

Plantas medicinais e fitoterápicos regulamentados no Brasil: risco de toxicidade por metais pesados

Regulated medicinal and herbal plants in brazil: heavy metal toxicity risk

Plantas medicinales y medicamentos a base de hierbas regulados en brasil: riesgo de toxicidad de metales pesados

Recebido: 21/12/2021 | Revisado: 28/12/2021 | Aceito: 06/01/2022 | Publicado: 09/01/2022

Ademir da Silva Alves Junior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7000-7182>
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil
E-mail: ademir.alves@ufms.br

Elaine Silva de Pádua Melo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4766-7334>
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil
E-mail: elaine.melo@ufms.br

Jacqueline Marques da Silva Gondim

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7414-9412>
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil
E-mail: jacqueline.gondim@ufms.br

Valter Aragão do Nascimento

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9020-8002>
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil
E-mail: valter.aragao@ufms.br

Resumo

Plantas medicinais acumulam metais pesados e metaloides em sua estrutura e em seus metabólitos secundários. Entretanto, quando a população consome essas plantas para o tratamento ou prevenção de diferentes doenças, sem o devido controle de qualidade e quantificação de metais pesados, pode estar se expondo a riscos de toxicidade devido a ingestão de elementos químicos que estão acima dos limites seguros para o consumo humano. Esse estudo de revisão narrativa teve por objetivo descrever as regulamentações relativas ao controle de metais pesados em plantas medicinais e fitoterápicos e destacar os riscos de metais pesados quantificados em plantas medicinais, com ênfase nas espécies compreendidas na Relação de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde Brasileiro (RENISUS), que possuem Informações Sistematizadas. De acordo com os resultados obtidos, observamos que as Informações Sistematizadas da RENISUS não consideram as informações relativas a metais em plantas medicinais, mesmo havendo dados publicados. Nesse sentido, destacamos que é necessário o monitoramento periódico de metais pesados e a fiscalização de plantas medicinais sob a forma de drogas vegetais, com o intuito de mitigar a vulnerabilidade da população que consome esses produtos procurando benefícios à saúde com base na fitoterapia.

Palavras-chave: Metais pesados; Minerais; Toxicidade; Comercialização de medicamentos; Farmacopeia Brasileira; Vigilância sanitária.

Abstract

Medicinal plants accumulate heavy metals and metalloids in their structure and in their secondary metabolites. However, when the population consumes these plants for the treatment or prevention of different diseases without proper quality control and quantification of heavy metals, they may be exposing themselves to toxicity risks due to the ingestion of chemical elements that are above the safe limits for human consumption. This narrative review study aimed to describe the regulations relating to the control of heavy metals in medicinal plants and herbal medicines, as well as highlighting the risks of heavy metals quantified in medicinal plants with emphasis on the species included in the List of Medicinal Plants of Interest to the Unified System of Brazilian Health (RENISUS), which have Systematized Information. According to the results obtained, the Systematized Information from RENISUS does not consider the information related to heavy metals and metalloids in medicinal plants, although there are published data. In this sense, we emphasize that it is necessary to periodically monitor heavy metals and inspect medicinal plants in the form of plant drugs, in order to mitigate the vulnerability of the population that consumes these products seeking health benefits based on herbal medicine.

Keywords: Heavy metals; Minerals; Toxicity; Drug trade; Brazilian pharmacopoeia; Health surveillance.

Resumen

Las plantas medicinales acumulan metales pesados y metaloides en su estructura y en sus metabolitos secundarios. Sin embargo, cuando la población consume estas plantas para el tratamiento o prevención de diferentes enfermedades, sin un adecuado control de calidad y cuantificación de metales pesados, pueden estar exponiéndose a riesgos de toxicidad por la ingestión de elementos químicos que se encuentran por encima de los límites seguros para el consumo humano. Este estudio de revisión narrativa tuvo como objetivo describir la normativa relativa al control de metales pesados en plantas medicinales y herbales y resaltar los riesgos de metales pesados cuantificados en plantas medicinales, con énfasis en las especies incluidas en la Lista de Plantas Medicinales de Interés para el Sistema Único Brasileño de Salud (RENISUS), que tiene Información Sistematizada. De acuerdo con los resultados obtenidos, observamos que la Información Sistematizada de RENISUS no considera la información relacionada con metales en plantas medicinales, aunque hallan datos publicados. En este sentido, enfatizamos que es necesario monitorear periódicamente los metales pesados e inspeccionar las plantas medicinales en forma de medicamentos vegetales, con el fin de mitigar la vulnerabilidad de la población que consume estos productos, buscando beneficios para la salud basados en la fitoterapia.

Palabras clave: Metales pesados; Metales toxicidad; Comercialización de medicamentos; Farmacopea brasileña; Vigilancia sanitaria.

1. Introdução

Plantas medicinais são tradicionalmente utilizadas para a prevenção e tratamento de doenças há muitos anos (Eddouks et al., 2012) e seu consumo tem aumentado, tanto em países desenvolvidos, como nos países em desenvolvimento (Ichim et al., 2020), e sua utilização tem sido empregada na atenção primária nos sistemas de saúde (WHO, 2019). No entanto, a facilidade de acesso, o baixo custo, a não necessidade de prescrição médica e a crença de que produtos naturais são atóxicos (Silveira et al., 2008; Alexandre; Bagatini & Simões, 2008), levam muitas vezes a população, ao uso indiscriminado das plantas medicinais e fitoterápicos, que podem desencadear efeitos adversos decorrentes principalmente de erros na identificação das espécies vegetais, baixa qualidade da matéria prima, combinação inadequada de plantas, ingestão concomitante com outros medicamentos, consumo por longa duração e contaminação com impurezas, como metal pesado (Anvisa, 2021; Zhu et al., 2021; Palhares et al., 2021).

Os metais pesados como As, Pb, Hg e Cd podem ser tóxicos para a saúde humana, mesmo em pequenas doses, podendo ser carcinogênico, teratogênico e mutagênico (Lindh, 2013). Além disso, os minerais essenciais para a manutenção do metabolismo humano como Na, P, K, Mg, Ca, Cr, Se e Fe, quando em altas concentrações podem causar problemas de saúde. Desta forma, a contaminação por metais pesados e metaloides em plantas medicinais e fitoterápicos representa uma ameaça global para a saúde humana, devido ao aumento em seu consumo (Abdel-Aziz; Aeron & Kahil, 2016) e seus efeitos a longo prazo (Tschinkel et al., 2020), devido a bioacumulação (Lindh, 2013). Aliado a estes fatores, também pode-se destacar que a falta de um sistema de controle eficiente e avaliação da qualidade das plantas medicinais podem contribuir para agravar os problemas de saúde pública (Leal et al., 2013).

Embora exista uma política pública de plantas medicinais no Brasil, como também órgãos fiscalizadores, constata-se que há poucas informações na literatura quanto à fiscalização do comércio de produtos à base de plantas medicinais, rotulagem e dosagem, ocorrendo o mesmo com a quantificação de metais pesados e metaloides (Brasil, 2006a; Brasil, 2006b). Desta forma, o monitoramento da concentração de minerais em plantas medicinais é de extrema importância. Diante do exposto, este trabalho tem por objetivo descrever as regulamentações relativas ao controle de metais pesados em plantas medicinais e fitoterápicos e destacar os riscos de metais pesados quantificados em plantas medicinais, com ênfase nas espécies compreendidas na Relação de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde Brasileiro (RENISUS), que possuem Informações Sistematizadas (Brasil, 2009).

2. Metodologia

Neste trabalho foi realizada uma revisão narrativa dos artigos e documentos sobre as regulamentações de registro e

notificações de drogas vegetais, medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos e estudos de quantificação de metais pesados em plantas medicinais compreendidas na Relação de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde Brasileiro (RENISUS). O propósito da revisão narrativa é descrever o estado da arte sobre um tema específico, possibilitando uma ampla discussão (Iser et al., 2020).

O levantamento bibliográfico de artigos de periódicos, livros e documentos normativos oficiais, foi realizado no período de abril a outubro de 2021, em bases de dados como o Portal de Periódicos Capes/MEC, PubMed, LILACS, Scielo, Google Acadêmico, portal do Ministério da Saúde, Diário Oficial da União e portal da Organização Mundial da Saúde. Para a busca de estudos de quantificação de metais pesados foram utilizados os seguintes termos: metal pesado em “nome da espécie vegetal”, macro e microelementos em “nome da espécie vegetal”, minerais em “nome da espécie vegetal” e seus respectivos correspondentes em inglês. Foram considerados os artigos relativos às 31 espécies vegetais que possuem Informações Sistematizadas da RENISUS, denominadas monografias. A pesquisa abrange informações publicadas no período de 2004 até 2021.

3. Resultados e Discussão

Sistema regulatório brasileiro de plantas medicinais e fitoterápicos sobre o controle de metais pesados

Se considerarmos a diversidade da flora brasileira, com cerca de 40 mil espécies de plantas, que representam 20% da flora mundial, os seis biomas brasileiros entre eles o cerrado, pantanal, pampas, Amazônia, caatinga e floresta atlântica e ainda a riqueza étnico-cultural (Barreiro & Bolzani, 2009; Brandão et al., 2013), o Brasil possui um grande potencial para o desenvolvimento de terapias baseadas em plantas medicinais (Leite, Camargos & Castilho, 2021).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), vinculada ao Ministério da Saúde, atua por meio de documentos, que compreendem Resoluções da Diretoria Colegiada, Instruções Normativas, a Farmacopeia Brasileira, assim como, o estabelecimento de adoção de compêndios internacionais oficiais como a Farmacopeia Internacional (OMS), Farmacopeia Alemã, Farmacopeia Americana, Farmacopeia Argentina, Farmacopeia Britânica, Farmacopeia Europeia, Farmacopeia Francesa, Farmacopeia Japonesa, Farmacopeia Mexicana e Farmacopeia Portuguesa, quando da ausência de informações na Farmacopeia Brasileira (Brasil, 2019b).

Por meio da RDC nº 26 de 13 de maio de 2014, a Anvisa dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos (MF) e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos (PTF). Esta RDC, entre outras coisas, define as nomenclaturas relacionadas a produtos à base de plantas medicinais, como podemos observar na figura 1. A planta medicinal (Figura 1.a) é a planta em sua forma original, cultivada ou não, utilizada para tratamentos terapêuticos, na forma de planta fresca e colhida recentemente.

Assim surgem novas definições, como droga vegetal, derivados vegetais, medicamentos fitoterápicos e medicamentos tradicionais fitoterápicos. A droga vegetal (Figura 1.b), é a planta que passou pelo processo de colheita, estabilização e secagem, pode estar na forma íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada. O derivado vegetal (Figura 1.c) é a planta já na sua forma de extrato, óleo fixo e volátil, cera, exsudato e outros. As plantas medicinais, drogas vegetais e derivados vegetais, são considerados “matéria-prima vegetal”, e a partir dessa matéria-prima vegetal pode-se elaborar os medicamentos fitoterápicos (Figura 1.d) ou produtos tradicionais fitoterápicos (Figura 1.e). Ainda de acordo com RDC nº 26/2014, os medicamentos fitoterápicos são obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais cuja segurança e eficácia seja baseada em evidências clínicas e que sejam caracterizados pela constância de sua qualidade e os produtos tradicionais fitoterápicos, por sua vez, apresentam segurança e efetividade baseadas em dados de uso seguro e efetivo publicados na literatura técnico-científica (Brasil, 2014).

Figura 1 - Definições da RDC nº 26/2014 relacionadas a produtos à base de plantas medicinais. a) Plantas Medicinais; b) drogas vegetais; c) derivados vegetais; d) medicamentos fitoterápicos; e) produtos tradicionais fitoterápicos.



Fonte: Adaptado de Brasil (2014).

Ademais, os fitoterápicos devem ser comercializados em embalagens lacradas que permitam a proteção contra contaminação e inviolabilidade, com rotulagem contendo nomenclatura botânica, popular e comercial, via de administração, prazo de validade, número de lote, forma farmacêutica, restrição de uso por faixa etária e fraseologias pré-determinadas (Brasil, 2014).

Entre os critérios de controle de qualidade está a determinação de metais pesados em drogas vegetais e derivados vegetais, utilizados no preparo dos MF e PTF, utilizando laboratórios próprios ou colaboradores da Farmacopeia Brasileira (Brasil, 2014). Para isso, deve ser apresentado laudo de análise da droga vegetal, indicando o método utilizado, especificação e resultados obtidos da determinação de metais em um lote de amostras, passando por inspeções regulatórias após comercialização (Brasil, 2014). Nesse sentido, os medicamentos e outros produtos sujeitos à vigilância sanitária devem atender às normas e especificações estabelecidas na Farmacopeia Brasileira, onde está estabelecido os valores de limites permitidos de impurezas de metais e não metais, na matéria prima (Brasil, 2019a). E quando da ausência de informações na Farmacopeia Brasileira, deve-se adotar os compêndios internacionais oficiais (Brasil, 2019b).

No entanto, apesar dos esforços em regulamentar e fiscalizar os MF e os PTF, as plantas medicinais sob a forma de drogas vegetais, usadas para o preparo de infusão, decocção (chá medicinal) ou maceração, são de difícil fiscalização e controle de qualidade, quanto a presença de metais pesados. Esse fato se torna ainda mais agravante, se considerarmos que as drogas vegetais, principalmente espécies nativas que são coletadas nos ecossistemas locais (Palhares et al., 2021), são

comercializadas livremente em feiras, mercados populares e lojas de produtos naturais de vários estados brasileiros, podendo alcançar um grande público. Palhares et al. (2021), evidencia esse fato ao afirmar que a situação do mercado de produtos à base de plantas medicinais no Brasil ainda é precária, devido à problemas, como a contaminação por bactérias, presença de insetos e areia, adulteração por substituição de espécies ou misturas com partes de outras plantas, identificação incorreta de espécies vegetais, além da presença de minerais não essenciais. Ichim et al. (2020) afirma que o aumento da demanda por plantas medicinais resultou em problemas de adulteração intencional e contaminação acidental também em todo o mundo.

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

Metais pesados em plantas medicinais: potencial risco à saúde humana

Atualmente, têm ocorrido uma crescente preocupação no meio científico com a segurança e a qualidade (Zeiner & Cindrić, 2017) inerente à toxicidade de metais pesados em medicamentos à base de plantas, e isso é ilustrado pelos vários estudos realizados em países Asiáticos, como a China (Kong et al., 2020; Luo et al., 2021; Meng et al., 2021), Paquistão (Khan et al., 2021), Índia (Subramanian et al., 2012) e Filipinas (Solidum, 2014), em países Africanos, como Etiópia (Meseret; Ketema e Kassahun, 2020), Nigéria (Nkeiruka, Ebere & Obianime, 2012; Onyele & Anyanwu, 2018) e Argélia (Messoudi & Begaa, 2018), em países Europeus, como Moldávia (Zinicovscaia et al., 2020) e Espanha (Martín-Domingo et al., 2017), em países do Oriente Médio, como Jordânia (Ababneh, 2017), Arábia Saudita (Ibrahim, 2014; Brima, 2017) e Irã (Zinsaz et al., 2015; Kohzadi et al., 2019) e em países da América do Sul, como o Brasil (Caldas & Machado, 2004; Leal et al., 2013; Silva, Francisconi & Gonçalves, 2016; Caldeirão et al., 2021; Souza et al., 2021; Tschinkel et al., 2020) e Peru (Zárate-Quñones et al., 2021). Mas ainda há muito o que ser estudado (Zárate-Quñones et al., 2021), considerando a importância dos oligoelementos para o metabolismo humano, bem como os riscos inerentes à saúde humana (Silva, Francisconi & Gonçalves, 2016).

A quantificação de metais pesados e metaloides em plantas medicinais e seus impactos na saúde humana também são de grande importância devido ao aumento da poluição ambiental que afeta diretamente as plantas e, portanto, seus fitoterápicos (Silva, Francisconi & Gonçalves, 2016). Os metais pesados mais comuns implicados na toxicidade humana incluem chumbo, mercúrio, arsênio e cádmio, embora o alumínio e o cobalto também possam causar toxicidade (Santos et al., 2021; Souza et al., 2021). Entretanto, mesmo aqueles considerados essenciais para o metabolismo humano, quando ingeridos em grandes quantidades ou a longo prazo podem causar toxicidade em crianças, idosos, gestantes e lactantes (Tschinkel et al., 2020).

Entretanto, as drogas vegetais comercializadas livremente em vários países, inclusive no Brasil, não passam por um critério de controle de qualidade e fiscalização de metais pesados e metaloides quando vendidas nas ruas e demais comércios. A não quantificação de metais pesados em plantas medicinais expõe a população diariamente a estar ingerindo quantidades excessivas destes elementos, valores que conforme estudos do nosso grupo de pesquisa, comprovam que a concentração de metais como Cd, Co e Cr estão acima dos valores recomendados pela United States Pharmacopoeia Convention (USP) tanto em droga vegetal como em decocções de *Cordia salicifolia*, *Chiococca alba* (L.) Hitchc. e *Echites peltata* (Tschinkel et al., 2020), elementos como o Mg, Na, Al, Fe, Mn, Ni e Zn estão acima do limite permitido pela OMS em plantas secas de

Bauhinia forficata, *Eleusine indica* e *Orthosiphon stamineus* (Souza et al., 2021) e Mn em chá de *Hymenaea martiana* está acima do limite superior tolerável de ingestão (UL) para crianças de 1 a 6 anos (Rocha et al., 2019). Além disso, cálculos de riscos devido a ingestão diária por longo período, comprovam que a população pode sofrer riscos em decorrência da ingestão das plantas em forma de chás com concentração de minerais acima dos limites seguros para o consumo humano (Tschinkel et al., 2020). Sem contar que Pb, Cd e As não possuem limites de segurança definidos pelos órgãos de saúde (Santos et al., 2021).

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

A quantificação de metais e metaloides em algumas espécies de plantas medicinais pertencentes a lista do RENISUS, tem sido realizada tanto por pesquisadores brasileiros, como de outros países, como pode ser observado na Tabela 1 obtida a partir do nosso levantamento bibliográfico. De acordo com os resultados obtidos nas respectivas referências, algumas plantas medicinais possuem a capacidade de acumular elementos tóxicos como Cd, Cr, Se, Hg, Ni, Pb e As. Em algumas plantas medicinais, a concentração de metais pesados ou metaloides são maiores que os limites de impurezas estabelecidos pela Farmacopeia Americana (USP, 2017) e Farmacopeia Brasileira (Brasil 2019b). De fato, outros elementos também podem acumular nas folhas, cascas e raízes e que são transferidos para a infusão ou decocção, o que é muito mais perigoso e uma das principais razões dos efeitos tóxicos após a ingestão.

Tabela 1 - Metais e metaloides quantificados em plantas medicinais pertencentes a RENISUS.

ESPÉCIES	PAÍS	ELEMENTOS	AUTOR
<i>Allium sativum</i>	China	Cu, Zn, Pb, Cd, Cr e As	(Ji et al., 2018)
	China	Pb e L	(Liu et al., 2009)
	China	Cd	(Chen et al., 2013)
	Paquistão	Cu, Ni, Zn, Cr, Fe, Mn, Co e Pb	(Amin et al., 2013)
	Espanha	Sb, Se, Te e Bi	(Matos Reyes et al., 2009)
	Brasil	Hf, Mg, Sb, Sc, Cd, Co, Cr, Cu, Br, Ca, Fe, Hg, Ni, Mn, Na, Rb, Zn	(Silva, Francisconi & Gonçalves, 2016)
<i>Bidens pilosa</i>	China	As e Cd	(Sun et al., 2009)
	Brasil	Cu, P, K, Ca, Mg, S, Zn, Mn, Na e Fe	(Andreazza et al., 2015)
	Kenya	Cr, Mn, Cu e Zn	(Mogwasi et al., 2018)
	China	Cd	(Dai et al., 2021)
	Brasil	Cl, Cs, Hf, K, Mg, Sc, Cd, Co, Cr, Cu, Br, Ca, Fe, Hg, Ni, Mn, Na, Ba, Pb, Rb, Se, Ti, V	(Silva, Francisconi & Gonçalves, 2016)
<i>Calendula officinalis</i>	Irã	Pb e Cd	(Sharifi et al., 2021)
	Índia	Cu	(Goswami & Das, 2016)
	Estônia	Pb	(Meos et al., 2011)
	Índia	Cu, Cr, Mn, Fe, Ni, As, Pb e Hg	(Nema et al., 2014)
	China	Cd único ou Cd-Pb combinado	(Liu et al., 2008)
	Brasil	Pb, Li, Ser, B, Al, Ti, V, Ni, Rb, Sr, Zr, Pd, Sn, Cs	(Caldeirão et al., 2021)
	Brasil	Cl, Cs, K, Mg, Sb, Sc, Cd, Co, Cr, Cu, Br, Ca, Fe, Hg, Ni, Mn, Na, Ba, Pb, Rb, Zn	(Silva, Francisconi & Gonçalves, 2016)
<i>Curcuma longa</i>	Paquistão	Cd, Ni, Pb, Fe, Cr, Cu e Zn	(Mahmood et al., 2019)
	Arábia Saudita	Fe, Zn, Cu, Cr, Mn, Co, Ni, Pb e Cd	(Seddigi et al., 2016)
	Brasil	Cl, Cs, Hf, K, Mg, Sc, Cd, Co, Cr, Cu, Br, Ca, Fe, Hg, Ni, Mn, Na, Ba, Pb, Rb, Ti, Zn	(Silva, Francisconi & Gonçalves, 2016)
<i>Erythrina mulungu</i>	Brasil	Al, As, Au, Ba, Br, Ca, Ce, Cl, Co, Cr, Cs, Fe, Hf, Hg, K, La, Mg, Mn, Na, Rb, Sb, Sc, Se, Sm, Sr, Th, V, Zn	Leal et al., 2013
<i>Eucalyptus globulus</i>	China	Cd, Pb, Cu, Hg, Cr e Zn	(Luo et al., 2018)
	China	Cd	(Luo et al., 2015)
	Brasil	Cl, Hf, K, Sb, Sc, Cd, Co, Cr, Cu, Br, Ca, Fe, Hg, Ni, Mn, Ba, Pb, Rb, Se, V, Zn	(Silva, Francisconi & Gonçalves, 2016)

<i>Eugenia uniflora</i> ou <i>Myrtus brasiliiana</i> *	Brasil	Fe	(Neves et al., 2009)
	Brasil	Fe	(da Silva et al., 2015)
	Brasil	Cl, Cs, Hf, K, Mg, Sb, Sc, Cd, Co, Cr, Cu, Br, Ca, Fe, Hg, Ni, Mn, Na, Ba, Pb, Rb, Se, Zn	(Silva, Francisconi & Gonçalves, 2016)
<i>Foeniculum vulgare</i>	Brasil	Cu, Fe, Mn, Zn, Ca, K, Mg, Na	(Gomes et al. 2019)
<i>Harpagophytum procumbens</i>	Brasil	Al, Cr, Ba, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Mn, Mo, Ni, Pb, Sb, Se, Sn, Sr, Ca, K, Mg, P	(Tannus et al., 2021)
	Brasil	Cl, Cs, Hf, K, Mg, Sb, Sc, Co, Cr, Cu, Br, Ca, Fe, Hg, Ni, Mn, Na, Ba, Rb, Ti, V, Zn	(Silva, Francisconi & Gonçalves, 2016)
<i>Lippia sidoides</i>	Brasil	Pb, Li, Ser, B, Al, Ti, V, Ni, Rb, Sr, Zr, Pd, Sn, Cs	(Caldeirão et al., 2021)
	Brasil	As, Cl, K, Mg, Sc, Co, Cr, Cu, Br, Ca, Fe, Hg, Ni, Mn, Na, Pb, Ti, Zn	(Silva, Francisconi & Gonçalves, 2016)
<i>Malva sylvestris</i>	Irã	N, P, K, Ca, Mg, Fe, Zn, Cu, Mn, Na, Cd, Ni e Pb	(Moghaddam, Mehdizadeh & Sharifi, 2020)
	Espanha	Cd, Cu e Zn	(Montiel-Rozas, Madejón & Madejón, 2016)
	Irã	Cu	(Boojar & Goodarzi, 2007)
	Brasil	Cl, Cs, Hf, K, Mg, Sb, Sc, Cd, Co, Cr, Cu, Br, Ca, Fe, Hg, Ni, Mn, Na, Ba, Pb, Rb, Se, Ti, V, Zn	(Silva, Francisconi & Gonçalves, 2016)
<i>Mentha spp*</i> (<i>M. crispata</i> , <i>M. piperita</i> ou <i>M. villosa</i>) <i>Lippia sidoides</i>	Alemanha	Ni	(Khair et al., 2020)
	Sérvia	Cr, Mn e Fe	(Ražić & Đogo, 2010)
	Canadá	Cu e Zn	(Zheljazkov & Warman, 2004)
	Polônia	Cd, Cr, Ni e Pb	(Miroslawsk & Paukzsto, 2018)
	Polônia	Ca, Mg, Fe e Cu	(Raczuk, Biardzka & Daruk, 2008)
	Brasil	Al, Como, BA, CD, Cr, Cu, Fe, Mn, Ni, Pb, Se, Zn	(Milani et al., 2019)
	Brasil	Cl, Hf, K, Mg, Sb, Sc, Cd, Co, Cr, Cu, Br, Ca, Fe, Hg, Ni, Mn, Na, Ba, Pb, Rb, Ti, V, Zn	(Silva, Francisconi & Gonçalves, 2016)
<i>Mikania spp*</i> (<i>M. glomerata</i> ou <i>M. laevigata</i>)	Brasil	Cd e Pb	(Mamani et al., 2005)
	Brasil	Pb, Li, Ser, B, Al, Ti, V, Ni, Rb, Sr, Zr, Pd, Sn, Cs	(Caldeirão et al., 2021)
	Brasil	Pb	(Campos et al., 2009)
	Brasil	Cl, Cs, Hf, K, Mg, Sb, Sc, Cd, Co, Cr, Cu, Br, Ca, Fe, Hg, Ni, Mn, Na, Ba, Pb, Rb, Zn	(Silva, Francisconi & Gonçalves, 2016)
<i>Morus sp*</i>	Índia	Pb, Cr, Co, Cu, Cd, Ni, Mn, Zn e Fe	(Sharma et al., 2020)
	China	Cd	(Dai et al., 2020)
	China	Cu e Cr	(Yang et al., 2021)
	China	Cd	(Jiang et al., 2021)
	China	Pb e Cr	(Si, Peng, & Zhou, 2019)
<i>Ocimum gratissimum</i>	Gana	Pb, Hg, Cd, Al e As	(Annan, Dickson & Amponsah, 2013)
<i>Passiflora spp*</i> (<i>P. alata</i> , <i>P. edulis</i> ou <i>P. incarnata</i>)	Brasil	Zn, Cr e Cu	(Oliveira et al., 2009)
	Irã	Cd e Pb	(Mousavi et al., 2013)
	Brasil	Ca, Mg, Fe, Zn e Mn	(Freitas et al., 2007)
	Brasil	Ca (II), Co (II), Cu (II), Fe (III), K (I), Mg (II), Mn (II), Na (I) e íons Zn (II)	(Novaes et al., 2017)
	Brasil	Cl, Cs, Hf, K, Mg, Sb, Sc, Co, Cr, Cu, Br, Ca, Fe, Hg, Ni, Mn, Na, Ba, Pb, Rb, Se, Ti, V, Zn	(Silva, Francisconi & Gonçalves, 2016)
<i>Plantago major</i>	Alemanha	U	(Burger et al., 2021)
	Tchéquia	Cu, Ni, Cd, Zn, Pb e Mn	(Vaverková et al., 2018)
	Polônia	Mn, Zn, Mg e Ca	(Gucwa-Przepióra et al., 2016)
	Itália	Cu, Zn, Mn, Pb, Cr e Pd	(Malizia et al., 2012)
	Brasil	Cl, Cs, Hf, K, Mg, Sb, Sc, Co, Cr, Cu, Br, Ca, Fe, Hg, Ni, Mn, Na, Ba, Rb, Ti, V, Zn	(Silva, Francisconi & Gonçalves, 2016)
<i>Polygonum spp*</i> (<i>P. acre</i> ou <i>P. hydropiperoides</i>)	México	Mn	(Rivera-Becerril et al., 2013)
<i>Rhamnus purshiana</i>	Brasil	Hg, Pb e Cd	(Caldas & Machado, 2004)
	Brasil	Ca, Cu, Fe, Mg, Mn, Zn	(Santos Júnior et al., 2016)
	Brasil	Cl, Cs, Hf, K, Mg, Sc, Co, Cr, Cu, Br, Ca, Fe, Hg, Ni, Mn, Na, Ba, Pb, Rb, Se, Zn	(Silva, Francisconi & Gonçalves, 2016)
<i>Salix alba</i>	Tunísia	Cd	(Touati et al., 2019)
	Itália	Pb	(Pace et al., 2020)

	Romênia	Hg	(Esbri, Cacovean, & Higuera, 2018)
	Itália	Cd	(Pietrini et al., 2010)
<i>Schinus terebinthifolius</i> = <i>Schinus aroeira</i>	Brasil	Fe	(Kuki, Oliva, & Pereira, 2008)
	EUA	Hg	(Dong et al., 2013)
	Brasil	Cl, Hf, K, Mg, Sc, Co, Cr, Cu, Br, Ca, Fe, Hg, Ni, Mn, Na, Ba, Pb, Rb, Zn	(Silva, Francisconi & Gonçalves, 2016)
<i>Solanum paniculatum</i>	Brasil	Cl, Cs, Hf, K, Mg, Sb, Sc, Co, Cr, Cu, Br, Ca, Fe, Hg, Ni, Mn, Na, Ba, Pb, Rb, Zn	(Silva, Francisconi & Gonçalves, 2016)
<i>Stryphnodendron adstringens</i> = <i>Stryphnodendron barbatimam</i>	Brasil	Cl, Cs, Hf, K, Mg, Sb, Sc, Co, Cr, Cu, Br, Ca, Fe, Hg, Ni, Mn, Na, Ba, Pb, Rb, Se, Zn	(Silva, Francisconi & Gonçalves, 2016)
<i>Tagetes minuta</i>	Índia	Cr, Cd, Ni, Co e Pb	(Patel & Patra, 2014)
	Argentina	Pb	(Vergara Cid, Pignata, & Rodriguez, 2020)
	Argentina	Pb	(Faggioli et al., 2019)
	Argentina	Pb	(Salazar et al., 2016)
<i>Vernonia condensata</i>	Brasil	Pb, Li, Ser, B, Al, Ti, V, Ni, Rb, Sr, Zr, Pd, Sn, Cs	(Caldeirão et al., 2021)
<i>Vernonia spp*</i> (<i>V. ruficoma</i> ou <i>V. polyanthes</i>)	Brasil	As, Cl, Cs, Hf, K, Mg, Sb, Sc, Cd, Co, Cr, Cu, Br, Ca, Fe, Hg, Ni, Mn, Na, Ba, Pb, Rb, Se, Ti, V, Zn	(Silva, Francisconi & Gonçalves, 2016)

Fonte: Autores (2021).

Os macro e microelementos constituem naturalmente a estrutura e os metabólitos secundários das plantas, e podem ser acumulados em sua estrutura por meio de captação radicular, absorção e deposição foliar (Olajire & Ayodele, 2003), assim como ter a sua concentração e composição alterada devido a intensidade da luz, condições climáticas e ambientais, exposição a poluição do ar, água e principalmente a qualidade do solo. No entanto, quando tais plantas são consumidas para o tratamento de algumas doenças, sem o devido controle de qualidade e monitoramento dos metais, podem ocasionar danos à saúde (Tschinkel et al., 2020, Dalcorso et al., 2019; Nies, 1999; Sebastian et al., 2016). Dessa forma, a toxicidade dos metais provindos das plantas medicinais representa um problema de saúde pública, principalmente devido à bioacumulação em órgãos vitais (Lindh, 2013). As diretrizes de contaminantes da OMS propõem que a contaminação deve ser evitada e controlada por meio de medidas de garantia de qualidade, como boas práticas agrícolas e de coleta para plantas medicinais e boas práticas de fabricação para medicamentos fitoterápicos (WHO, 2007).

A questão que levantamos é que mesmo tendo disponível várias informações publicadas acerca do conteúdo de minerais em plantas medicinais e do potencial risco de toxicidade à saúde humana inerente a ingestão, essas informações têm sido pouco abordadas nas Informações Sistematizadas da RENISUS, sendo que das 31 monografias existentes, apenas 9 apresentam informações relativas a metais, sendo informado que não foram encontrados dados na literatura consultada, como na monografia de *Eucalyptus globulus* Labill., porém, como pode ser observado na tabela 1, metais pesados já foram quantificados nessas espécies, inclusive em amostras de origem brasileira. Observamos também que nas monografias de plantas medicinais presentes no volume 2 da Farmacopeia Brasileira oficial (Brasil, 2019b), constam apenas orientações de que a quantificação de metal pesado deva ser realizada de acordo com os métodos gerais estabelecidos no volume 1 da Farmacopeia Brasileira (Brasil, 2019b).

4. Considerações Finais

Os resultados encontrados nesse estudo evidenciaram que as Informações Sistematizadas da RENISUS não consideram as informações relativas a metais em plantas medicinais em todas as monografias, mesmo havendo dados publicados. Dessa forma, destacamos que é necessário o monitoramento periódico de metais pesados e a fiscalização de plantas

medicinais sob forma de drogas vegetais, com o intuito de mitigar a vulnerabilidade da população que consome esses produtos procurando benefícios à saúde com base na fitoterapia, e que pode estar se expondo a riscos. Além disso, sugerimos o desenvolvimento de monografia das plantas medicinais com a inclusão das informações relativas à quantificação de metais, com a comparação dos limites de ingestão estabelecidos pelos órgãos responsáveis. Cálculo de risco de ingestão de metais pesados nas plantas medicinais da RENISUS devem ser realizados em estudos futuros.

Referências

- Ababneh, F. A. (2017). The Hazard Content of Cadmium, Lead, and Other Trace Elements in Some Medicinal Herbs and Their Water Infusions. *International Journal of Analytical Chemistry*, 2017, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2017/6971916>
- Abdel-Aziz S. M., Aeron A. & Kahil T. A. (2016). Health Benefits and Possible Risks of Herbal Medicine. In: Garg N., Abdel-Aziz S., Aeron A. (eds.). *Microbes in Food and Health*. Springer, Cham., 97-116. https://doi.org/10.1007/978-3-319-25277-3_6
- Alexandre, R. F., Bagatini, F. & Simões, C. M. O. (2008). Potenciais interações entre fármacos e produtos à base de valeriana ou alho. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 18 (3), 455–463. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2008000300021>
- Amin, N. U, Hussain, A., Alamzeb, S. & Begum, S. (2013). Accumulation of heavy metals in edible parts of vegetables irrigated with waste water and their daily intake to adults and children, District Mardan, Pakistan. *Food Chemistry*, 136 (3–4), 1515–1523. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.09.058>
- Andreazza, R., Bortolon, L., Pieniz, S., Bento, F. M. & Camargo, F. A. O. (2015). Evaluation of two Brazilian indigenous plants for phytostabilization and phytoremediation of copper-contaminated soils. *Brazilian Journal of Biology*, 75 (4), 868–877. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.01914>
- Annan K., Dickson R. A. & Amponsah I. K. (2013). O conteúdo de metais pesados de algumas plantas medicinais selecionadas, amostradas em diferentes localizações geográficas. *Pharmacognosy Research*. 5 (2), 103–108. <https://doi.org/10.4103/0974-8490.110539>
- Barreiro, E. J. & Bolzani, V. S. (2009). Biodiversidade: Fonte potencial para a descoberta de fármacos. *Química Nova*, 32 (3), 679–688. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422009000300012>
- Boojar, M. M. A. & Goodarzi, F. (2007). The copper tolerance strategies and the role of antioxidative enzymes in three plant species grown on copper mine. *Chemosphere*, 67 (11), 2138–2147. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2006.12.071>
- Brandão, M. G. L., Cosenza, G. P., Pereira F. L., Vasconcelos, A. S. & Fagg, C. W. (2013). Changes in the trade in native medicinal plants in Brazilian public markets. *Environmental Monitoring and Assessment*, 185, 7013–7023. <https://doi.org/10.1007/s10661-013-3081-y>
- BRASIL. (2006a). Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS - PNPIC-SUS. Retrieved from <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/npnic.pdf>
- BRASIL. (2006b). Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. Retrieved from https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_fitoterapicos.pdf
- Brasil. (2009). Ministério da Saúde. Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS. Espécies vegetais. DAF/SCTIE/MS – RENISUS. Retrieved from <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/maio/07/renisus.pdf>
- BRASIL. (2014). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC n. 26, de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Diário Oficial da União, Brasília, 14 mai. 2014.
- BRASIL. (2019a). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC n° 301, de 21 de agosto de 2019. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União, Brasília, 22 AGO. 2019.
- BRASIL. (2019b). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC n° 298, de 12 de agosto de 2019. Dispõe sobre a aprovação da Farmacopeia Brasileira, 6ª edição. Diário Oficial da União, n. 156, 14 agosto 2019.
- BRASIL. (2021). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC n° 511, de 27 de maio de 2021. Dispõe sobre a admissibilidade de códigos farmacêuticos estrangeiros. Diário Oficial da União, n. 101, p. 146, 31 maio 2021.
- Brima, E. (2017). Toxic Elements in Different Medicinal Plants and the Impact on Human Health. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14 (10), 1209. <https://doi.org/10.3390/ijerph14101209>
- Burger, A., Weidinger, M., Baumann, N., Vesely, A. & Lichtscheidl, I. (2021). The response of the accumulator plants *Nocca caerulea*, *Nocca goeringensis* and *Plantago major* towards the uranium. *Journal of Environmental Radioactivity*, 229–230, 106544. <https://doi.org/10.1016/j.jenvrad.2021.106544>
- Caldas E. D. & Machado L. L. (2004). Cadmium, mercury and lead in medicinal herbs in Brazil. *Food and Chemical Toxicology*, 42 (4), 599–603. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2003.11.004>
- Caldeirão, L., Sousa, J., Nunes, L. C. G., Godoy, H. T., Fernandes, J. O. & Cunha, S. C. (2021). Herbs and herbal infusions: Determination of natural contaminants (mycotoxins and trace elements) and evaluation of their exposure. *Food Research International*, 144, 110322. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110322>

- Campos, M. M. A., Tonuci, H., Silva, S. M., S. Altoé, B., de Carvalho, D., Kronka, E. A. M., Pereira, A. M. S., Bertoni, B. W., C. França, S. & Miranda, C. E. S. (2009). Determination of lead content in medicinal plants by pre-concentration flow injection analysis-flame atomic absorption spectrometry: Determination of Lead Content in Medicinal Plants. *Phytochemical Analysis*, 20 (6), 445–449. <https://doi.org/10.1002/pca.1145>
- Carvalho, A. C. B., Lana, T. N., Perfeito, J. P. S. & Silveira, D. (2018). The Brazilian market of herbal medicinal products and the impacts of the new legislation on traditional medicines. *Journal of Ethnopharmacology*, 212, 29–35. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.09.040>
- Chen, Z., Zhao, Y., Guo, T. & Gu, L. (2013). Accumulation and Phytoavailability of Hexachlorocyclohexane Isomers and Cadmium in *Allium sativum* L. Under the Stress of Hexachlorocyclohexane and Cadmium. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 90 (2), 182–187. <https://doi.org/10.1007/s00128-012-0882-6>
- Dai, F., Luo, G., Li, Z., Wei, X., Wang, Z., Lin, S. & Tang, C. (2020). Physiological and transcriptomic analyses of mulberry (*Morus atropurpurea*) response to cadmium stress. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 205, 111298. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111298>
- Dai, H., Wei, S., Skuza, L. & Zhang, Q. (2021). Phytoremediation of two ecotypes cadmium hyperaccumulator *Bidens pilosa* L. sourced from clean soils. *Chemosphere*, 273, 129652. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.129652>
- DalCorso, G., Fasani, E., Manara, A., Visioli, G. & Furini, A. (2019). Heavy Metal Pollutions: State of the Art and Innovation in Phytoremediation. *International Journal of Molecular Sciences*, 20 (14), 3412. <https://doi.org/10.3390/ijms20143412>
- Dong, X., Ma, L. Q., Zhu, Y., Li, Y. & Gu, B. (2013). Mechanistic Investigation of Mercury Sorption by Brazilian Pepper Biochars of Different Pyrolytic Temperatures Based on X-ray Photoelectron Spectroscopy and Flow Calorimetry. *Environmental Science & Technology*, 47 (21), 12156–12164. <https://doi.org/10.1021/es4017816>
- Eddouks, M., Chattopadhyay, D., De Feo, V. & Cho, W. C. (2012). Medicinal Plants in the Prevention and Treatment of Chronic Diseases. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012, 1–2. <https://doi.org/10.1155/2012/458274>
- Esbrí, J. M., Cacovean, H. & Higuera, P. (2018). Usage Proposal of a common urban decorative tree (*Salix alba* L.) to monitor the dispersion of gaseous mercury: A case study from Turda (Romania). *Chemosphere*, 193, 74–81. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.11.007>
- Faggioli, V., Menoyo, E., Geml, J., Kemppainen, M., Pardo, A., Salazar, M. J. & Becerra, A. G. (2019). Soil lead pollution modifies the structure of arbuscular mycorrhizal fungal communities. *Mycorrhiza*, 29 (4), 363–373. <https://doi.org/10.1007/s00572-019-00895-1>
- Freitas, M. S. M., Monnerat, P. H., Vieira, I. J. C. & De Carvalho, A. J. C. (2007). Flavonóides e composição mineral de folhas de maracujazeiro amarelo em função da posição da folha no ramo. *Ciência Rural*, 37 (6), 1634–1639. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782007000600020>
- Gomes D. A. S., Alves J. P. S., Silva E. G. P., Novaes C. G., Silva D. S. & Aguiar R. M. (2019). Evaluation of metal content in tea samples commercialized in sachets using multivariate data analysis techniques. *Microchemical Journal*, 151, 104248. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2019.104248>
- Goswami, S. & Das, S. (2016). Copper phytoremediation potential of *Calendula officinalis* L. and the role of antioxidant enzymes in metal tolerance. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 126, 211–218. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2015.12.030>
- Gucwa-Przepióra, E., Nadgórska-Socha, A., Fojcik, B. & Chmura, D. (2016). Enzymatic activities and arbuscular mycorrhizal colonization of *Plantago lanceolata* and *Plantago major* in a soil root zone under heavy metal stress. *Environmental Science and Pollution Research*, 23 (5), 4742–4755. <https://doi.org/10.1007/s11356-015-5695-9>
- Ibrahim, A. M. (2014). Determination of some mineral and heavy metals in Saudi Arabia popular herbal drugs using modern techniques. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 8 (36), 893–898. <https://doi.org/10.5897/AJPP12.1455>
- Ichim, M. C., Häser, A. & Nick, P. (2020). Microscopic Authentication of Commercial Herbal Products in the Globalized Market: Potential and Limitations. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 876. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00876>
- Iser, B. P. M., Sliva, I., Raymundo, V. T., Poletto, M. B., Schuelter-Trevisol, F., Bobinski, F. (2020). Definição de caso suspeito da COVID-19: uma revisão narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 29 (3), e2020233. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742020000300018>
- Ji, Y., Wu, P., Zhang, J., Zhang, J., Zhou, Y., Peng, Y., Zhang, S., Cai, G. & Gao, G. (2018). Heavy metal accumulation, risk assessment and integrated biomarker responses of local vegetables: A case study along the Le'an river. *Chemosphere*, 199, 361–371. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.02.045>
- Jiang, Y., Jiang, S., Huang, R., Wang, M., Cao, H. & Li, Z. (2021). Accumulation of Cd by three forage mulberry (*Morus atropurpurea* Roxb.) cultivars in heavy metal-polluted farmland: A field experiment. *Environmental Science and Pollution Research*, 28 (3), 3354–3360. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-10744-w>
- Khair, K. U., Farid, M., Ashraf, U., Zubair, M., Rizwan, M., Farid, S., Ishaq, H. K., Iftikhar, U. & Ali, S. (2020). Citric acid enhanced phytoextraction of nickel (Ni) and alleviate *Mentha piperita* (L.) from Ni-induced physiological and biochemical damages. *Environmental Science and Pollution Research*, 27 (21), 27010–27022. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-08978-9>
- Khan, N., Jamila, N., Amin, F., Masood, R., Atlas, A., Khan, W., Ain, N. U. & Khan, S. N. (2021). Quantification of macro, micro and trace elements, and antimicrobial activity of medicinal herbs and their products. *Arabian Journal of Chemistry*, 14 (4), 103055. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2021.103055>
- Kohzadi S., Shahmoradi B., Ghaderi E., Loqmani H. & Maleki A. (2019). Concentration, Source, and Potential Human Health Risk of Heavy Metals in the Commonly Consumed Medicinal Plants. *Biological Trace Element Research*, 187 (1), 41–50. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1357-3>

- Kong D., Li X., Yao J., He Y., Luo J. & Yang M. (2020). Health risk assessment and bioaccessibility of toxic elements in edible and medicinal plants under different consumption methods. *Microchemical Journal*, 159 (6), 105577. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2020.105577>.
- Kuki, K. N., Oliva, M. A. & Pereira, E. G. (2008). Iron Ore Industry Emissions as a Potential Ecological Risk Factor for Tropical Coastal Vegetation. *Environmental Management*, 42 (1), 111–121. <https://doi.org/10.1007/s00267-008-9093-7>
- Leal, A. S., Prado, G., Gomes, T. C. B., Sepe, F. P. & Dalmázio, I. (2013). Determination of metals in medicinal plants highly consumed in Brazil. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 49 (3), 599–607. <https://doi.org/10.1590/S1984-82502013000300022>
- Leite P. M., Camargos L. M. & Castilho R. O. (2021). Recent progress in phytotherapy: A Brazilian perspective. *European Journal of Integrative Medicine*, 41, 101270. <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2020.101270>
- Lindh, U. (2013). Biological functions of the elements. In: Selinus O. (eds.). *Essentials of Medical Geology: revised edition*. Springer Dordrecht, 129-177. https://doi.org/10.1007/978-94-007-4375-5_7
- Liu, D., Zou, J., Meng, Q., Zou, J. & Jiang, W. (2009). Uptake and accumulation and oxidative stress in garlic (*Allium sativum* L.) under lead phytotoxicity. *Ecotoxicology*, 18 (1), 134–143. <https://doi.org/10.1007/s10646-008-0266-1>
- Liu, J., Zhou, Q., Sun, T., Ma, L. Q., & Wang, S. (2008). Growth responses of three ornamental plants to Cd and Cd–Pb stress and their metal accumulation characteristics. *Journal of Hazardous Materials*, 151 (1), 261–267. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2007.08.016>
- Luo, J., Qi, S., Peng, L., & Xie, X. (2015). Phytoremediation Potential of Cadmium-Contaminated Soil by *Eucalyptus globulus* Under Different Coppice Systems. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 94 (3), 321–325. <https://doi.org/10.1007/s00128-014-1450-z>
- Luo, J., Yang, D., Qi, S., Wu, J., & Gu, X. S. (2018). Using solar cell to phytoremediate field-scale metal polluted soil assisted by electric field. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 165, 404–410. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2018.09.031>
- Mahmood, N., Nazir, R., Khan, M., Khaliq, A., Adnan, M., Ullah, M. & Yang, H. (2019). Antibacterial Activities, Phytochemical Screening and Metal Analysis of Medicinal Plants: Traditional Recipes Used against Diarrhea. *Antibiotics*, 8 (4), 194. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8040194>
- Malizia, D., Giuliano, A., Ortaggi, G. & Masotti, A. (2012). Common plants as alternative analytical tools to monitor heavy metals in soil. *Chemistry Central Journal*, 6 (S2), S6. <https://doi.org/10.1186/1752-153X-6-S2-S6>
- Mamani, M. C. V., Aleixo, L. M., Abreu, M. F. & Rath, S. (2005). Simultaneous determination of cadmium and lead in medicinal plants by anodic stripping voltammetry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 37 (4), 709–713. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2004.11.049>
- Martín-Domingo M. C., Pla A., Hernández A. F., Olmedo P., Navas-Acien A., Lozano-Paniagua D. & Gil F. (2017). Determination of metalloid, metallic and mineral elements in herbal teas. Risk assessment for the consumers. *Journal of Food Composition and Analysis*, 60, 81–89. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2017.03.009>
- Matos Reyes, M. N., Cervera, M. L. & de la Guardia, M. (2009). Determination of total Sb, Se, Te, and Bi and evaluation of their inorganic species in garlic by hydride-generation–atomic-fluorescence spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 394 (6), 1557–1562. <https://doi.org/10.1007/s00216-009-2713-0>
- Meng, C., Wang, P., Hao, Z., Gao, Z., Li, Q., Gao, H., Liu, Y., Li, Q., Wang, Q. & Feng, F. (2021). Ecological and health risk assessment of heavy metals in soil and Chinese herbal medicines. *Environmental Geochemistry and Health*. <https://doi.org/10.1007/s10653-021-00978-z>
- Meos, A., Jürriado, T., Matto, V. & Raal, A. (2011). Lead Content in Pot Marigold (*Calendula officinalis* L.) Inflorescences and Leaves: Impact of Precipitations and Vicinity of Motorway. *Biological Trace Element Research*, 140 (2), 244–251. <https://doi.org/10.1007/s12011-010-8689-y>
- Meseret, M., Ketema, G. & Kassahun, H. (2020). Health Risk Assessment and Determination of Some Heavy Metals in Commonly Consumed Traditional Herbal Preparations in Northeast Ethiopia. *Journal of Chemistry*, 2020, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2020/8883837>
- Messaoudi M. & Begaa S. (2018). Application of INAA technique for analysis of essential trace and toxic elements in medicinal seeds of *Carum carvi* L. & *Foeniculum vul-gare* Mill. used in Algeria. *Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants*, 9, 39-45. <https://doi.org/10.1016/j.jarmap.2018.01.001>.
- Milani, R. F., Silvestre, L. K., Morgano, M. A. & Cadore, S. (2019). Investigation of twelve trace elements in herbal tea commercialized in Brazil. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 52, 111–117. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2018.12.004>
- Mirowski J. & Pauksto A. (2018). Determination of the Cadmium, Chromium, Nickel, and Lead Ions Relays in Selected Polish Medicinal Plants and Their Infusion. *Biological Trace Element Research*, 182, 147–151. <https://doi.org/10.1007/s12011-017-1072-5>
- Moghaddam, M., Mehdizadeh, L. & Sharifi, Z. (2020). Macro- and microelement content and health risk assessment of heavy metals in various herbs of Iran. *Environmental Science and Pollution Research*, 27 (11), 12320–12331. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-07789-2>
- Mogwasi, R., Zor, S., Kariuki, D. K., Getenga, M. Z. & Nischwitz, V. (2018). Sequential Extraction as Novel Approach to Compare 12 Medicinal Plants From Kenya Regarding Their Potential to Release Chromium, Manganese, Copper, and Zinc. *Biological Trace Element Research*, 182 (2), 407–422. <https://doi.org/10.1007/s12011-017-1083-2>
- Montiel-Rozas, M. M., Madejón, E. & Madejón, P. (2016). Effect of heavy metals and organic matter on root exudates (low molecular weight organic acids) of herbaceous species: An assessment in sand and soil conditions under different levels of contamination. *Environmental Pollution*, 216, 273–281. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.05.080>

- Mousavi, Z., Ziarati, P., Dehaghi, M. E. & Qomi, M. (2013). Heavy Metals (Lead and Cadmium) in some Medicinal Herbal Products in Iranian Market. *Iranian Journal of Toxicology*, 8 (24), 1004-1010.
- Nema, N. K., Maity, N., Sarkar, B. K. & Mukherjee, P. K. (2014). Determination of trace and heavy metals in some commonly used medicinal herbs in Ayurveda. *Toxicology and Industrial Health*, 30 (10), 964–968. <https://doi.org/10.1177/0748233712468015>
- Neves, N. R., Oliva, M. A., Cruz Centeno, D., Costa, A. C., Ribas, R. F., & Pereira, E. G. (2009). Photosynthesis and oxidative stress in the restinga plant species *Eugenia uniflora* L. exposed to simulated acid rain and iron ore dust deposition: Potential use in environmental risk assessment. *Science of The Total Environment*, 407 (12), 3740–3745. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.02.035>
- Nies, D. (1999). Microbial heavy-metal resistance. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 51, 730–750. <https://doi.org/10.1007/s002530051457>
- Nkeiruka I. Z. , Ebere O. O. & Obianime A. W. (2012). Nigerian herbal remedies and heavy metals: violation of standard recommended guidelines. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2 (3), S1423–30. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(12\)60430-4](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(12)60430-4).
- Novaes, C. G., Romão, I. L. S., Santos, B. G., Ribeiro, J. P., Bezerra, M. A. & Silva, E. G. P. (2017). Screening of *Passiflora* L. mineral content using principal component analysis and Kohonen self-organizing maps. *Food Chemistry*, 233, 507–513. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.04.111>
- Olajire, A. A. & Ayodele, E. T. (2003). Study of atmospheric pollution levels by trace elements analysis of tree bark and leaves. *Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia*, 17 (1). <https://doi.org/10.4314/bcse.v17i1.61724>
- Oliveira J. P. B, Lopes J. C., Alexandre R. S., Jasper A. P. S., Santos L. N. S. & Oliveira L. B. (2009). Concentração de metais pesados em plantas de maracujá doce cultivadas em dois solos tratados com lodo de esgoto. *Engenharia Ambiental - Espírito Santo do Pinhal*, 6 (2), 217-223.
- Onyele, O. G. & Anyanwu, E. D. (2018). Human health risk assessment of some heavy metals in a rural spring, southeastern Nigeria. *African Journal of Environment and Natural Science Research*, 1 (1), 15-23.
- Pace, R., Liberati, D., Sconocchia, P. & De Angelis, P. (2020). Lead transfer into the vegetation layer growing naturally in a Pb-contaminated site. *Environmental Geochemistry and Health*, 42 (8), 2321–2329. <https://doi.org/10.1007/s10653-019-00429-w>
- Palhares, R. M., Baratto, L. C., Scopel, M., Mügge, F. L. B. & Brandão, M. G. L. (2021). Medicinal Plants and Herbal Products From Brazil: How Can We Improve Quality? *Frontiers in Pharmacology*, 11, 606623. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.606623>
- Patel, A. & Patra, D. D. (2014). Influence of heavy metal rich tannery sludge on soil enzymes vis-à-vis growth of *Tagetes minuta*, an essential oil bearing crop. *Chemosphere*, 112, 323-332. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.04.063>
- Pietrini, F., Zacchini, M., Iori, V., Pietrosanti, L., Ferretti, M. & Massacci, A. Spatial distribution of cadmium in leaves and its impact on photosynthesis: examples of different strategies in willow and poplar clones. *Plant Biology*, 12 (2), 355-363. <https://doi.org/10.1111/j.1438-8677.2009.00258.x>
- Raczuk, J., Biardzka, E. & Daruk, J. (2008). The content of Ca, Mg, Fe and Cu in selected species of herbs and herb infusions. *Rocz Panstw Zakl Hig*, 59 (1), 33-40.
- Ražić, S. & Đogo, S. (2010). Determination of chromium in *Mentha piperita* L. and soil by graphite furnace atomic absorption spectrometry after sequential extraction and microwave-assisted acid digestion to assess potential bioavailability. *Chemosphere*, 78 (4), 451–456. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2009.10.028>
- Ribeiro, L. H. L. (2019). Análise dos programas de plantas medicinais e fitoterápicos no Sistema Único de Saúde (SUS) sob a perspectiva territorial. *Ciência & Saúde Coletiva*, 24 (5), 1733–1742. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018245.15842017>
- Rivera-Becerril, F., Juárez-Vázquez, L. V., Hernández-Cervantes, S. C., Acevedo-Sandoval, O. A., Vela-Correa, G., Cruz-Chávez, E., Moreno-Espíndola, I. P., Esquivel-Herrera, A. & León-González, F. (2013). Impacts of Manganese Mining Activity on the Environment: Interactions Among Soil, Plants, and Arbuscular Mycorrhiza. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 64 (2), 219–227. <https://doi.org/10.1007/s00244-012-9827-7>
- 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. (2019). 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*, 2019, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2019/4806068>
- Salazar, M. J., Rodriguez, J. H., Cid, C. V. & Pignata, M. L. (2016). Auxin effects on Pb phytoextraction from polluted soils by *Tegetes minuta* L. and *Bidens pilosa* L.: Extractive power of their root exudates. *Journal of Hazardous Materials*, 311, 63–69. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2016.02.053>
- Santos Júnior, A. F., Matos, R. A., Andrade, E. M. J., Dos Santos, W. N. L., Magalhães, H. I. F., Costa, F. N. & Korn, M. G. A. (2016). Multielement Determination of Macro and Micro Contents in Medicinal Plants and Phytomedicines from Brazil by ICP OES. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 18 (2), 376-384. <https://doi.org/10.5935/0103-5053.20160187>
- Santos L. C. W., Arakaki D. G., Melo, E. S. P. & Nascimento V. A. (2021). Health Hazard Assessment Due to Slimming Medicinal Plant Intake. *Biological Trace Element Research*. <https://doi.org/10.1007/s12011-021-02732-z>
- Sebastian, P., Mihaela, O., Anca, S. & Tiberiu, R. (2016). Chromium: toxicity and tolerance in plants. A review. *Ecoterra - Journal of Environmental Research and Protection*, 13 (4), 13-18.
- Seddiqi, Z. S., Kandhro, G. A., Shah, F., Danish, E. & Soylyak, M. (2016). Assessment of metal contents in spices and herbs from Saudi Arabia. *Toxicology and Industrial Health*, 32 (2), 260–269. <https://doi.org/10.1177/0748233713500822>

- Sharifi, P., Bidabadi, S. S., Zaid, A. & Abdel Latif, A. A. H. (2021). Efficacy of multi-walled carbon nanotubes in regulating growth performance, total glutathione and redox state of *Calendula officinalis* L. cultivated on Pb and Cd polluted soil. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 213, 112051. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112051>
- Sharma, P., Yadav, P., Ghosh, C., & Singh, B. (2020). Heavy metal capture from the suspended particulate matter by *Morus alba* and evidence of foliar uptake and translocation of PM associated zinc using radiotracer (^{65}Zn). *Chemosphere*, 254, 126863. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.126863>
- Si, L., Peng, X., & Zhou, J. (2019). The suitability of growing mulberry (*Morus alba* L.) on soils consisting of urban sludge composted with garden waste: A new method for urban sludge disposal. *Environmental Science and Pollution Research*, 26 (2), 1379–1393. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-3635-1>
- Silva, L. C., Araújo, T. O., Martinez, C. A., Almeida Lobo, F., Azevedo, A. A. & Oliva, M. A. (2015). Differential responses of C3 and CAM native Brazilian plant species to a SO₂- and SPMFe-contaminated Restinga. *Environmental Science and Pollution Research*, 22 (18), 14007–14017. <https://doi.org/10.1007/s11356-015-4391-0>
- Silva, P. S. C., Francisconi, L. S. & Gonçalves, R. D. M. R. (2016). Evaluation of Major and Trace Elements in Medicinal Plants. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 27 (12), 2273-2289. <https://doi.org/10.5935/0103-5053.20160123>
- Silveira, P. F., Bandeira, M. A. M. & Arrais, P. S. D. (2008). Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: Uma realidade. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 18 (4), 618–626. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2008000400021>
- Solidum, J. N. (2014). Lead Levels in Fresh Medicinal Herbs and Commercial Tea Products from Manila, Philippines. *APCBEE Procedia*, 10, 281–285. <https://doi.org/10.1016/j.apcbee.2014.10.053>
- Subramanian, R., Gayathri, S., Rathnavel, C. & Raj, V. (2012). Analysis of mineral and heavy metals in some medicinal plants collected from local market. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2 (1), S74-S78. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(12\)60133-6](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(12)60133-6)
- Souza, I. D., Melo, E. S. P., Nascimento, V. A., Pereira, H. S., Silva, K. R. N., Espindola, 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, Â. A. & Nascimento, V. A. (2021). Potential Health Risks of Macro- and Microelements in Commercial Medicinal Plants Used to Treatment of Diabetes. *BioMed Research International*, 2021, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2021/6678931>
- Sun, Y., Zhou, Q., Liu, W., An, J., Xu, Z. Q. & Wang, L. (2009). Joint effects of arsenic and cadmium on plant growth and metal bioaccumulation: A potential Cd-hyperaccumulator and As-excluder *Bidens pilosa* L. *Journal of Hazardous Materials*, 165 (1–3), 1023–1028. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2008.10.097>
- Tannus, C. A., Souza Dias, F., Santana, F. B., Santos, D. C. M. B., Magalhães, H. I. F., Souza Dias, F. & Santos Júnior, A. F. (2021). Multielement Determination in Medicinal Plants and Herbal Medicines Containing *Cynara scolymus* L., *Harpagophytum procumbens* D.C., and *Maytenus ilifolia* (Mart.) ex Reiss from Brazil Using ICP OES. *Biological Trace Element Research*, 199 (6), 2330–2341. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02334-1>
- Touati, M., Bottega, S., Ruffini Castiglione, M., Sorce, C., Béjaoui, Z. & Spanò, C. (2019). Modulation of the defence responses against Cd in willow species through a multifaceted analysis. *Plant Physiology and Biochemistry*, 142, 125–136. <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2019.07.005>
- 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., Espindola, P. R., de Souza, I. D., Nascimento, V. A., Júnior, J. L. R., Geronimo, A. C. R., dos Reis, F. J. M. & Nascimento, V. A. (2020). The Hazardous Level of Heavy Metals in Different Medicinal Plants and Their Decoctions in Water: A Public Health Problem in Brazil. *BioMed Research International*, 2020, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2020/1465051>
- U.S. Pharmacopeia (USP). (2017). Official from December 1, 2017, Copyright (c) 2017 -e United States. Pharmacopeia Convention.
- Vaverková, M. D., Elbl, J., Radziemska, M., Adamcová, D., Kintl, A., Baláková, L., Bartoň, S., Hladký, J., Kynický, J., & Brtnický, M. (2018). Environmental risk assessment and consequences of municipal solid waste disposal. *Chemosphere*, 208, 569–578. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.06.026>
- Vergara Cid, C., Pignata, M. L. & Rodriguez, J. H. (2020). Effects of co-cropping on soybean growth and stress response in lead-polluted soils. *Chemosphere*, 246, 125833. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.125833>
- World Health Organization (WHO). (2007). Guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues. 105.
- World Health Organization (WHO). (2019). Global Report on Traditional and Complementary Medicine. 228.
- Yang, L., Meng, L., Gao, H., Wang, J., Zhao, C., Guo, M., He, Y. & Huang, L. (2021). Building a stable and accurate model for heavy metal detection in mulberry leaves based on a proposed analysis framework and laser-induced breakdown spectroscopy. *Food Chemistry*, 338, 127886. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127886>
- Zárate-Quiñones, R. H., Custodio, M., Orellana-Mendoza, E., Cuadrado-Campó, W. J., Grijalva-Aroni, P. L. & Peñaloza, R. (2021). Determination of toxic metals in commonly consumed medicinal plants largely used in Peru by ICP-MS and their impact on human health. *Chemical Data Collections*, 33, 100711. <https://doi.org/10.1016/j.cdc.2021.100711>
- Zeiner, M. & Cindrić, I. J. (2017). Review – trace determination of potentially toxic elements in (medicinal) plant materials. *Anal Methods*, 9 (10), 1550–74. <https://doi.org/10.1039/C7AY00016B>.
- Zheljazkov, V. D. & Warman, P. R. (2004). Application of High-Cu Compost to Dill and Peppermint. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52 (9), 2615–2622. <https://doi.org/10.1021/jf035137y>
- Zhu, H., Wang, W., Wang, X., Pan, G., Zhu, Y. & Feng, Y. (2021). The toxicity and safety of Chinese medicine from the bench to the bedside. *Journal of Herbal Medicine*, 28, 100450. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2021.100450>

Zinicovscaia, I., Gundorina, S., Vergel, K., Grozdov, D., Ciocarlan, A., Aricu, A., Dragalin, I. & Ciocarlan, N. (2020). Elemental analysis of Lamiaceae medicinal and aromatic plants growing in the Republic of Moldova using neutron activation analysis. *Phytochemistry Letters*, 35, 119-127. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2019.10.009>.

Zinsaz, N., Mahernia, S., Bagherzadeh, K., Dadrass, O. G., & Amanlou, M. (2015). Determination of heavy metals (cadmium, lead, copper) in herbal syrups by polarography. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 7 (8), 28-31.