

## Plantas medicinais e metais pesados: uma revisão bibliométrica

Medicinal plants and heavy metals: a library review

Plantas medicinales y metales pesados: una revisión de biblioteca

Recebido: 28/06/2022 | Revisado: 09/07/2022 | Aceito: 12/07/2022 | Publicado: 19/07/2022

### **Natiele da Silva Galvan**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7207-1583>  
Universidade do Estado de Santa Catarina, Brasil  
E-mail: [natiele.galvan@gmail.com](mailto:natiele.galvan@gmail.com)

### **Mari Lucia Campos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-2067>  
Universidade do Estado de Santa Catarina, Brasil  
E-mail: [mari.campos@udesc.br](mailto:mari.campos@udesc.br)

### **David José Miquelluti**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7369-6163>  
Universidade do Estado de Santa Catarina, Brasil  
E-mail: [david.miquelluti@udesc.br](mailto:david.miquelluti@udesc.br)

### **Márcia Eduarda Souza Esteves**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9374-1462>  
Universidade do Estado de Santa Catarina, Brasil  
E-mail: [eduardaestevesm@gmail.com](mailto:eduardaestevesm@gmail.com)

### **Priscilla Dors**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1672-6327>  
Universidade do Estado de Santa Catarina, Brasil  
E-mail: [priscilladors@gmail.com](mailto:priscilladors@gmail.com)

### **Resumo**

A utilização de plantas medicinais é uma prática muito antiga. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, aproximadamente 80% da população utiliza plantas para fins terapêuticos. Plantas medicinais são espécies vegetais com vários princípios ativos, que podem agir no organismo humano e de animais para combater muitas doenças. Apesar de seus efeitos benéficos para a saúde, muitos estudos relatam a contaminação por metais pesados, por fontes naturais e antropogênicas. O objetivo deste artigo foi analisar qualitativamente publicações, realizadas nos últimos 10 anos, sobre contaminação por metais pesados em plantas medicinais, a fim de compreender os mecanismos de tolerância das plantas a presença de metais pesados, conhecer a legislação que norteia o uso de plantas medicinais, e compreender o que ainda precisa ser feito para evitar a contaminação por metais pesados por meio das plantas medicinais. Para a elaboração desta revisão foi realizada uma busca na base Scopus, utilizando os termos “heavy metal” and “medicinal plants”. Após a busca, os trabalhos foram analisados com auxílio do software VOSviewer®. Conclui-se que o interesse pelas plantas nos últimos 10 anos é constante. As plantas possuem diferentes formas para tolerar a presença de metais pesados. Novas regulamentações precisam ser implementadas, a fiscalização de produtos à base de plantas precisa ser mais rigorosa e a população precisa ser melhor informada quanto às propriedades terapêuticas baseadas em trabalhos científicos e sobre as possíveis fontes de contaminação presentes nas plantas.

**Palavras-chave:** Plantas medicinais; Metais pesados; Segurança alimentar.

### **Abstract**

The use of medicinal plants is a very old practice. According to the World Health Organization, approximately 80% of the population uses plants for therapeutic purposes. Medicinal plants are plant species with several active principles, which can act in the human and animal body to fight many diseases. Despite its beneficial health effects, many studies report contamination by heavy metals, both from natural and anthropogenic sources. In many countries, medicinal plants are used and marketed with little or no supervision for the presence of heavy metals. The objective of this article was to qualitatively analyze publications, carried out in the last 10 years, on contamination by heavy metals in medicinal plants, in order to understand the mechanisms of tolerance of plants to the presence of heavy metals, to know the legislation that guides the use of medicinal plants and understand what still needs to be done to avoid contamination by heavy metals through medicinal plants. For the elaboration of this review, a search was carried out in the Scopus database, using the terms “heavy metal” and “medicinal plants”. After the search, the works were analyzed using the VOSviewer® software. It is concluded that the interest in plants in the last 10 years is constant. Plants have different ways to tolerate the presence of heavy metals. New regulations need to be implemented, the inspection of herbal products needs to be more rigorous and the population needs to be better informed about the therapeutic properties based on scientific work and about the possible contamination present in plants.

**Keywords:** Medicinal plants; Heavy metals; Food security.

### Resumen

El uso de plantas medicinales es una práctica muy antigua. Según la Organización Mundial de la Salud, aproximadamente el 80% de la población usa las plantas con fines terapéuticos. Las plantas medicinales son especies vegetales con varios principios activos, que pueden actuar en el organismo humano y animal para combatir numerosas enfermedades. A pesar de sus efectos beneficiosos para la salud, muchos estudios reportan contaminación por metales pesados, tanto de fuentes naturales como antropogénicas. El objetivo de este artículo fue analizar cualitativamente publicaciones, realizadas en los últimos 10 años, sobre contaminación por metales pesados en plantas medicinales, con el fin de comprender los mecanismos de tolerancia de las plantas a la presencia de metales pesados, conocer la legislación que orienta el uso de las plantas medicinales, y comprender lo que queda por hacer para evitar la contaminación por metales pesados a través de las plantas medicinales. Para la elaboración de esta revisión se realizó una búsqueda en la base de datos Scopus, utilizando los términos “metal pesado” y “plantas medicinales”. Después de la búsqueda, los trabajos fueron analizados mediante el software VOSviewer®. Se concluye que el interés por las plantas en los últimos 10 años es constante. Las plantas tienen diferentes formas de tolerar la presencia de metales pesados. Es necesario implementar nuevas regulaciones, la inspección de los productos a base de hierbas debe ser más rigurosa y la población debe estar mejor informada sobre las propiedades terapéuticas basadas en trabajos científicos y sobre la posible contaminación presente en las plantas.

**Palabras clave:** Plantas medicinales; Metales pesados; Seguridad alimenticia.

## 1. Introdução

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), 80% da população de países em desenvolvimento faz uso de práticas tradicionais na atenção primária à saúde, desse total, 85% fazem uso de plantas medicinais (Rosa *et al.*, 2011).

Várias plantas medicinais podem acumular metais pesados enquanto crescem em seus habitats naturais. Alguns desses metais pesados como Cu, Fe, Mn, Ni e Zn, são considerados oligoelementos essenciais ou nutrientes minerais e desempenham funções estruturais e bioquímicas, como o crescimento das plantas, transporte de elétrons, reações de redução e de oxidação e muitas outras atividades metabólicas (Dogan *et al.*, 2014). No entanto, elementos como As, Cd, Hg e Pb, podem causar vários distúrbios, mesmo em pequenas concentrações, tanto para as plantas quanto para seus consumidores (Shahid *et al.*, 2017).

Com o rápido desenvolvimento da urbanização e industrialização, poluentes como metais pesados, poluentes orgânicos persistentes, pesticidas e micro plásticos entraram no meio ambiente (Mziray & Kimirei, 2016). Inúmeras atividades humanas como a indústria, metalúrgica, mineração, uso de fertilizantes minerais contendo metais pesados (Zhao *et al.*, 2014) e atividades de tráfego (De Lurdes Dinis & Fiúza, 2011) levam ao acúmulo de metais pesados em ambientes naturais. Os metais pesados liberados no ar, solo e meio ambiente podem ser absorvidos pelas plantas através da raiz e folhas, causar alterações do metabolismo da planta e gerar um grave risco à saúde humana (Shahid *et al.*, 2017).

A exposição por Cd, Hg e Pb em seres humanos resulta na diminuição da capacidade de regular o estresse oxidativo, induzindo a danos no DNA, à peroxidação lipídica, à modificação de proteínas e doenças como câncer, problemas cardiovasculares, diabetes, aterosclerose, desordens neurológicas (doença de Alzheimer, doença de Parkinson), inflamações crônicas, entre outras (ATSDR, 2013; Wani *et al.*, 2015, Zhou *et al.*, 2016, Campos *et al.*, 2018). O As é um elemento genotóxico, mutagênico e carcinogênico que inibe mais de 200 enzimas em humanos (Campos *et al.*, 2018). O Zn é um nutriente vital para o corpo humano (Zhou *et al.*, 2016). No entanto, o excesso pode resultar em problemas de saúde manifestando-se como vômitos, anemia, irritações na pele, náuseas, cólicas estomacais e febre metálica com sintomas semelhantes aos da gripe (Wyszkowska *et al.*, 2016).

Até hoje, no Brasil e em muitos países, as plantas medicinais são usadas e comercializadas com pouca ou nenhuma fiscalização, especialmente, no que se refere à presença de metais pesados (Cd, Cr, Mn, Pb, entre outros) ou outros elementos potencialmente tóxicos (As, por exemplo). Muito dessas atividades são realizadas apenas com o conhecimento tradicional, não havendo informações sobre a dosagem diária máxima, o que pode causar toxicidade em crianças, adultos e idosos.

O objetivo deste artigo foi analisar qualitativamente publicações, realizadas nos últimos 10 anos, sobre a contaminação por metais pesados em plantas medicinais, a fim de descrever os efeitos causados por eles nas plantas, conhecer a legislação que norteia o uso de plantas medicinais, e compreender o que precisa ser feito para evitar a contaminação de metais pesados por meio de plantas medicinais.

## 2. Metodologia

O trabalho apresentado refere-se a uma revisão bibliométrica, o qual foi realizada por meio do levantamento em uma base de dados, composta por artigos científicos publicados. A revisão bibliométrica foi escolhida por ser um método planejado para responder a uma pergunta específica, e que possibilita coletar, selecionar e analisar criticamente os estudos.

Os dados foram processados em janeiro de 2021 e o método utilizado foi de pesquisa exploratória, sendo que a base de dados escolhida para tanto foi a Scopus, disponível no portal Periódicos CAPES. Woszezenk (2013) afirma que os resultados da pesquisa mostraram que o Scopus indexa um número muito maior de artigos do que as outras bases de dados.

Após a escolha do indexador, foram estabelecidos os critérios de busca. Com a finalidade de realizar uma ampla cobertura das publicações sobre o tema de contaminação de plantas medicinais por metais pesados, foi investigada a área como um todo, de forma a coletar todos os possíveis estudos desenvolvidos entre os anos de 2011 e 2021.

No campo buscar correspondente a “título”, “palavras-chave” e “resumo” as palavras inseridas foram: “MEDICINAL PLANTS” and “HEAVY METAL”, refinando para artigos e excluindo revisões, artigos de conferência, capítulos de livro etc. Após a busca os trabalhos foram analisados estatisticamente pelas métricas de busca da base de dados com auxílio do software VOsviewer®. Os dados obtidos foram: número de publicações ao longo de dez anos (2011-2021), palavras-chave, países, as distribuições das publicações em categorias temáticas e periódicos, e mapeamento dos autores.

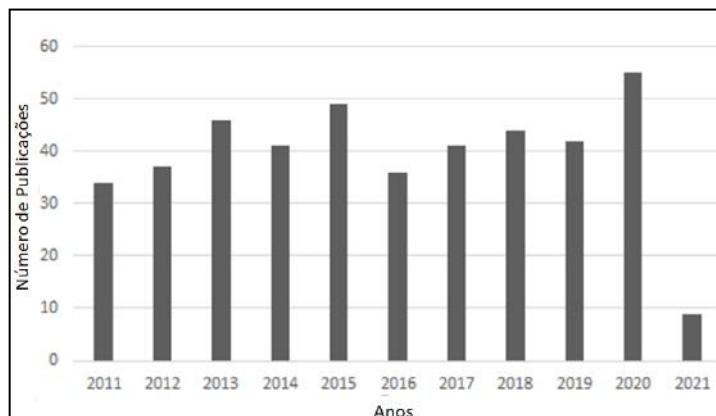
## 3. Resultados e Discussão

### Análise qualitativa das publicações

Seguindo os critérios de busca na base de dados Scopus obteve-se um total de 434 artigos, que continham os termos “MEDICINAL PLANTS” and “HEAVY METAL” no título, palavras-chaves e no resumo. A figura 1 apresenta o número de publicações por ano.

Nos últimos 10 anos o número de artigos publicados sobre plantas medicinais e metais pesados se manteve em alta. Isso possivelmente seja resultado do aumento das fontes poluentes, desde o início do século 20, oriundas de atividades antropogênicas, como indústria, queima de combustíveis fósseis, mineração, fundição, incêndios florestais, tráfego, resíduos municipais, esgotos, fertilizantes minerais e pesticidas (Asgari *et al.* 2017, Ozturk *et al.* 2017, Ghori *et al.* 2019, Yasar *et al.* 2012, Osma *et al.* 2014).

**Figura 1.** Total de publicações obtidas na base Scopus para as palavras chaves “medicinal plant” and “heavy metal” no período de 2011 a 2021.



Fonte: Elaboração dos autores (2022).

O interesse constante em pesquisas nessa área, pode-se explicar pelo fato que o uso de produtos à base de plantas continua crescendo e novos produtos são introduzidos no mercado, os problemas de saúde pública e as preocupações em torno de sua segurança também são cada vez mais reconhecidos. Embora alguns medicamentos fitoterápicos tenham potencial promissor e sejam amplamente utilizados, muitos deles permanecem não testados e seu uso também não monitorado. Isso torna o conhecimento de seus potenciais efeitos adversos muito limitado e a identificação das terapias mais seguras e eficazes, bem como a promoção de seu uso racional, mais difícil (OPAS, 2002b)

As publicações do período estudado (tabela 1) têm origem em 34 países, sendo representados pela Ásia (39,47%) e a pela Europa (39,47%), África (13,15%), América (5,26%) e pôr fim a Oceania (2,63%).

A Índia é o país com maior número de publicações e total de citações sobre contaminação em plantas por metais pesados; são listadas 156 publicações e 1101 citações. O Brasil encontra-se em 8º lugar no ranking global, com 26 publicações e 202 citações (Tabela 1).

**Tabela 1.** Número de publicações de acordo com o país de origem e número total de citações, no período de 2011 a 2021.

País	Nº de publicações	Total de Citações
Índia	156	1101
China	113	987
Paquistão	54	460
Rússia	31	97
Turquia	29	212
Irã	26	266
Polônia	26	263
Brasil	26	202

Fonte: Elaboração dos autores, através dos dados obtidos no aplicativo VOSviewer.

A Índia possuiu uma grande biodiversidade vegetal, estima-se que mais de 18.000 espécies de plantas ocorram em diferentes regiões fito-geológicas e ecológicas do país, nas quais cerca de um terço são medicinais e economicamente importantes (Revathi *et al.*, 2013). É um dos países que mais consome e exporta plantas medicinais no mundo. O volume de chá exportado de abril a janeiro de 2021 foi de 172,46 milhões de kg (Invest India, 2020).

No Paquistão, aproximadamente 80% da população depende de plantas medicinais (Mahmood *et al.*, 2012). Neste país, os pesquisadores investigam plantas que são utilizadas em remédios para o tratamento de diversas doenças (Mahmood *et al.*, 2011; Mahmood *et al.*, 2011b). Os cientistas reconhecem essa necessidade de estudar as plantas medicinais e preparações à base de ervas e são avaliadas segundo as diretrizes da OMS. Esses estudos são planejados para apresentar informações científicas sobre a qualidade, segurança e eficácia das plantas medicinais. Infelizmente, muitos autores relatam a falta de dados de qualidade, segurança e eficácia sobre medicamentos à base de plantas (Mahmood *et al.*, 2011).

Pode-se observar na tabela 1, que existe uma grande diferença do número de publicações feitas na China e os demais países incluindo o Brasil. Esta diferença pode estar ligada ao incentivo à pesquisa e desenvolvimento do país. Os dois maiores mercados mundiais que lideram o investimento em pesquisa e desenvolvimento são os EUA (US\$ 500 bilhões/ano) e a China (US\$ 408 bilhões/ano). Esses países representam 62% do investimento global na área. O Brasil está em nono lugar, investindo US\$ 42,1 bilhões o que representa 2,3% do investimento mundial em pesquisa e desenvolvimento. O Brasil ainda fica à frente de países como Holanda, Rússia, Itália e Canadá (Klebis, 2018).

Em países como o Brasil, o uso de plantas medicinais, muitas vezes, é o único recurso terapêutico de inúmeras comunidades e grupos étnicos. Em diversas regiões e cidades do país, verifica-se o cultivo de plantas medicinais com finalidade terapêutica em hortas caseiras e comercialização em feiras livres e mercados populares (Oliveira, 2020).

A Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO - Food and Agriculture Organization) estimou que aproximadamente 4,8 milhões de toneladas de chás foram consumidos em todo o mundo em 2013, com 1,0-1,6 milhões de toneladas de chás sendo consumidos na China e na Índia (FAO & OECD, 2015).

O artigo mais citado “Heavy metal and pesticide content in commonly prescribed individual raw Chinese Herbal Medicines” publicado em 2011 com 100 citações, no periódico Science of The Total Environment (tabela 3). É um jornal internacional multidisciplinar para a publicação de pesquisas inovadoras e de alto impacto sobre o ambiente, que fazem interface com a atmosfera, litosfera, hidrosfera, biosfera e antroposfera. O fator de impacto desta revista é 7,9 de acordo com a atualização no ano de 2020.

**Tabela 2.** Cinco artigos mais citados entre o período de 2011 e 2021 e seus respectivos periódicos de publicação.

Título	Ano	Nº de citações /Periódicos	Autores
<b>1. Heavy metal and pesticide content in commonly prescribed individual raw Chinese Herbal Medicines</b>	2011	100 Science of the Total Environment	Harris, E. S. J; Cao, S; Littlefield, B. A; Craycroft, J. A; Scholten, R; Kaptchuk, T; Fu, Y; Wang, W; Liu, Y; Chen, H; Zhao, Z; Clardy, J; Woof, A. W; Eisenberg, D. M
<b>2. Toxicities by herbal medicines with emphasis to traditional Chinese medicine</b>	2011	96 Current Drug Metabolism	Efferth, T; Kaina. B
<b>3. Safety Surveillance of Traditional Chinese Medicine: Current and Future</b>	2011	80 Drug Safety	Liu, S-H; Chuang, W-C; Lam, W; Jiang, Z; Cheng, Y-C
<b>4. Analysis of trace heavy metals and volatile chemical compounds of <i>Lepidium sativum</i> using atomic absorption spectroscopy, gas chromatography-mass spectrometric and fourier-transform infrared spectroscopy</b>	2016	61 Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences	Hussein, H
<b>5. Heavy metals in medicinal plant products - An African perspective</b>	2012	57 South African Journal of Botany	Street, R. A

Fonte: Elaboração dos autores (2022).

O trabalho com mais citações, teve como objetivo quantificar o teor de metais pesados e pesticidas em um número elevado de amostras de medicamentos fitoterápicos chineses (MTCs) e comparar os níveis observados com os limites estabelecidos pela American National Standards Institute (ANSI). As amostras foram testadas para a concentração total de As, Cd, Cr, Pb e Hg. Esses cinco elementos foram escolhidos por serem mais comumente associados com possível toxicidade em suplementos dietéticos (WHO, 1998) e /ou são definidos pelo National Sanitation Foundation International (NSF) e no ANSI para suplementos dietéticos (NSF International, 2008). Um total de 334 amostras representando 126 espécies de MTCs comumente usados foram coletadas para análise. Foram realizadas coletas de plantas cultivadas e direto da natureza, sem nenhuma especificidade de cultivo. Como resultado, pelo menos um dos elementos analisados (As, Cd, Cr, Pb e Hg) foram detectados em todas as amostras, e em 34,4% das amostras foram detectados todos eles. Os autores relatam que a presença desses contaminantes é susceptível de ser negligenciável, sugerem a necessidade de monitoramento da qualidade dos produtos MTCs, tanto cultivados quanto coletados na natureza, e que mais pesquisas devem ser realizadas para corroborar os padrões espaciais de contaminação com fontes de poluição agrícola e industrial (Harris *et al.*, 2011).

Os autores descrevem que existem alguns países que possuem regulamentação quanto ao limite máximo permitido de metais pesados em plantas medicinais, mas que, esses valores são muito diferentes de região para região. Nos Estados Unidos, apesar de haver uma convenção da Farmacopeia Americana (USP), muitos produtos fitoterápicos comercializados não seguem as regulamentações e frequentemente ultrapassam os níveis-limite de metais pesados (Harris *et al.*, 2011; Genuis *et al.*, 2012).

### Efeito dos metais pesados em plantas medicinais

Como organismos vivos sésseis, as plantas são afetadas por vários estressores, que vão desde condições ambientais adversas até fatores antropogênicos. Os contaminantes ambientais podem ser prontamente absorvidos pelas plantas devido à capacidade de absorver produtos químicos em seus tecidos (Li & Weng, 2017). Isso é preocupante porque as plantas medicinais são amplamente utilizadas na atenção primária à saúde.

A absorção de metais pesados desencadeia um conjunto de mudanças fisiológicas e bioquímicas complexas, seguidas por alterações no metabolismo primário e secundário das plantas. Em geral, a germinação de sementes, o crescimento e o desenvolvimento das plantas medicinais podem ser adversamente afetados por altas concentrações de metais pesados. A fitotoxicidade relativa de metais pesados, no entanto, depende das propriedades do solo, espécies de plantas, idade da planta e espécies e concentração de metais pesados (Maleki et al., 2017).

Existem três mecanismos principais que foram propostos para explicar a contaminação de produtos à base de plantas medicinais por metais pesados: contaminação durante o cultivo, contaminação cruzada durante o processamento e/ou a introdução proposital de metais pesados para supostos fins medicinais (Denholm, 2010).

O cultivo em solos contendo altas concentrações de metais pesados é um mecanismo pelo qual existe contaminação em produtos fitoterápicos. Fertilizantes, herbicidas ou inseticidas contendo metais pesado também pode ser aplicado durante o cultivo (Balsan et al, 2019). Pode ocorrer contaminação cruzada com metais pesados durante o processamento de colheita até serem embaladas (Denholm, 2010).

As plantas usam diferentes estratégias, incluindo mecanismos morfológicos, fisiológicos, bioquímicos e genéticos para lidar com metais pesados absorvidos na raiz e nas células foliares (Schreck *et al.*, 2012).

Metabólitos primários como carboidratos, aminoácidos e lipídios são usados pelas plantas para produzir vários metabólitos secundários (Hatami & Ghorbanpour, 2016). Os metabólitos secundários das plantas são frequentemente referidos como compostos que não têm um papel diretamente essencial para o funcionamento da planta, no entanto, eles desempenham um papel importante na interação da planta com seu ambiente para adaptação e defesa (Ramakrishna & Ravishankar, 2011). Os metabólitos secundários também contribuem para produção de essências, sabores, corantes naturais e substâncias farmacologicamente ativas, como por exemplo os óleos essenciais (Mazid *et al.*, 2011).

O acúmulo de metabólitos secundários ocorre frequentemente em plantas submetidas a diferentes tipos de estresse (Hatami & Ghorbanpour, 2016) e é regulada por vários fatores, evolução genética, condições de cultivo, variações fisiológicas, clima, fotoperíodo, temperatura, luz, elementos minerais e quantidade de metais pesados disponíveis (Street, 2012).

As raízes têm contato direto com a solução do solo, a transferência e o acúmulo de metais pesados para as raízes são geralmente usados como um indicador da biodisponibilidade do metal no solo (Halim *et al.*, 2015, Khan *et al.*, 2015, Soriano-Disla *et al.*, 2014). A transferência de metais pesados do solo para as raízes é um processo complexo influenciado por muitos fatores, incluindo o teor total e disponível de metais pesados no solo, condições ambientais (p. ex. propriedades químicas e mineralógicas dos solos), exsudatos da rizosfera e fisiologia da planta (Soriano-Disla *et al.*, 2014). Algumas plantas que crescem sobre solos contaminados têm a capacidade de reter ou acumular grandes quantidades de metais pesados em sua biomassa, o que demonstra um potencial de risco para os seres vivos, principalmente para aqueles que em sua dieta consomem estas espécies vegetais (Hussain *et al.* 2019).

Para Maleki *et al.*, (2017) o conhecimento sobre a absorção foliar de metais pesados ainda é muito limitado.

A oxidação é parte fundamental da vida aeróbica e do metabolismo celular, produzindo radicais livres de forma natural ou por uma disfunção biológica. Os radicais livres cujo elétron desemparelhado encontra-se centrado nos átomos de oxigênio ou nitrogênio são denominados de espécies reativas de oxigênio (ERO) e espécies reativas de nitrogênio (ERN) (Oliveira & Schoffen, 2010). As principais ERO são: radicais superóxido ( $O_2^-$ ), hidroxila (OH), peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) e oxigênio singlete ( $^1O_2$ ). Dentre as ERN incluem-se o óxido nítrico (NO), óxido nitroso ( $N_2O_3$ ), ácido nitroso ( $HNO_2$ ), nitritos ( $NO_2^-$ ), nitratos ( $NO_3^-$ ) e peroxinitritos (ONOO-) (Bhattacharyya *et al.*, 2014).

As ERO geradas a partir do estresse oxidativo induzido por metais pesados oxidam os ácidos graxos poliinsaturados em hidroperóxidos de ácidos graxos poliinsaturados, que são subsequentemente convertidos em oxilipinas, levando à expressão de genes envolvidos na biossíntese e acúmulo de metabólitos secundários nas células vegetais (Mishra et al., 2014). Outras vias de

sinalização associadas à exposição a metais pesados incluem a produção de etileno e ácido jasmônico através do precursor ácido 12-oxo-fitodienólico, que também é induzido por genes componentes relacionados ao estresse e à patogênese. (Maleki *et al.*, 2017). O aumento de ERO afeta o nível de macromoléculas, incluindo lipídios, proteínas e ácidos nucleicos na célula (Singh *et al.*, 2013).

O Zn, por exemplo, gera o estresse oxidativo devido ao aumento dos níveis de ERO (Cambrollé *et al.*, 2012; Alonso-Blázquez *et al.*, 2015). A exposição ao Cd, aumenta a produção de peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) e estudos confirmam que este elemento também pode causar alterações na condutância estomática e na transpiração foliar (Cuyppers *et al.* 2011; Souza *et al.*, 2011; Dong *et al.*, 2017), interferindo na absorção de minerais e água (HE *et al.*, 2011) consequentemente aumentando o estresse oxidativo, levando a distúrbios na composição e função das membranas celulares (Gallego *et al.*, 2012 ).

Pode-se dizer que o Cd e o Cu em altas concentrações retardam o crescimento das plantas gerando ERO e consequentemente afetam a função da membrana plasmática e a permeabilidade celular (Brumbarova *et al.*, 2015).

O Pb exerce efeitos clastogênicos e mutagênicos nas plantas. As respostas das plantas à exposição ao metal incluem diminuição na síntese de clorofila, diminuição na absorção de minerais, desequilíbrios na hidratação, mudanças na estrutura e permeabilidade das membranas celulares, genotoxicidade e alternâncias na síntese de DNA e também afetam a absorção de elementos essenciais (Lamhamdi *et al.*, 2011, Malar *et al.*, 2014; Rodriguez-Hernandez *et al.*, 2015).

### **Fiscalização e legislação**

Uma suposição perigosa e errada na indústria de países desenvolvidos é que a fitoterapia é mais "suave" em comparação às drogas sintéticas com efeitos colaterais adversos significativos. Para Zeng, e colaboradores (2011), esta opinião popular negligencia que muitos dos compostos mais tóxicos vem da natureza.

Essa falta de informação se dá pelo fato de que a maioria dos preparados fitoterápicos não são registrados como medicamentos, mas como suplementos dietéticos (Nicoletti *et al.*, 2014). Portanto, esses produtos são isentos de rigoroso teste de segurança e eles são vendidos sem as mesmas restrições que as composições sintéticas. No entanto, um olhar mais atento à literatura mostra que este ponto de vista é ingênuo, pois existem inúmeros relatos sobre a toxicidade de preparações à base de plantas, por exemplo, hepato e nefrotóxicas (Teschke *et al.*, 2013).

A Organização Mundial da Saúde defende que ervas e produtos fitoterápicos não devem ser usados sem uma análise qualitativa e quantitativa de sua contaminação por metais pesados (Kishan *et al.* 2014), no entanto, dificilmente essa recomendação é seguida nos países em desenvolvimento. Isso cria uma atmosfera onde a garantia de qualidade dos produtos fitoterápicos e a divisão de responsabilidades entre o produtor e as autoridades regulatórias por meio da adesão estrita às boas práticas de coleta agrícola e de fabricação são impossíveis de realizar (Abida *et al.*, 2015).

Apesar do uso mundial de produtos à base de plantas e do aumento da popularidade, a OMS constatou que entre os 191 países listados, apenas 25 tinham uma política nacional de herbais e apenas 64 os regulamentavam (Avigan *et al.*, 2016).

Nos Estados Unidos, os pesquisadores estão cada vez mais interessados em saber como o risco de hepatotoxicidade está relacionado ao uso comum de alguns produtos fitoterápicos. Com base nas atuais leis dos EUA, todos os suplementos dietéticos vendidos no mercado interno devem ser regulamentados pela Food and Drug Administration (FDA) como uma categoria especial de alimentos (Zheng & Navarro, 2015).

Na África, a formalização e o registro de produtos fitoterápicos não seguem uma norma e as preparações muitas vezes carecem de rotulagem adequada, como conteúdo, contraindicações, local e data de fabricação e prazo de validade. A coleta de plantas medicinais é frequentemente realizada em ambientes naturais, assim a rastreabilidade das plantas comercializadas é inexistente (Street, 2012). Apesar de haver estudos que determinam os níveis de metais pesados em plantas medicinais africanas,



sem haver diretrizes regulatórias ou limites máximos estabelecidos, esses estudos simplesmente representam o risco à saúde humana sem que haja alguma fiscalização (Street, 2012).

No artigo publicado por Liu e colaboradores (2015), fazem um resumo dos limites permitidos em alguns países (tabela 4), porém, novos estudos precisam ser realizados para que esses limites sejam utilizados mundialmente, convenções precisam ser realizadas a fim de discutir diretrizes e normas a serem aplicadas em elaboração e consumos de produtos à base de plantas medicinais.

**Tabela 1.** Valor máximo permite de metais em determinados produtos de plantas medicinais de acordo a legislação de alguns países.

Metal pesado		As	Pb	Cd	Cr	Hg
<b>Canadá</b> <sup>a</sup>	Ervas cruas (mg kg <sup>-1</sup> )	5,0	10,0	0,3	2,0	0,2
	Produtos à base de ervas (mg dia <sup>-1</sup> )	0,01	0,02	0,006	0,02	0,02
<b>China</b> <sup>a</sup>	Materiais de ervas (mg kg <sup>-1</sup> )	2	10	1	-	0,5
<b>Singapura</b> <sup>a</sup>	Produtos à base de ervas (mg kg <sup>-1</sup> )	5	20	-	-	0,5
<b>EP 8.0</b> <sup>b</sup>	Droga erval (mg kg <sup>-1</sup> )	-	5	1	-	0,1
<b>USP35</b> <sup>c</sup>	Substância medicamentosa excipientes (mg kg <sup>-1</sup> )	1,5	0,5	2,5	-	1,5
<b>USP2232</b> <sup>d</sup>	Suplementos dietéticos (mg kg <sup>-1</sup> )	1,5	1	0,5	-	1,5
<b>Taiwan</b> <sup>e</sup>	Produtos fitoterápicos (mg kg <sup>-1</sup> )	3	10	0,5	-	0,5
<b>Países da Mercosul</b>	Chá, erva mate e outros vegetais para infusão (mg kg <sup>-1</sup> ) <sup>f</sup>	0,60	0,60	0,40	-	-

Os limites de componentes individuais são baseados em uma ingestão diária máxima de 10 g de um suplemento dietético e destinam-se ao uso apenas com opções de conformidade com os limites de contaminantes elementares sob a opção de componente individual (ppm), USP US Pharmacopeia, OMS World Health Organization

a) Diretrizes da OMS para avaliar a qualidade dos medicamentos fitoterápicos com referência a contaminantes e resíduos

b) Farmacopeia Europeia 8.0

c) USP 35-NF30

d) USP2232

e) Regulamentos para Registros de Produtos Medicinais (em chinês)

f) RDC n° 42, de 29 de agosto de 2013 MERCOSUL

Fonte: Liu *et al.* (2015). Adaptado próprio autor.

De acordo com a resolução - RDC N° 42, de 29 de agosto de 2013, publicado pela ANVISA na qual dispõe sobre o Regulamento Técnico MERCOSUL sobre Limites Máximos de Contaminantes Inorgânicos em Alimentos para As, Pb e Cd em

mg kg<sup>-1</sup>, (ANVISA 2013). Apesar de haver essa resolução os produtos comercializados não dispõem de rótulos contendo essas informações.

No Brasil, nenhum produto, inclusive os importados, podem ser fabricados, expostos para venda ou entregues ao consumidor antes de serem registrados na ANVISA. O registro de medicamentos é válido por cinco anos, podendo ser renovado por iguais períodos sucessivos (Brasil, 2013). Mas até hoje as plantas medicinais são vendidas livremente nas feiras com pouca ou nenhuma restrição (Lanini *et al.*, 2012). Com base apenas no conhecimento tradicional, a comercialização de plantas medicinais não fornece informações importantes sobre a dosagem diária máxima, podendo causar toxicidade em crianças, adultos e idosos.

Estima-se que mais de 70% da população mundial usa plantas medicinais para tratar alguma doença. Porém, vários estudos têm mostrado que elas podem ser um risco para a saúde humana, como resultado da exposição a uma série de elementos tóxicos contidos nas plantas (Yuan *et al.*, 2011).

Estudos mostram que uma das principais vias de exposição a metais pesados é o consumo de alimentos contaminados. Em todo o mundo, mais de 420.000 pessoas morrem a cada ano após comer alimentos contaminados, e uma em cada dez pessoas ficam doentes (WHO, 2015). O consumo de alimentos contaminados pode causar mais de 200 doenças agudas e crônicas. (Zheng *et al.*, 2020; Kohzadi *et al.*, 2018; Zhao *et al.*, 2014).

A OMS recomenda, incentiva e promove a utilização de remédios tradicionais à base de ervas em programas nacionais de saúde devido ao seu baixo custo e ao fato de que as pessoas confiam em remédios naturais (Nafiu *et al.*, 2017). Portanto, o controle das concentrações de metais pesados tanto nas plantas medicinais quanto em suas decocções ou infusões deve ser feito para garantir a segurança e eficácia dos produtos fitoterápicos (Rocha *et al.*, 2019).

É evidente que há uma necessidade urgente de se implementar um programa regular de monitoramento e teste da qualidade das ervas locais e importadas vendidas no mercado. A conscientização entre fornecedores e consumidores deve ser disseminada para evitar a coleta de plantas medicinais perto de locais contaminados, para prevenir riscos à saúde associados ao seu consumo (Kumar *et al.*, 2018). Técnicas químicas analíticas sensíveis em combinação com regulamentos de limites apropriados, fixados por lei, reduzirão drasticamente contaminações com metais pesados, e ainda, o público em geral precisa ser mais bem informado de que a fitoterapia nem sempre é inofensiva (Efferth & Kaina, 2011).

Medidas para garantir a segurança e a qualidade de produtos à base de plantas medicinais podem incluir boas práticas agrícolas, de vendas, de fabricação e clínicas, considerando que há muita utilização e pouca fiscalização destes produtos (Efferth & Koch, 2011).

#### 4. Conclusão

O número de artigos publicados sobre a plantas medicinais e metais pesados, no período, mantém-se constante. Isso ocorre devido à crescente poluição ambiental o que aumenta o risco de contaminação e pela grande utilização de derivados de plantas medicinais. A Índia é um dos países com maior número de publicações relacionadas ao tema. Também é o maior exportador de ervas terapêuticas.

Plantas medicinais usam diferentes estratégias para lidar com altas concentrações de metais pesados. Esses mecanismos de tolerância são bastante estudados. A absorção de metais pesados desencadeia um conjunto de mudanças fisiológicas e bioquímicas complexas, seguidas por alterações no metabolismo primário e secundário das plantas. Diante da tolerância que muitas plantas apresentam em contato com metais pesados e a grande utilização de plantas medicinais para fins terapêuticos pode estar havendo a inclusão destes elementos na cadeia alimentar.

Em muitos países existem normativas com limites máximos de metais em plantas medicinais, no entanto muitos não possuem fiscalização ou aos que possuem, os valores máximos permitidos se diferem muito. No Brasil a fiscalização existe

somente para produtos registrados na ANVISA, porém plantas medicinais são adquiridas em hortas caseiras, em lojas de produtos naturais, feiras, sem nenhuma normativa para comercialização e conscientização de utilização.

Estudos mostraram que apesar de se conhecer os efeitos nocivos à saúde humana por contaminação de metais pesados e a grande utilização de plantas medicinais, é necessário implementar regulamentações a nível mundial e aumentar a fiscalização de produtos à base de ervas.

As plantas medicinais contêm muitos elementos essenciais e benéficos importantes envolvidos em vários processos metabólicos. No entanto, quantidades tóxicas desses elementos podem causar sérios problemas de saúde, o que demanda medidas para garantir segurança e qualidade de produtos à base de plantas medicinais. Eles compreendem boas práticas agrícolas, de vendas, de fabricação e clínicas, considerando que há muita utilização e pouca fiscalização destes produtos (Efferth, 2011).

Muitas pessoas utilizam plantas coletadas em diferentes locais, importando-se apenas com os efeitos terapêuticos. Iniciativas nacionais precisam ser implementadas para que haja um melhor aproveitamento deste recurso sem causar danos à saúde.

## Agradecimentos

Agradecimento ao apoio financeiro do Programa de Apoio a Pesquisa da Universidade do Estado de Santa Catarina-PAP/FAPESC e ao auxílio de bolsa de pesquisa UNIEDU.

## Referências

- Abida, H., Dolch, L. J., Meï, C., Villanova, V., Conte, M., Block, M. A., & Maréchal, E. (2015). Membrane glycerolipid remodeling triggered by nitrogen and phosphorus starvation in *Phaeodactylum tricornutum*. *Plant Physiology*, *167*(1), 118–136. <https://doi.org/10.1104/pp.114.252395>
- Alonso-Blázquez, N., García-Gómez, C., & Fernández, M. D. (2015). Influence of Zn-contaminated soils in the antioxidative defence system of wheat (*Triticum aestivum*) and maize (*Zea mays*) at different exposure times: potential use as biomarkers. *Ecotoxicology*, *24*(2), 279–291. <https://doi.org/10.1007/s10646-014-1376-6>
- Andrade, D. F., Romanelli, J. P., & Pereira-Filho, E. R. (2019). Past and emerging topics related to electronic waste management: top countries, trends, and perspectives. *Environmental Science and Pollution Research*, *26*(17), 17135–17151. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-05089-y>
- ANVISA. (2013). Agência nacional de vigilância sanitária. RDC Nº 42, de 29 de agosto de 2013. Limites Máximos de Contaminantes Inorgânicos em Alimentos para o Mercosul. Brasília. <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/inspecao/produtos-animal/plano-de-nacional-de-controle-de-residuos-e-contaminantes/documentos-da-pncrc/anvisa-resolucao-rdc-no-42-de-29-de-agosto-de-2013-internaliza-a-resolucao-gmc-res-n-o-12-2011.pdf/view>
- Asgari Lajayer, B., Ghorbanpour, M., & Nikabadi, S. (2017). Heavy metals in contaminated environment: Destiny of secondary metabolite biosynthesis, oxidative status and phytoextraction in medicinal plants. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2017.07.035>
- ASTR. (2013) Agency for toxic substances and disease registry . National Toxic Substance Incidents Program (NTSIP) Annual Report, Atlanta, GA: Agency for Toxic Substances and Disease Registry. [https://www.atsdr.cdc.gov/ntsip/docs/ATSDR\\_Annual%20Report\\_121013\\_508%20compliant.pdf](https://www.atsdr.cdc.gov/ntsip/docs/ATSDR_Annual%20Report_121013_508%20compliant.pdf)
- Avigan, M. I., Mozersky, R. P., & Seeff, L. B. (2016, March 3). Scientific and regulatory perspectives in herbal and dietary supplement associated hepatotoxicity in the United States. *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms17030331>
- Balsan, L., Guirra, A. P. M., Barbosa, D. S., Da Silva, N. M., & Filho, A. C. P. (2019). Spatialization of the intrinsic risk of pesticide contamination in water bodies and determination of monitoring points. *Anuario Do Instituto de Geociencias*, *42*(1), 496–513. [https://doi.org/10.11137/2019\\_1\\_496\\_513](https://doi.org/10.11137/2019_1_496_513)
- Bhattacharyya, A., Chattopadhyay, R., Mitra, S., & Crowe, S. E. (2014). Oxidative stress: An essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiological Reviews*, *94*(2), 329–354. <https://doi.org/10.1152/physrev.00040.2012>
- Brasil. (2013). Regulamenta as condições para o funcionamento de empresas ao licenciamento sanitário, e o registro, controle e monitoramento, no âmbito da vigilância sanitária, dos produtos de que trata a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_Ato20112014/2013/Decreto/D8077.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato20112014/2013/Decreto/D8077.htm)
- Brumbarova, T., Bauer, P., & Ivanov, R. (2015). Molecular mechanisms governing Arabidopsis iron uptake. *Trends in Plant Science*. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2014.11.004>
- Cambrollé, J., Mancilla-Leytón, J. M., Muñoz-Vallés, S., Luque, T., & Figueroa, M. E. (2012). Zinc tolerance and accumulation in the salt-marsh shrub *Halimione portulacoides*. *Chemosphere*, *86*(9), 867–874. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2011.10.039>
- Campos, S. A. B., Dal-Magro, J., & de Souza-Franco, G. M. (2018). Metals in fish of different trophic levels in the area of influence of the AHE Foz do Chapecó reservoir, Brazil. *Environmental Science and Pollution Research*, *25*(26), 26330–26340. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-2522-0>

- Cuypers, A., Karen, S., Jos, R., Kelly, O., Els, K., Tony, R., ... Jaco, V. (2011). The cellular redox state as a modulator in cadmium and copper responses in *Arabidopsis thaliana* seedlings. *Journal of Plant Physiology*, 168(4), 309–316. <https://doi.org/10.1016/j.jplph.2010.07.010>
- De Lurdes Dinis, M., & Fiúza, A. (2011). Exposure Assessment to Heavy Metals in the Environment: Measures to Eliminate or Reduce the Exposure to Critical Receptors. *NATO Science for Peace and Security Series C: Environmental Security*. [https://doi.org/10.1007/978-94-007-0253-0\\_2](https://doi.org/10.1007/978-94-007-0253-0_2)
- Denholm J. (2010). Complementary Medicine And Heavy Metal Toxicity In Australia. *Webmed central toxicology* ;(9):WMC00535
- Dogan, I., Ozyigit, I. I., & Demir, G. (2014). Influence of aluminum on mineral nutrient uptake and accumulation in *urtica pilulifera* l. *Journal of Plant Nutrition*, 37(3), 469–481. <https://doi.org/10.1080/01904167.2013.864306>
- Dong, Q., Xu, P. X., & Wang, Z. L. (2017). Differential cadmium distribution and translocation in roots and shoots related to hyper-tolerance between tall fescue and Kentucky bluegrass. *Frontiers in Plant Science*, 8(FEBRUARY). <https://doi.org/10.3389/fpls.2017.00113>
- Efferth, T., & Kaina, B. (2011). Toxicities by Herbal Medicines with Emphasis to Traditional Chinese Medicine. *Current Drug Metabolism*, 12(10), 989–996. <https://doi.org/10.2174/138920011798062328>
- Efferth, T., & Kaina, B. (2011). Toxicities by Herbal Medicines with Emphasis to Traditional Chinese Medicine. *Current Drug Metabolism*, 12(10), 989–996. <https://doi.org/10.2174/138920011798062328>
- Efferth, T., & Koch, E. (2011). Complex Interactions between Phytochemicals. The Multi-Target Therapeutic Concept of Phytotherapy. *Current Drug Targets*, 12(1), 122–132. <https://doi.org/10.2174/138945011793591626>
- FAO, & OECD. (2015). Agricultural Outlook 2015. *OECD-FAO Agricultural Outlook*, 145. Retrieved from [http://www.oecd-ilibrary.org/agriculture-and-food/oecd-fao-agricultural-outlook-2015\\_agr\\_outlook-2015-en](http://www.oecd-ilibrary.org/agriculture-and-food/oecd-fao-agricultural-outlook-2015_agr_outlook-2015-en)
- Gallego, S. M., Pena, L. B., Barcia, R. A., Azpilicueta, C. E., Iannone, M. F., Rosales, E. P. & Benavides, M. P. (2012). Unravelling cadmium toxicity and tolerance in plants: Insight into regulatory mechanisms. *Environmental and Experimental Botany*. <https://doi.org/10.1016/j.envexpbot.2012.04.006>
- Genuis, S. J., Schwalfenberg, G., Siy, A. K. J., & Rodushkin, I. (2012). Toxic Element Contamination of Natural Health Products and Pharmaceutical Preparations. *PLoS ONE*, 7(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049676>
- Ghori, N. H., Ghori, T., Hayat, M. Q., Imadi, S. R., Gul, A., Altay, V., & Ozturk, M. (2019, March 14). Heavy metal stress and responses in plants. *International Journal of Environmental Science and Technology*. Center for Environmental and Energy Research and Studies. <https://doi.org/10.1007/s13762-019-02215-8>
- Halim, M. A., Majumder, R. K., & Zaman, M. N. (2015). Paddy soil heavy metal contamination and uptake in rice plants from the adjacent area of Barapukuria coal mine, northwest Bangladesh. *Arabian Journal of Geosciences*, 8(6), 3391–3401. <https://doi.org/10.1007/s12517-014-1480-1>
- Harris, E. S. J., Cao, S., Littlefield, B. A., Craycroft, J. A., Scholten, R., Kaptchuk, T., & Eisenberg, D. M. (2011). Heavy metal and pesticide content in commonly prescribed individual raw Chinese Herbal Medicines. *Science of the Total Environment*, 409(20), 4297–4305. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.07.032>
- Hatami, M., & Ghorbanpour, M. (2016). Changes in phytochemicals in response to rhizospheric microorganism infection. In *Microbial-Mediated Induced Systemic Resistance in Plants* (pp. 1–14). Springer Singapore. [https://doi.org/10.1007/978-981-10-0388-2\\_1](https://doi.org/10.1007/978-981-10-0388-2_1)
- Hussain, S., Rengel, Z., Qaswar, M., Amir, M., & Zafar-ul-Hye, M. (2019). Arsenic and Heavy Metal (Cadmium, Lead, Mercury and Nickel) Contamination in Plant-Based Foods. In *Plant and Human Health, Volume 2* (pp. 447–490). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-03344-6\\_20](https://doi.org/10.1007/978-3-030-03344-6_20)
- Hussein, H. M. (2016). Analysis of trace heavy metals and volatile chemical compounds of *Lepidium sativum* using atomic absorption spectroscopy, gas chromatography-mass spectrometric and fourier-transform infrared spectroscopy. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 7(4), 2529–2555.
- Khan, A., Khan, S., Khan, M. A., Qamar, Z., & Waqas, M. (2015). The uptake and bioaccumulation of heavy metals by food plants, their effects on plants nutrients, and associated health risk: a review. *Environmental Science and Pollution Research*, 22(18), 13772–13799. <https://doi.org/10.1007/s11356-015-4881-0>
- Kishan, P.S., Bhattacharya, S., Sharma, P. (2014) Assessment of heavy metal contents of some Indian medicinal plants. *American-Eurasian J Agric Environ Sci* 14(10):1125–1129
- Klebis, D. (2018). China é o país que produz mais artigos científicos no mundo. Brasil é o 12º. *Science NSF*. <https://www.ufrgs.br/bibliotecacentral/china-e-o-pais-que-produz-mais-artigos-cientificos-no-mundo-brasil-e-o-12o>
- Koganti, D.K. (2021), A produção total de grãos alimentícios no país é estimada em um recorde de 308,65 milhões de toneladas, 11,15 milhões de toneladas a mais do que em 2019-20. INVEST INDIA, 2020. <https://www.investindia.gov.in/pt-br/sector/agriculture-forestry>
- 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>
- Kumar, D., Bharti, S. K., Anand, S., & Kumar, N. (2018). Bioaccumulation and biochemical responses of *Vetiveria zizanioides* grown under Cadmium and Copper stresses. *Environmental Sustainability*, 1(2), 133–139. <https://doi.org/10.1007/s42398-018-0009-z>
- Lamhamdi, M., Bakrim, A., Aarab, A., Lafont, R., & Sayah, F. (2011). Lead phytotoxicity on wheat (*Triticum aestivum* L.) seed germination and seedlings growth. *Comptes Rendus - Biologies*, 334(2), 118–126. <https://doi.org/10.1016/j.crv.2010.12.006>
- Lanini, J., Duarte-Almeida, J. M., Nappo, S. A., & Carlini, E. A. (2011). Are medicinal herbs safe? the opinion of plant vendors from Diadema (São Paulo, southeastern Brazil). *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 22(1), 21–28. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2011005000188>

- Li, F. S., & Weng, J. K. (2017). Demystifying traditional herbal medicine with modern approaches. *Nature Plants*. Palgrave Macmillan Ltd. <https://doi.org/10.1038/nplants.2017.109>
- Liu, S. H., Chuang, W. C., Lam, W., Jiang, Z., & Cheng, Y. C. (2015). Safety Surveillance of Traditional Chinese Medicine: Current and Future. *Drug Safety*, 38(2), 117–128. <https://doi.org/10.1007/s40264-014-0250-z>
- Liu, X., Xu, W., Pan, Y., & Du, E. (2015). Liu et al. suspect that Zhu et al. (2015) may have underestimated dissolved organic nitrogen (N) but overestimated total particulate N in wet deposition in China. *Science of the Total Environment*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.03.004>
- Mahmood, A., Mahmood, A., & Malik, R. N. (2012). Indigenous knowledge of medicinal plants from Leepa valley, Azad Jammu and Kashmir, Pakistan. *Journal of Ethnopharmacology*, 143(1), 338–346. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.06.046>
- Mahmood, A., Mahmood, A., & Tabassum, A. (2011). ETHNOMEDICINAL SURVY OF PLANTS FROM DISTRICT SIALKOT, PAKISTAN. *Journal of Applied Pharmacy*, 3, 212–220. <https://doi.org/10.21065/19204159.3.212>
- Malar, S., Manikandan, R., Favas, P. J. C., Vikram Sahi, S., & Venkatachalam, P. (2014). Effect of lead on phytotoxicity, growth, biochemical alterations and its role on genomic template stability in *Sesbania grandiflora*: A potential plant for phytoremediation. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 108, 249–257. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2014.05.018>
- Maleki, M., Ghorbanpour, M., & Kariman, K. (2017). Physiological and antioxidative responses of medicinal plants exposed to heavy metals stress. *Plant Gene*, 11, 247–254. <https://doi.org/10.1016/j.plgene.2017.04.006>
- Mazid, M., Khan, T. A., & Mohammad, F. (2011). Role of secondary metabolites in defense mechanisms of plants. *Biology and Medicine*. AstonJournals.. . 10. n.1. 2178-0722. <https://doi.org/10.5281/zenodo.5203222>
- Mishra, K., Boynton, L., & Mishra, A. (2014). Driving Employee Engagement : The Expanded Role of Internal Communications. *International Journal of Business Communication*, 51(2), 183–202. <https://doi.org/10.1177/2329488414525399>
- Mziray, P., & Kimirei, I. A. (2016). Bioaccumulation of heavy metals in marine fishes (*Siganus sutor*, *Lethrinus harak*, and *Rastrelliger kanagurta*) from Dar es Salaam Tanzania. *Regional Studies in Marine Science*, 7, 72–80. <https://doi.org/10.1016/j.rsma.2016.05.014>
- Nafiu, M. O., Hamid, A. A., Muritala, H. F., & Adeyemi, S. B. (2017). Preparation, Standardization, and Quality Control of Medicinal Plants in Africa. In *Medicinal Spices and Vegetables from Africa: Therapeutic Potential Against Metabolic, Inflammatory, Infectious and Systemic Diseases* (pp. 171–204). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809286-6.00007-8>
- Nicoletti, D., Casandru, E., Laplace, Y., Khanna, V., Hunt, C. R., Kaiser, S., ... Cavalleri, A. (2014). Optically induced superconductivity in striped  $La_{2-x}Ba_xCuO_4$  by polarization-selective. *Physical Review B*, 90(10), 100503. Retrieved from <http://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevB.90.100503>
- Oliveira, M. C., & Schoffen, J. P. F. (2010). Oxidative stress action in cellular aging. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 53(6), 1333–1342. <https://doi.org/10.1590/S1516-89132010000600009>
- Oliveira, V. M., Caldeira, A. J. R., Ayres, F. M & Santo, C. A. F. E. (2020). Uso de plantas medicinais por idosos. <https://doi.org/10.5281/zenodo.5203222>. Revista Anópolis, v
- OPAS - Organização Pan-Americana de Saúde. (2002). Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica: proposta. *Brasília: Organização Pan-Americana Da Saúde*, 24.
- Osma, E., Ozyigit, I. I., Demir, G., & Yasar, U. (2014). Assesment of some heavy metals in wild type and cultivated purslane (*portulaca oleracea* L.) and soils in Istanbul, Turkey. *Fresenius Environmental Bulletin*, 23(9), 2181–2189.
- Ozturk, A., Yarci, C., & Ozyigit, I. I. (2017). Assessment of heavy metal pollution in Istanbul using plant (*Celtis australis* L.) and soil assays. *Biotechnology and Biotechnological Equipment*, 31(5), 948–954. <https://doi.org/10.1080/13102818.2017.1353922>
- Ramakrishna, A., & Ravishankar, G. A. (2011) Influence of abiotic stress signals on secondary metabolites in plants. *Plant Signaling and Behavior*. <https://doi.org/10.4161/psb.6.11.17613>
- Revathi, P., Parimelazhagan, T., & Manian, S. (2013). Ethnomedicinal plants and novel formulations used by Hooralis tribe in Sathyamangalam forests, Western Ghats of Tamil Nadu, India. *Journal of Medicinal Plants Research*, 7(28), 2083–2097. <https://doi.org/10.5897/jmpr2013.5074>
- Rocha, L. S., Arakaki, D. G., Bogo, D., Melo, E. S. P., Lima, N. V., Souza, I. D. D., & 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. *Scientific World Journal*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/4806068>
- Rodriguez-Hernandez, M. C., Bonifas, I., Alfaro-De la Torre, M. C., Flores-Flores, J. L., Bañuelos-Hernández, B., & Patiño-Rodríguez, O. (2015). Increased accumulation of cadmium and lead under Ca and Fe deficiency in *Typha latifolia*: A study of two pore channel (TPC1) gene responses. *Environmental and Experimental Botany*, 115, 38–48. <https://doi.org/10.1016/j.envexpbot.2015.02.009>
- Rosa, C. da, Câmara, S. G., & Béria, J. U. (2011). Representações e intenção de uso da fitoterapia na atenção básica à saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, 16(1), 311–318. <https://doi.org/10.1590/s1413-81232011000100033>
- Schreck, E., Foucault, Y., Sarret, G., Sobanska, S., Cécillon, L., Castrec-Rouelle, M. & Dumat, C. (2012). Metal and metalloid foliar uptake by various plant species exposed to atmospheric industrial fallout: Mechanisms involved for lead. *Science of the Total Environment*, 427–428, 253–262. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.03.051>
- Shahid, M., Dumat, C., Khalid, S., Schreck, E., Xiong, T., & Niazi, N. K. (2017, March 5). Foliar heavy metal uptake, toxicity and detoxification in plants: A comparison of foliar and root metal uptake. *Journal of Hazardous Materials*. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2016.11.063>

- Singh, V. P., Srivastava, P. K., & Prasad, S. M. (2013). Nitric oxide alleviates arsenic-induced toxic effects in ridged Luffa seedlings. *Plant Physiology and Biochemistry*, 71, 155–163. <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2013.07.003>
- Soriano-Disla, J. M., Gómez, I., Navarro-Pedreño, J., & Jordán, M. M. (2014). The transfer of heavy metals to barley plants from soils amended with sewage sludge with different heavy metal burdens. *Journal of Soils and Sediments*, 14(4), 687–696. <https://doi.org/10.1007/s11368-013-0773-4>
- Souza, V. L., De Almeida, A. A. F., Lima, S. G. C., Júlio, J. C., Da C. Silva, D., Mangabeira, P. A. O., & Gomes, F. P. (2011). Morphophysiological responses and programmed cell death induced by cadmium in *Genipa americana* L. (Rubiaceae). *BioMetals*, 24(1), 59–71. <https://doi.org/10.1007/s10534-010-9374-5>
- Street, R. A. (2012). Heavy metals in medicinal plant products - An African perspective. *South African Journal of Botany*, 82, 67–74. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2012.07.013>
- Teschke, R., Sarris, J., & Lebot, V. (2013). Contaminant hepatotoxins as culprits for kava hepatotoxicity - Fact or fiction? *Phytotherapy Research*, 27(3), 472–474. <https://doi.org/10.1002/ptr.4729>
- Wani, A. L., Ara, A., & Usmani, J. A. (2015). Lead toxicity: A review. *Interdisciplinary Toxicology. Slovak Toxicology Society*. <https://doi.org/10.1515/intox-2015-0009>
- WHO. (2015). World Health Organization. WHO Estimates of the Global Burden of Foodborne Diseases: Foodborne Disease Burden Epidemiology Reference Group 2007-2015. *Encyclopedia of Parasitology*, 1–265. Retrieved from <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/199350/?sequence=1>
- WHO. (1998). WHA 51.23 Amendments to articles 24 and 25 of the Constitution. Geneva: WHO. <https://treaties.un.org/pages/ViewDetails.aspx?src=TREATY&md5=56f0e02f9f30d69e8d483fdac1d16eb6>
- Woszezenki, C. R., & Gonçalves, A. L. (2013). Biomedical text mining: A bibliometrics review. *Perspectivas Em Ciencia Da Informacao*, 18(3), 24–44. Retrieved from <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84887901111&doi=10.1590%2FS1413-99362013000300003&partnerID=40&md5=56f0e02f9f30d69e8d483fdac1d16eb6>
- Wyszkowska, J., Boros-Lajszner, E., Borowik, A., Baćmaga, M., Kucharski, J., & Tomkiel, M. (2016). Implication of zinc excess on soil health. *Journal of Environmental Science and Health - Part B Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes*, 51(5), 261–270. <https://doi.org/10.1080/10934529.2015.1128726>
- Yasar, U., Ozyigit, I. I., Yalcin, I. E., Dogan, I., & Demir, G. (2012). Determination of some heavy metals and mineral nutrients of bay tree (*Laurus nobilis* L.) in Bartin city, Turkey. *Pakistan Journal of Botany*, 44(SPL.ISS.1), 81–89.
- Yuan, X., Chapman, R. L., & Wu, Z. (2011). Analytical methods for heavy metals in herbal medicines. *Phytochemical Analysis*, 22(3), 189–198. <https://doi.org/10.1002/pca.1287>
- Zhao, Q., Wang, Y., Cao, Y., Chen, A., Ren, M., Ge, Y., & Li, L. (2014). Potential health risks of heavy metals in cultivated topsoil and grain, including correlations with human primary liver, lung and gastric cancer, in Anhui province, Eastern China. *Science of the Total Environment*, 470–471, 340–347. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.09.086>
- Zhao, Q., Wang, Y., Cao, Y., Chen, A., Ren, M., Ge, Y., ... Li, L. (2014). Potential health risks of heavy metals in cultivated topsoil and grain, including correlations with human primary liver, lung and gastric cancer, in Anhui province, Eastern China. *Science of the Total Environment*, 470–471, 340–347. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.09.086>
- Zheng, E. X., & Navarro, V. J. (2015). Liver injury from herbal, dietary, and weight loss supplements: A review. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. Xia and He Publishing Inc. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2015.00006>
- Zheng, S., Wang, Q., Yuan, Y., & Sun, W. (2020). Human health risk assessment of heavy metals in soil and food crops in the Pearl River Delta urban agglomeration of China. *Food Chemistry*, 316. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.126213>
- Zhou, H., Yang, W. T., Zhou, X., Liu, L., Gu, J. F., Wang, W. L., ... Liao, B. H. (2016). Accumulation of heavy metals in vegetable species planted in contaminated soils and the health risk assessment. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 13(3). <https://doi.org/10.3390/ijerph13030289>