plant species and their infusions. *Food Chemistry*, v. 139, p. 728–734, 2013.

MANTELATTO, F. L. M.; WEP, A.; SILVA, D. M. L.; TOMAZELLI, A. C.; LOPEZ, J. L. C.; SHUHAMA, T. Heavy metals in the shrimp *Xiphopenaeus kroyeri* (Heller, 1862) (Crustacea, Penaeidae) from Ubatuba Bay, São Paulo, Brazil. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, v. 62, p. 152–159, 1999.

MANZ, D. H.; BLANCHETTE, N. L.; PAUL, B. T.; TORTI, F. M.; TORTI, S. V. Iron and cancer: recent insights. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1368, p. 149–161, 2016.

MARTIN, J. R.; GRIFFIN, M.; MOORE, E.; LOCHEAD, J. A. Systemic sclerosis (scleroderma) in two iron mines. *Occupational Medicine*, v. 49, n. 3, p. 161–169, 1999.

MASVINGWE, C.; MAVENYENGWA, M. *Kalanchoe lanceolata* poisoning of Brahman cattle in Zimbabwe: the first field outbreak. *Journal of the South African Veterinary Association*, v. 68, p. 18–20, 1997.

MATSUURA, H.; HOKURA, A.; KATSUKI, F.; ITOH, A.; HARAGUCHI, H. Multielement determination and speciation of major-to-trace elements in black tea leaves by ICP-AES and ICP-MS with the aid of size exclusion chromatography. *Analytical Sciences*, v. 17, p. 391–398, 2001.

MAURICE, M. *Handbook of African medicinal plants*. Boca Raton; Ann Arbor; London; Tokyo: CRC Press, 1993.

MAWLA, F.; KHATOON, S.; REHANA, F.; JAHAN, S.; MOSHIUR, M. R.; HOSSAIN, S.; HAQ, W. M.; RAHMAN, S.; DEBNATH, K.; RAHMATULLAH, M. Ethnomedicinal plants of folk medicinal practitioners in four villages of Natore and Rajshahi districts, Bangladesh. *American-Eurasian Journal of Sustainable Agriculture*, v. 6, p. 406–416, 2012.

MCNEILL, I. R.; ISOARDI, K. Z. Barium poisoning: an uncommon cause of severe

hypokalemia. Toxicology Communications, v. 3, p. 88–90, 2019.

MEANS, B. Risk assessment guidance for superfund: volume 1 – human health evaluation manual – Part A (Interim report). Washington, DC: Environmental Protection Agency, Office of Solid Waste and Emergency Response, 1989. Disponível em: https://www.epa.gov/sites/default/files/2015-09/documents/rags_a.pdf

MEDEIROS, M. F. T.; FONSECA, V. S.; ANDREATA, R. H. P. Plantas medicinais e seus usos pelos sitiantes da Reserva Rio das Pedras, Mangaratiba, RJ, Brasil. Acta Botanica Brasilica, v. 18, p. 391–399, 2004.

MEKONNEN, A.; SIDAMO, T.; ASRES, K.; ENGIDAWORK, E. In vivo wound healing activity and phytochemical screening of the crude extract and various fractions of *Kalanchoe petitiiana* A. Rich (*Crassulaceae*) leaves in mice. Journal of Ethnopharmacology, v. 145, p. 638–646, 2013. DOI: 10.1016/j.jep.2012.12.002.

MENDONÇA, C. J. S. M.; RIBEIRO, D. G.; PIRES, T. P. R. S.; PRAZERES, G. M. P.; MACIEL, A. P.; SILVA, F. C. Perfil fitoquímico do extrato aquoso das folhas da planta aranto (*Kalanchoe* sp). In: CONGRESSO BRASILEIRO DE QUÍMICA, 58., 2018. Anais... Disponível em: <http://www.abq.org.br/cbq/2018/trabalhos/7/2037-16638.html>

MENG, C.; WANG, P.; HAO, Z.; GAO, Z.; LI, Q.; GAO, H.; LIU, Y.; LI, Q.; WANG, Q.; FENG, F. Ecological and health risk assessment of heavy metals in soil and Chinese herbal medicines. Environmental Geochemistry and Health, v. 44, p. 817–828, 2022.

MERROUNI, I. A.; ELACHOURI, M. Anticancer medicinal plants used by Moroccan people: ethnobotanical, preclinical, phytochemical and clinical evidence. Journal of Ethnopharmacology, v. 266, p. 113435, 2021.

MIAO, X.; HAO, Y.; TANG, X.; XIE, Z.; LIU, L.; LUO, S.; LI, J. Analysis and health risk assessment of toxic and essential elements of the wild fish caught by anglers in Liuzhou as a large industrial city of China. Chemosphere, v. 243, p. 125337, 2020.

MILAD, R.; EL-AHMADY, S.; SINGAB, A. N. Genus *Kalanchoe* (*Crassulaceae*): a review of its ethnomedicinal, botanical, chemical and pharmacological properties. European Journal of Medicinal Plants, v. 4, p. 86–104, 2014.

MINNESOTA DEPARTMENT OF HEALTH. Arsenic in well water. Minnesota, [s.d.]. Disponível em: <https://www.health.state.mn.us/communities/environment/water/docs/wells/waterquality/arsenic.pdf>.

MITRA, S.; MUKHERJEE, S. K. Ethnomedicinal usage of some wild plants of North Bengal plain for gastrointestinal problems. Indian Journal of Traditional Knowledge, v. 9, p. 705–712, 2010.

MOHAMMADI, A. A.; ZAREI, A.; MAJIDI, S.; GHADERPOURY, A.; HASHEMPOUR, Y.; SAGHI, M. H.; ALINEJAD, A.; YOUSEFI, M.; HOSSEINGHOLIZADEH, N.; GHADERPOORI, M. Carcinogenic and non-carcinogenic health risk assessment of heavy

metals in drinking water of Khorramabad, Iran. *MethodsX*, v. 6, p. 1642–1651, 2019.

MOREIRA, R. C. T.; COSTA, L. C. B.; COSTA, R. C. S.; ROCHA, E. A. Abordagem etnobotânica acerca do uso de plantas medicinais na Vila Cachoeira, Ilhéus, Bahia, Brasil. *Acta Farmaceutica Bonaerense*, v. 21, p. 205–211, 2002.

MOURÃO, R. H. V.; SANTOS, F. O.; FRANZOTTI, E. M.; MORENO, M. P. N.; ANTONIOLLI, A. R. Anti-inflammatory activity and acute toxicity (LD₅₀) of the juice of *Kalanchoe brasiliensis* comb. leaves picked before and during blooming. *Phytotherapy Research*, v. 13, p. 352–354, 1999.

MURPHY, J. V. Intoxication following ingestion of elemental zinc. *JAMA*, v. 212, p. 2119–2120, 1970.

MUSSO, C. G. Magnesium metabolism in health and disease. *International Urology and Nephrology*, v. 41, p. 357–362, 2009.

NAGPAL, N. K. Water quality guidelines for cobalt. Victoria: Ministry of Water, Land and Air Protection, 2004.

NAMUKOBE, J.; KASENENE, J. M.; KIREMIRE, B. T.; BYAMUKAMA, R.; KAMATENESI-MUGISHA, M.; KRIEF, V. S.; DUMONTET, V.; KABASA, J. D. Traditional plants used for medicinal purposes by local communities around the Northern sector of Kibale National Park, Uganda. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 136, p. 236–245, 2011.

NASCIMENTO, L. C.; GARDIN, N. E.; VOLKMANN, P. R. *Bryophyllum calycinum* na terapêutica antropológica. *Arte Médica Ampliada*, v. 34, p. 57–62, 2014.

NASSIS, C. Z.; LAGO, L. C.; MORY, S. B.; RAQUEL, M. K. S.; FIGUEIREDO, C. R.; LEBRE, A. T.; GIESBRECHT, A. M. Estudo da ação depressora inespecífica do suco extraído das folhas de *Bryophyllum calycinum* Salisb. (*Crassulaceae*) sobre o sistema nervoso central: comparação com os efeitos da difenidramina. *Arquivos Médicos do ABC*, v. 14, p. 64–68, 1991.

NASSIS, C. Z.; SARAROLI, G. R.; ROSA, R. C. L.; MARQUES, F. F.; FATTAH, S. A. Efeito do suco extraído das folhas de *Bryophyllum calycinum* Salisb. (*Crassulaceae*) sobre a liberação de gonadotrofinas. *Arquivos Médicos do ABC*, v. 19, n. 1–2, 1996.

NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES. Dietary reference intakes (DRIs): tolerable upper intake levels – elements. Washington, DC: National Academies Press, 2019. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545442/table/appJ_tab9/?report=objectonly. Acesso em: 20 maio 2022.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL (US). Arsenic in drinking water: mechanisms of toxicity. Washington, DC: National Academies Press, 1999. v. 7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK230889/>. Acesso em: 24 de mar. 2025

NGUELEFACK, T. B.; FOTIO, A. L.; WATCHO, P.; WANSI, S. L.; DIMO, T.; KAMANYI, A. Analgesic properties of the aqueous and ethanol extracts of the leaves of *Kalanchoe crenata* (*Crassulaceae*). *Phytotherapy Research*, v. 18, p. 385–388, 2004.

NGUELEFACK, T. B.; NANA, P.; ATSAMO, A. D.; DIMO, T.; WATCHO, P.; DONGMO, A. B.; TAPONDJOU, L. A.; NJAMEN, D.; WANSI, S. L.; KAMANYI, A. Analgesic and anticonvulsant effects of extracts from the leaves of *Kalanchoe crenata* (Andrews) Haw. (*Crassulaceae*). *Journal of Ethnopharmacology*, v. 106, p. 70–75, 2006.

NGUYEN, M. T. T.; AWALE, S.; TEZUKA, Y.; TRAN, Q. L.; WATANABE, H.; KADOTA, S. Xanthine oxidase inhibitory activity of Vietnamese medicinal plants. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, v. 27, p. 96–99, 2004.

NJOROGE, G. N.; BUSSMANN, R. W. Diversity and utilization of antimalarial ethnophytotherapeutic remedies among the Kikuyus (Central Kenya). *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, v. 2, p. 8, 2006.

NJOROGE, G. N.; BUSSMANN, R. W. Ethnotherapeutic management of skin diseases among the Kikuyus of Central Kenya. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 111, p. 303–307, 2007.

ODONGO, E.; MUNGAI, N.; MUTAI, P.; KARUMI, E.; MWANGI, J.; OKALEBO, F.; KIMONDO, J.; OMALE, J.; SIMIYU, J. Antioxidant and anti-inflammatory activities of selected medicinal plants from western Kenya. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 6, p. 178–182, 2017.

ODONGO, E.; MUNGAI, N.; MUTAI, P.; KARUMI, E.; MWANGI, J.; OMALE, J. Ethnobotanical survey of the medicinal plants used in Kakamega County, western Kenya. *Applied Medical Research*, v. 4, n. 2, p. 22–40, 2018.

OKWU, D. E.; NNAMDI, F. U. Two novel flavonoids from *Bryophyllum pinnatum* and their antimicrobial activity. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, v. 3, p. 1–10, 2011.

OLSEN, V.; MØRLAND, J. Arsenic poisoning. *Tidsskrift for Den Norske Lægeforening*, v. 124, p. 2750–2753, 2004.

OLUSOLA, J. A.; AKINTAN, O. B.; ERHENHI, H. A.; OSANYINLUSI, O. O. Heavy metals and health risks associated with consumption of herbal plants sold in a major urban market in Southwest Nigeria. *Journal of Health and Pollution*, v. 11, n. 31, 2021.

ORIA, M.; HARRISON, M.; STALLINGS, V. A. *et al.* Dietary reference intakes for sodium and potassium. Washington, DC: National Academies Press, 2019. DOI: 10.17226/25353. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538102/>. Acesso em: 13 de out 2022.

OZBEK, N.; AKMAN, S. Determination of lead, cadmium and nickel in hennas and other hair dyes sold in Turkey. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, v. 79, p. 49–53, 2016.

PATTEWAR, S. V. *Kalanchoe pinnata*: phytochemical and pharmacological profile. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, v. 3, p. 993–1000, 2012.

PENNINGROTH, S. *Essentials of Toxic Chemical Risk: Science and Society*. Boca Raton: CRC Press, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1201/9780203022627>

PEREIRA, K. M. F. Identificação e sazonalidade dos constituintes de *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers.: planta com ação uterolítica e ansiolítica. 2016. 102 f. Dissertação (Mestrado) – Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2016.

PESSOA, J. C.; ETCHEVERRY, S.; GAMBINO, D. Vanadium compounds in medicine. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 301, p. 24–48, 2015.

PETENATTI, M. E.; PETENATTI, E. M.; VITTO, L. A. D.; TÉVES, M. R.; CAFFINI, N. O.; MARCHEVSKY, E. J.; PELLERANO, R. G. Evaluation of macro and microminerals in crude drugs and infusions of five herbs widely used as sedatives. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 21, p. 1144–1149, 2011.

PLUM, L. M.; RINK, L.; HAASE, H. The essential toxin: impact of zinc on human health. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 7, p. 1342–1365, 2010.

PRASAD, A. S.; BECK, F. W.; DOERR, T. D.; SHAMSA, F. H.; PENNY, H. S.; MARKS, S. C. *et al.* Nutritional and zinc status of head and neck cancer patients: an interpretive review. *Journal of the American College of Nutrition*, v. 17, p. 409–418, 1998.

RAGUNATHAN, M.; ABAY, S. M. Ethnomedicinal survey of folk drugs used in Bahidar Zurai district, Northwestern Ethiopia. *Indian Journal of Traditional Knowledge*, v. 8, p. 281, 2009.

RAHMATULLAH, M.; MOLLIK, A. H.; ALI, M.; ABBAS, F. B. An ethnomedicinal survey of Vitbilia Village in Sujanagar Subdistrict of Pabna District, Bangladesh. *American-Eurasian Journal of Agricultural & Environmental Sciences*, v. 10, p. 106–111, 2011.

RAJSEKHAR, P. B.; BHARANI, R. S. A.; RAMACHANDRAN, M.; ANGEL, K. J.; RAJSEKHAR, S. P. V. The “wonder plant” *Kalanchoe pinnata* (Linn.) Pers.: a review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, v. 6, p. 151–158, 2016.

RAYMAN, M. P. Selenium and human health. *The Lancet*, v. 379, p. 1256–1268, 2012.

REHDER, D. Vanadium. In: *Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering*. Elsevier, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409547-2.11411-8>

REHDER, D. Vanadium: its role for humans. *Metal Ions in Life Sciences*, v. 13, p. 139–169, 2013.

REHMAN, K.; FATIMA, F.; WAHEED, I.; AKASH, M. S. H. Prevalence of exposure of heavy metals and their impact on health consequences. *Journal of Cellular Biochemistry*, v. 119, p. 157–184, 2018.

RENISUS – Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS. Disponível em: http://www.farmacia.pe.gov.br/sites/farmacia.saude.pe.gov.br/files/renisus_2010_0.pdf. Acesso em: 10 maio 2022.

ROCHA, L. S.; ARAKAKI, D. G.; BOGO, D.; MELO, E. S. P.; LIMA, N. V.; SOUZA, I. D.;

GARRISON-ENGBRECHT, A. J.; GUIMARÃES, R. C. A.; NASCIMENTO, V. A. 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, Article ID 4806068, 7 p., 2019. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/4806068>

ROCHA, L. S.; GONÇALVES, D. A.; ARAKAKI, D. G.; TSCHINKEL, P. F. S.; LIMA, N. V.; OLIVEIRA, L. C. S.; GUIMARÃES, R. C. A.; NASCIMENTO, V. A. Data on elemental composition of the medicinal plant *Hymenaea martiana* Hayne (Jatobá). *Data in Brief*, v. 19, p. 959–964, 2018. DOI: 10.1016/j.dib.2018.05.142.

ROSA, A. C. G. 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, 2021.

RUBITSKY, H. J.; MYERSON, R. M. Acute phosphorus poisoning. *Archives of Internal Medicine*, v. 83, p. 164–178, 1949.

RUSSO, R.; SCIACCA, S.; LA MILIA, D. I.; POSCIA, A.; MOSCATO, U. Vanadium in drinking water: toxic or therapeutic?! Systematic literature review and analysis of the population exposure in an Italian volcanic region. *European Journal of Public Health*, v. 24, Supl. 2, 2014.

SADEGHI-YARANDI, M.; KARIMI, A.; AHMADI, V.; SAJEDIAN, A. S.; SOLTANZADEH, A.; GOLBABAIEI, F. Cancer and non-cancer health risk assessment of occupational exposure to 1,3-butadiene in a petrochemical plant in Iran. *Toxicology and Industrial Health*, v. 36, p. 960–970, 2020.

SAGBO, I. J.; OTANG-MBENG, W. Plants used for the traditional management of cancer in the Eastern Cape Province of South Africa: a review of ethnobotanical surveys, ethnopharmacological studies and active phytochemicals. *Molecules*, v. 26, n. 15, p. 4639, 2021. DOI: 10.3390/molecules26154639

SALAMA, A. K. Assessment of metals in cosmetics commonly used in Saudi Arabia. *Environmental Monitoring and Assessment*, v. 188, p. 553, 2015.

SAMOLIŃSKA, W.; KICZOROWSKA, B.; KWIECIEŃ, M.; RUSINEK-PRYSTUPA, E. Determination of minerals in herbal infusions promoting weight loss. *Biological Trace Element Research*, v. 175, p. 495–502, 2017.

SÁNCHEZ, M.; GONZÁLEZ-BURGOS, E.; IGLESIAS, I.; LOZANO, R.; GÓMEZ-SERRANILLOS, M. P. Current uses and knowledge of medicinal plants in the Autonomous Community of Madrid (Spain): a descriptive cross-sectional study. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, v. 20, p. 306, 2020.

SANTOS, L. C. W. Avaliação de risco à saúde devido à ingestão de plantas medicinais utilizadas para emagrecimento. 2021. Tese (Doutorado em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste) – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2021.

SEN, P.; DOLLO, M.; CHOUDHURY, M. D.; CHOUDHURY, D. Documentation of traditional herbal knowledge of Khamptis of Arunachal Pradesh. *Indian Journal of Traditional Knowledge*, v. 7, p. 438–442, 2008.

SIHOTANG, V. B. L. Ethnomedicinal study of the Sundanese people at the Bodogol area, Gede Pangrango Mountain National Park, West Java. *Gardens' Bulletin Singapore*, v. 63, n. 1–2, p. 519–526, 2011.

SILVA, J. G.; PEREIRA, M. S. V.; GURGEL, A. P. D.; JÚNIOR, J. P. S.; SOUZA, I. A. Atividade inibitória das folhas e caule de *Kalanchoe brasiliensis* Cambess frente a microrganismos com diferentes perfis de resistência a antibióticos. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, v. 19, p. 790–794, 2009.

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*, v. 27, p. 12, 2016.

SINGAB, A. N.; EL-AHMADY, S.; MILAD, R.; SAAD, S. *Kalanchoe thyrsiflora* Harv. and *Kalanchoe marmorata* Baker: DNA profiling, biologically guided fractionation of different extracts; isolation and identification of cytotoxic compounds. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, v. 2, p. 215–220, 2012.

SINGH, R. K.; SHARMA, M.; AGRAWAL, F. M. M. Risk assessment of heavy metal toxicity through contaminated vegetables from waste water irrigated area of Varanasi, India. *Tropical Ecology*, v. 51, n. 2, p. 375–387, 2010.

SONI, J. P.; GHORMADE, P. S.; AKHADE, S.; CHAVALI, K.; SARMA, B. A fatal case of multi-organ failure in acute yellow phosphorus poisoning. *Autopsy and Case Reports*, São Paulo, v. 10, p. e2020146, 2020.

SOUTH AFRICAN NATIONAL BIODIVERSITY INSTITUTE (SANBI). *Kalanchoe lanceolata* (Forssk.) Pers. Disponível em: <http://pza.sanbi.org/Kalanchoe-lanceolata>. Acesso em: 15 jan. 2022.

SOUZA, I. D. Avaliação das concentrações de macro e microelementos das folhas de *Synadenium grantii* Hook.f. (Euphorbiaceae). 2017. Tese (Doutorado em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste) – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2017.

SOUZA, I. D.; MELO, E. S. P.; NASCIMENTO, V. A.; PEREIRA, H. S.; SILVA, K. R. N.; ESPÍNDOLA, P. R.; TSCHINKEL, P. F. S.; RAMOS, E. M.; REIS, F. J. M.; RAMOS, I. B.; PAULA, F. G.; OLIVEIRA, K. R. W.; LIMA, C. D.; NUNES, A. A.; NASCIMENTO, V. A. Potential health risks of macro- and microelements in commercial medicinal plants used to treatment of diabetes. *BioMed Research International*, v. 2021, p. 1–11, 2021.

SSEMPIIJA, F.; KASOZI, K. Y.; EZE, E. D.; TAMALE, A.; EWUZIE, S. A.; MATAMA, K.; *et al.* Consumption of raw herbal medicines is associated with major public health risks amongst Ugandans. *Journal of Environmental and Public Health*, 2020, art. 8516105. DOI: 10.1155/2020/8516105.

STANOJKOVIC-SEBI, A.; PIVIC, R.; JOSIC, D.; DINIC, Z.; STANOJKOVIC, A. Heavy metals content in selected medicinal plants commonly used as components for herbal formulations. *Journal of Agricultural Sciences*, v. 21, p. 317–325, 2015.

STEFANOWICZ-HAJDUK, J.; HERING, A.; GUCWA, M.; HAŁASA, R.; SOLUCH, A.; KOWALCZYK, M.; STOCHMAL, A.; OCHOCKA, R. Biological activities of leaf extracts from selected *Kalanchoe* species and their relationship with bufadienolides content. *Pharmaceutical Biology*, v. 58, p. 732–740, 2020.

STOLL, A.; SUTER, E.; KREIS, W.; BUSSEMAKER, B. B.; HOFMANN, A. Die herzaktiven Substanzen der Meerzwiebel. *Scillaren A. Helvetica Chimica Acta*, v. 16, p. 70, 1933.

SU, J.-F.; LE, D.-P.; LIU, C.-H.; LIN, J.-D.; XIAO, X.-J. Critical care management of patients with barium poisoning: a case series. *Chinese Medical Journal*, v. 16, p. 724–725, 2020.

SULTANA, S.; ASIF, H. M.; NAZAR, H. M.; AKHTAR, N.; REHMAN, J. U.; REHMAN, R. U. Medicinal plants combating against cancer: a green anticancer approach. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, v. 15, p. 4385–4394, 2014.

SUPRATMAN, U.; FUJITA, T.; AKIYAMA, K.; HAYASHI, H. Insecticidal compounds from *Kalanchoe daigremontiana* × *tubiflora*. *Phytochemistry*, v. 58, p. 311–314, 2001.

SÜSSKIND, M.; THÜRMANN, P. A.; LÜKE, C.; JESCHKE, E.; TABALI, M.; MATTHES, H.; STERMANN, T. Adverse drug reactions in a complementary medicine hospital: a prospective, intensified surveillance study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v. 2012, art. 320760, 8 p., 2012.

TACCIOLI, C.; CHEN, H.; JIANG, Y.; LIU, X. P.; HUANG, K.; SMALLEY, K. J.; FARBER, J. L.; CROCE, C. M.; FONG, L. Y. Dietary zinc deficiency fuels esophageal cancer development by inducing a distinct inflammatory signature. *Oncogene*, v. 31, p. 4550–4558, 2012.

TCHOUNWOU, P. B.; YEDJOU, C. G.; PATLOLLA, A. K.; SUTTON, D. J. Heavy metal toxicity and the environment. *Experimental Supplements (EXS)*, v. 101, p. 133–164, 2012.

TEPANOSYAN, G.; MAGHAKYAN, N.; SAHAKYAN, L.; SAGHATELYAN, A. Heavy metals pollution levels and children health risk assessment of Yerevan kindergartens soils. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, v. 142, p. 257–265, 2017.

TREASE, G. E.; EVANS, W. C. *Textbook of pharmacognosy*. 16. ed. London: Tyndall and Cassel, 2009.

TREVISAN, M. T. S.; BEZERRA, M. Z. B.; SANTIAGO, G. M. P.; FEITOSA, C. M. Atividades larvica e colinesterásica de plantas do gênero *Kalanchoe*. *Química Nova*, v. 29, n. 3, p. 415–418, 2006.

TRIPATHI, P. Medicinal properties of onion and garlic. 2006. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/303803436>. Acesso em: 20 maio 2022.

TSCHINKEL, P. F. S. Quantificação e avaliação do potencial risco à saúde humana de macroelementos e microelementos na *Cordia salicifolia*, *Echites peltata* Lockhart, *Chiococca alba* (L.) Hitch. (Cainca) e *Brudemeyera floribunda* Willd., através de espectrometria de emissão óptica de plasma acoplado indutivamente (ICP-OES). 2020. Tese (Doutorado em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste) – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2020.

TSCHINKEL, P. F. S.; MELO, E. S. P.; PEREIRA, H. S.; SILVA, K. R. N.; ARAKAKI, D. G.; LIMA, N. V.; FERNANDES, M. R.; LEITE, L. C. S.; MELO, E. S. P.; MELNIKOV, P.; ESPÍNDOLA, P. R.; SOUZA, I. D.; NASCIMENTO, V. A.; JÚNIOR, J. L. R.; GERONIMO, A. C. R.; REIS, F. J. M.; NASCIMENTO, V. A. 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, 2020.

TUGUME, P.; KAKUDIDI, E. K.; BUYINZA, M.; NAMAALWA, J.; KAMATENESI, M.; MUCUNGUZI, P.; KALEMA, J. Ethnobotanical survey of medicinal plant species used by communities around Mabira Central Forest Reserve, Uganda. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, v. 12, p. 5, 2016.

TUMPA, S. I.; HOSSAIN, I.; ISHIKA, T. Ethnomedicinal uses of herbs by indigenous medicine practitioners of Jhenaidah district, Bangladesh. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, v. 3, p. 23–33, 2014.

TWILLEY, D.; RADEMAN, S.; LALL, N. A review on traditionally used South African medicinal plants, their secondary metabolites and their potential development into anticancer agents. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 261, art. 113101, 2020. DOI: 10.1016/j.jep.2020.113101.

ULLAH, H.; NOREEN, S.; FOZIA; REHMAN, A.; WASEEM, A.; ZUBAIR, S.; ADNAN, M.; AHMAD, I. Comparative study of heavy metals content in cosmetic products of different countries marketed in Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan. *Arabian Journal of Chemistry*, v. 10, p. 10–18, 2017.

ULLAH, R.; KHADER, J. A.; HUSSAIN, I.; ABDELSALAM, N. M.; TALHA, M.; KHAN, N. Investigation of macro and micro-nutrients in selected medicinal plants. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 6, n. 25, p. 1829–1832, 2012.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (USEPA). Basic information about the Integrated Risk Information System (IRIS): Chronic Oral Reference Dose (RfD). Washington, DC, 2022. Disponível em: <https://www.epa.gov/iris/basic-information-about-integrated-risk-information-system>. Acesso em: 06 out. 2022.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (USEPA). Guidelines for exposure assessment (EPA/600/Z-92/001). Washington, DC, 1992.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (USEPA). Integrated Risk Information System (IRIS): Manganese (CAS 7439-96-5). Washington, DC, 1995.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (USEPA). Integrated Risk Information System (IRIS). Washington, DC, 2012.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (USEPA). Integrated Risk Information System (IRIS) on White Phosphorus. Washington, DC: National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development, 1999.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (USEPA). Preliminary remediation goals – Region 9. Washington, DC, 2002. Disponível em: <http://waste.ky.gov/sfb/documents/region9prgs.pdf> Acesso em: 20 maio 2022.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (USEPA). Regional Screening Level (RSL) – Subchronic Toxicity Supporting Table. Washington, DC, 2019. Disponível em: <https://www.epa.gov/risk/regional-screening-levels-rsls-generic-tables>. Acesso em: 20 ago. 2020.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (USEPA). Risk assessment guidance for Superfund: Human Health Evaluation Manual – Supplemental Guidance for Dermal and Inhalation Risk Assessment. Washington, DC, 2011. Disponível em: http://www.epa.gov/oswer/riskassessment/human_health_exposure.htm. Acesso em: 10 out. 2022.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (USEPA). Supplemental guidance for developing soil screening levels for Superfund sites. OSWER 9355.4-24. Washington, DC, 2001.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (USEPA). Supplemental guidance for developing soil screening levels for Superfund sites. OSWER 9355. Washington, DC: Office of Emergency and Remedial Response, 2002.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Methodology for deriving ambient water quality criteria for the protection of human health. EPA-822-B-00-004. Washington, DC, 2000. Disponível em: https://www.nj.gov/drbc/library/documents/EPA_human-health-criteria2000.pdf. Acesso em: 20 abr. 2022.

UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP). United States Pharmacopeia. Rockville: United States Pharmacopeia Convention, 2017.

VAIDYANATHAN, D.; SENTHILKUMAR, M. S. S.; NATARAJAN, S.; BASHA, M. G. Studies on ethnomedicinal plants used by Malayali tribals in Kolli Hills of Eastern Ghats, Tamilnadu, India. Asian Journal of Plant Science & Research, v. 3, p. 29–45, 2013.

VOLPE, M. G.; NAZZARO, M.; COPPOLA, R.; RAPUANO, F.; AQUINO, R. P. Determination and assessment of selected heavy metals in eye shadow cosmetics from China, Italy, and USA. Microchemical Journal, v. 101, p. 65–69, 2012.

WANG, N.; HAN, J.; WEI, Y.; LI, G.; SUN, Y. Potential ecological risk and health risk assessment of heavy metals and metalloids in soil around Xunyang mining areas. Sustainability, v. 11, p. 4828, 2019. DOI: 10.3390/su11184828.

WERDEMBERG DOS SANTOS, L. C.; ARAKAKI, D. G.; MELO, E. S. P.; NASCIMENTO, V. A. Health hazard assessment due to slimming medicinal plant intake. *Biological Trace Element Research*, v. 1, p. 1, 2021.

WONES, R. G.; STADLER, B. L.; FROHMAN, L. A. Lack of effect of drinking water barium on cardiovascular risk factors. *Environmental Health Perspectives*, v. 85, p. 355–359, 1990.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (OMS). Arsenic. Fact sheet. Geneva: OMS, 2018. Disponível em: <https://www.OMS.int/news-room/fact-sheets/detail/arsenic>. Acesso em: 18 jan. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (OMS). Guidelines for drinking-water quality: recommendations. v. 1. Geneva: World Health Organization, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (OMS). Guidelines for drinking-water quality. 4. ed. Geneva: World Health Organization, 2011b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (OMS). Molybdenum in drinking-water: background document for development of OMS guidelines for drinking-water quality (OMS/SDE/WSH/03.04/11/Rev/1). Geneva: World Health Organization, 2011a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (OMS). Potassium in drinking-water: background document for development of OMS guidelines for drinking-water quality. Geneva: OMS, 2009. Disponível em: https://www.OMS.int/water_sanitation_health/water-quality/guidelines/chemicals/potassium-background.pdf. Acesso em: 18 jan. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (OMS). Principles for the assessment of risks to human health from exposure to chemicals (Environmental Health Criteria 210). Geneva: World Health Organization, 1999.

WU, B.; ZHAO, D.; JIA, H.; ZHANG, Y.; ZHANG, X.; CHENG, S. Preliminary risk assessment of trace metal pollution in surface water from Yangtze River in Nanjing Section, China. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, v. 82, p. 405–409, 2009.

WULANINGSIH, W.; MICHAËLSSON, K.; GARMO, H.; HAMMAR, N.; JUNGNER, I.; WALLDIUS, G.; HOLMBERG, L.; HEMELRIJCK, M. van. Inorganic phosphate and the risk of cancer in the Swedish AMORIS study. *BMC Cancer*, v. 13, p. 257, 2013.

YANG, G. Q.; WANG, S. Z.; ZHOU, R. H.; SUN, S. Z. Endemic selenium intoxication of humans in China. *American Journal of Clinical Nutrition*, v. 37, p. 872–881, 1983.

YUEN, H. W.; BECKER, W. Iron toxicity. In: STATPEARLS [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459224/>. Acesso em: 20 maio 2022.

YUSWIR, N. S.; PRAVEENA, S. M.; ARIS, A. Z.; ISMAIL, S. N. S.; HASHIM, Z. Health risk assessment of heavy metal in urban surface soil (Klang District, Malaysia). *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, v. 95, p. 80–89, 2015.

ZHANG, J.; YANG, R.; CHEN, R.; PENG, Y.; WEN, X.; GAO, L. Accumulation of heavy metals in tea leaves and potential health risk assessment: a case study from Puan County, Guizhou Province, China. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 15, p. 133, 2018.

ZHENG, N.; LIU, J.; WANG, Q.; *et al.* Health risk assessment of heavy metal exposure to street dust in the zinc smelting district, Northeast of China. *Science of the Total Environment*, v. 408, p. 726–733, 2010.

ZORODDU, M. A.; AASETH, J.; CRISPONI, G.; MEDICI, S.; PEANA, M.; NURCHI, V. M. The essential metals for humans: a brief overview. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 195, p. 120–129, 2019.