

PAULA FABIANA SALDANHA TSCHINKEL

Quantificação e avaliação do potencial risco á saúde humana de macroelementos e microelementos na *Cordia salicifolia*, *Echites peltata* Lockhart, *Chiococca alba* (L.) Hitch. (Cainca) e *Brudemeyera floribunda* Willd., através de Espectrometria de Emissão Óptica de Plasma Acoplado Indutivamente (ICP-OES)

CAMPO GRANDE/MS

2020

PAULA FABIANA SALDANHA TSCHINKEL

Quantificação e avaliação do potencial risco à saúde humana de macroelementos e microelementos na *Cordia salicifolia*, *Echites peltata* Lockhart, *Chiococca alba* (L.) Hitch. (Cainca) e *Brudemeyera floribunda* Willd., através de Espectrometria de Emissão Óptica de Plasma Acoplado Indutivamente (ICP-OES)

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro Oeste, da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Valter Aragão do Nascimento.

CAMPO GRANDE/MS

2020

FOLHA DE APROVAÇÃO

Quantificação e avaliação do potencial risco à saúde humana de macroelementos e microelementos na *Cordia salicifolia*, *Echites peltata* Lockhart, *Chiococca alba* (L.) Hitch. (Cainca) e *Brudemeyera floribunda* Willd., através de Espectrometria de Emissão Óptica de Plasma Acoplado Indutivamente (ICP-OES)

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro Oeste, da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Resultado _____

Campo Grande (MS), _____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

Orientador Prof. Dr. Valter Aragão do Nascimento

Prof. Dra. **Fabiane La Flor Ziegler Sanches**
Instituição FACFAN /UFMS

Prof. Dr. **Teofilo Fernando Mazon Cardoso**
Instituição FACFAN/UFMS

Prof. Dr. **Cícero Rafael Cena da Silva**
Instituição INFI/UFMS

Dra. **Elaine Silva de Pádua Melo**
Instituição FAMED/UFMS

Prof. Dr. **Alexandre Suman de Araujo**
Instituição: UNESP/SP

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ser minha força, minha luz e esperança em todos os dias da minha vida.

Ao meu orientador, Professor Doutor Valter Aragão do Nascimento, por ter acreditado no meu trabalho, ainda mais com um excelente presente na barriga “Pedro Dalvio” que nasceu 15 dias antes das provas.

Ao Programa de Pós-graduação e à Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, por intermédio de seus professores e funcionários, pelo apoio e possibilidade de mais esta conquista.

Agradeço ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Brasil, pelo apoio financeiro (CNPq: Processo nº 311336 / 2017-5).

Agradeço a todos os envolvidos neste processo de aprendizagem o DOUTORADO, seja da família, amigos, profissionais ou não – todos foram de extrema importância. Citar nomes seria injusto aos outros, agradecer um a um escreveria um livro. Minha eterna GRATIDÃO a todos.

“Pesquisar, Aprender e Ensinar são as coisas mais divertidas do mundo”

“Oswaldo Frota-Pessoa”

*Lute. Acredite. Conquiste. Perca. Deseje. Espere. Alcance. Invada. Caia. Seja tudo o
quiser ser, mas acima de tudo, seja você sempre.*

“autor desconhecido”

RESUMO

Nos últimos anos a população brasileira tem buscado tratamentos alternativos para emagrecer fazendo uso de plantas medicinais ou fitoterápicas. Algumas plantas não convencionais são utilizadas como alimentos com perspectivas de serem mais saudáveis e livres de agrotóxicos ou outros contaminantes. *Bredemeyera floribunda* Willd (Polygalaceae), também conhecida como pau-de-ovo, é uma planta medicinal usada para tratar picadas de cobra e como tônico. Por outro lado, várias partes e decocções de plantas medicinais como a *Cordia salicifolia*, *Chiococca alba* (L.) Hitch e *Echites peltata* são utilizadas como inibidor de apetite e diurético. Entretanto, são escassos estudos que abordam a forma do preparo dos tônicos, chás, composição mineral e potencial de toxicidade destas plantas. Diante do exposto, este trabalho teve os seguintes objetivos: a) documentar o conhecimento dos vendedores de ervas medicinais em relação ao preparo do chamado "fortificante de B. floribunda", e quantificar os macro- e microelementos nas raízes desta planta e compará-los com os valores nutricionais recomendados e o limite permitido para plantas medicinais; b) quantificar macro- e microelementos na matéria seca e nas decocções das plantas medicinais *Cordia salicifolia*, *Chiococca alba* (L.) Hitch e *Echites peltata*, e comparar os resultados com os limites de impurezas e exposições diárias permitidas estabelecidos pela Farmacopéia dos Estados Unidos (USP). Um procedimento de digestão por microondas foi utilizado para a digestão das amostras, e a quantificação de macro- e microelementos foi realizada através de um espectrômetro de emissão óptica por plasma acoplado indutivamente (ICP - OES). O estudo revelou que, ao contrário de outras regiões do Brasil, na região Centro-Oeste, a raiz da *B. floribunda* é usada como alimento. O conteúdo da raiz de *B. floribunda* diminuiu na seguinte ordem: $Ca > K > P > Na > Fe > Mg > Si > Mn > Zn > Cu$. A ingestão diária de 30 gramas de raízes de *B. floribunda* é considerada uma excelente fonte de Cr, Cu, Mn e Se para pessoas de 19 a 50 anos de acordo com a RDA. Além disso, Cu e Fe apresentaram conteúdo acima do limite estabelecido para plantas medicinais estipuladas por outros países. A raiz desta planta tem baixo teor de K, Mg, P, Na e Zn. Entretanto, o conteúdo de mineral presente nas raízes da planta está abaixo da dose oral de referência, assim, o consumo dessa planta pode ser considerado seguro e sem riscos para a saúde humana. Por outro lado, a concentração de elementos como Cu, Fe, Ni, Al, Cr e Se excedem o limite permitido e pode causar sérios problemas de saúde devido à ingestão prolongada e grandes quantidades consumidas diariamente. Em relação a matéria seca e as decocções das plantas medicinais "*Cordia salicifolia*, *Chiococca alba* (L.) Hitch e *Echites peltata*" os resultados mostraram que a concentração de sete metais nas plantas secas (Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Na e Zn) estão abaixo da concentração oral de impurezas elementares estabelecida pela Convenção de Farmacopéia dos Estados Unidos (USP). No entanto, não há limites para as concentrações de Fe, Na e Zn estabelecidas pela USP para substâncias e excipientes. Níveis superiores ao recomendado pela USP foram observados em Pb e os menores para Cd, Co, Cr e Cu, tanto em plantas secas quanto em suas decocções. Nas decocções preparadas a partir dessas plantas foram encontrados elementos como Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Na, Zn e Pb. Na decocção com 40 g de folhas de *C. salicifolia* e 40 g de madeira de *C. alba*, o teor de Cd está acima do valor da exposição diária estabelecido pela USP. O índice de perigo (HI) para decocções preparadas a partir dessas plantas excedeu o limite (1). Dadas as incertezas associadas às estimativas de

valores de toxicidade e fatores de exposição, pesquisas futuras devem abordar a possível toxicidade em humanos. A venda descontrolada e a ingestão a longo prazo de plantas medicinais podem causar toxicidade e interferir no efeito dos medicamentos. O conhecimento limitado do potencial de interação de plantas medicinais apresenta um desafio e um problema de saúde pública no Brasil e em outros países. A legislação brasileira não estabelece um limite permitido de macro e microelementos em plantas medicinais, portanto, os resultados apresentados neste estudo poderão contribuir para a política de saúde pública brasileira em plantas medicinais.

ABSTRACT

In recent years, the Brazilian population has been looking for alternative treatments for weight loss using medicinal plants or phytotherapeutic products. Some unconventional plants are used as foods with the prospect of being healthier and free from pesticides or other contaminants. *Bredemeyera floribunda* Willd (Polygalaceae) is a medicinal plant used to treat snake bites and as a tonic. On the other hand, various parts and decoctions of medicinal plants such as *Cordia salicifolia*, *Chiococca alba* (L.) Hitch and *Echites peltata* are used as an appetite suppressant and diuretic. However, there are few studies that address the form of preparation of tonics, teas, mineral composition and potential for toxicity of these plants. In view of the above, this thesis had the following objectives: a) to document the knowledge of the sellers of medicinal herbs in relation to the preparation of the so-called "fortifier of *B. floribunda*" and to quantify and compare the content of macro - and microelements in the roots of this plant with the recommended nutritional values and the limit allowed for medicinal plants; b) quantify macro and microelements in dry matter and in the decoctions of medicinal plants *Cordia salicifolia*, *Chiococca alba* (L.) Hitch and *Echites peltata* and compare the results with the limits of impurities and permitted daily exposures established by the United States Pharmacopeia (USP). A microwave digestion procedure was used to digest the samples, and the quantification of macro- and microelements was performed using an inductively coupled plasma optical emission spectrometer (ICP OES). The study showed that unlike other regions of Brazil, in the Midwest region, the root of *B. floribunda* is used as food. The root content of *B. floribunda* decreased in the following order: Ca > K > P > Na > Fe > Mg > Si > Mn > Zn > Cu. The daily intake of 30 grams of *B. floribunda* roots is considered an excellent source of Cr, Cu, Mn and Se for people aged 19 to 50 years according to the RDA. In addition, Cu and Fe presented content above the limit established for medicinal plants stipulated by other countries. The root of this plant has a low content of K, Mg, P, Na and Zn. However, the content in the roots of the plant is below the oral reference dose. Thus, the consumption of this plant can be considered safe and without risks to human health. On the other hand, the concentration of elements such as Cu, Fe, Ni, Al, Cr and Se exceeds this permitted limit, which can cause serious health problems due to prolonged intake and large amounts consumed daily. Regarding the dry matter and the decoctions of medicinal plants "*Cordia salicifolia*, *Chiococca alba* (L.) Hitch and *Echites peltata*" the results showed that the concentration of seven metals in the dried plants (Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Na and Zn) are below the oral concentration of elemental impurities established by the United States Pharmacopeia Convention (USP). However, there are no limits to the concentrations of Fe, Na and Zn established by USP for substances and excipients. Levels higher than that recommended by USP were observed in Pb and the lowest for Cd, Co, Cr and Cu, both in dry plants and in their decoctions. In the decoctions prepared from these plants, elements such as Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Na, Zn and Pb were found. In the decoction with 40 g of *C. salicifolia* leaves and 40 g of *C. alba* wood, the content of Cd is above the daily exposure value established by USP. The hazard index (HI) for decoctions prepared from these plants has exceeded the limit (1). Given the uncertainties associated with estimates of toxicity values and exposure factors, future research should address possible toxicity in humans. The uncontrolled sale and long-term ingestion of medicinal plants can cause toxicity and interfere with the effect of medicines. Limited knowledge

of the potential for interaction with medicinal plants presents a public health challenge and problem in Brazil and other countries. Brazilian legislation does not establish a permitted limit of macro and microelements in medicinal plants, therefore, the results presented in this study may contribute to the Brazilian public health policy in medicinal plants.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Coordenadas geográficas de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, região Centro-Oeste do Brasil.....	60
Figura 2	<i>Bredemeyera floribunda</i> – (a) planta; (b) partes da planta como folhas e flores e (c) detalhes da retirada da planta.....	61
Figura 3	Embalagem comercial da espécie <i>Cordia salicifolia</i> , (a) rotulagem do produto comercializado e (b) amostras <i>in natura</i> das folhas utilizadas na preparação do chá.....	62
Figura 4	Embalagem comercial da espécie <i>Echites peltata</i> , (a) rotulagem do produto comercializado e (b) amostras <i>in natura</i> dos ramos utilizados na preparação do chá.....	63
Figura 5	Embalagem comercial da espécie <i>Chiococca alba</i> , (a) rotulagem do produto comercializado e (b) amostras <i>in natura</i> do lenho utilizado na preparação do chá.....	63
Figura 6	Aparelho Thermomix utilizado para triturar amostras.....	64
Figura 7	Sistema de digestão por microondas Speedwave.....	66
Figura 8	Pasta cremosa obtida com 7 gramas de casca raspada mais 120 mL de água de <i>B. Floribunda</i>	75

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Programa operacional do programa de digestão microondas.....	65
Tabela 2	Condições operacionais para análise de ICP - OES.....	66
Tabela 3	Parâmetros analíticos do método ICP - OES: Limite de detecção, limite de quantificação e coeficiente de correlação.....	67
Tabela 4	Comparação dos resultados obtidos pelo ICP - OES com os valores do material certificado de referência (SRM).....	68
Tabela 5	Dados analíticos sobre o conteúdo presente nas raízes de <i>B. floribunda</i> detectadas em ICP-OES (em unidades de mg/Kg $\pm$ desvio padrão de triplicata).....	72
Tabela 6	Dados sobre vendedores de ervas tradicionais entrevistados.....	73
Tabela 7	Informações sobre <i>B. floribunda</i> organizadas de acordo com a parte da planta, doenças, partes da planta usadas como alimento, métodos de preparação, via de administração e dosagem.....	74
Tabela 8	Macroelementos e microelementos quantificados nas raízes de <i>B. floribunda</i> comparados com RDA/AI e UL (mg / dia) estabelecidos para homens, mulheres e lactantes com idades de 19-50 anos.....	78
Tabela 9	Comparação de metais quantificados em plantas medicinais com os limites permitidos de impurezas metálicas estabelecidos pela USP ($\mu\text{g/g}$)	84
Tabela 10	Coeficientes de correlação de Pearson para Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Na, Pb e Zn obtidos a partir das concentrações de plantas medicinais.....	85
Tabela 11	Metais nas amostras de plantas comparados as exposições diárias permitidas estabelecidas pela USP (mg / dia)	88
Tabela 12	Ingestão crônica diária de metais pesados.....	91
Tabela 13	Quocientes de risco (HQ) e índice de risco total (HI) dos metais pesados.....	94
Tabela 14	Cálculos do quociente de risco (HQ) e índice de risco (HI) das espécies <i>Echites peltata</i> , <i>Cordia salicifolia</i> e <i>Chiococca alba</i> para 2 c. sopa do chá para adulto (70kg) e Criança (25kg).....	98

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AT	Tempo médio
Bw	Peso corporal
CDI	Ingestão Diária Crônica
CP	Concentração química
ICP-MS	Espectrometria de Emissão Óptica Acoplada Indutivamente
ICP-OES	Espectrometria de Emissão Óptica de Plasma Acoplado Indutivamente
IR	Taxa de ingestão
DRI	Doses de Ingestões Recomendadas
ED	Duração de exposição
EDOPs	Exposições Diárias Orais Permitidas
EF	Frequência de exposição
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada
HI	Coeficiente de risco
HQ	Quociente de Risco
LDL	Lipoproteínas de baixa densidade
LODs	Limite de Detecção
LOQs	Limite de Quantificação
OMS	Organização Mundial da Saúde
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SisGen	Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético
SEM	Material Certificado de Referência
SUS	Sistema Único de Saúde
UFMS	Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
UL	Limite de tolerância
USP	Convenção de Farmacopeia dos Estados Unidos
GEBABS	Grupo de Espectroscopia e Bioinformática Aplicada Biodiversidade e a Saúde

LISTA DE SÍMBOLOS

As	Arsênio
Ca	Cálcio
Cd	Cádmio
Co	Cobalto
Cr	Cromo
Cu	Cobre
Fe	Ferro
K	Potássio
Kg	Quilograma
Mn	Manganês
Mg	Magnésio
Mg	Miligrama
μL	Microlitro
mL	Mililitros
Na	Sódio
Ni	Níquel
P	Fósforo
Pb	Chumbo
Ppm	parte por milhão
v/v	volume/volume
Zn	Zinco

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	18
2.1	Oligoelementos essenciais na saúde humana.....	18
2.2	Elementos químicos envolvendo plantas medicinais.....	39
2.3	Plantas medicinais brasileiras utilizadas como emagrecedoras, diuréticas e fortificantes.....	45
2.4	Estudos realizados envolvendo DRI e Cálculos de Risco.....	53
3	OBJETIVOS.....	59
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	60
4.1	Coleta e identificação dos materiais vegetais.....	60
4.2	Processo de digestão por microondas.....	64
4.3	Padronização de calibração do ICP-OES.....	66
4.4	Estudo comparativo.....	68
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	72
5.1	<i>Bredemeyera floribunda</i> Willd.....	72
5.2	Estudos comparativos da espécie <i>Bredemeyera floribunda</i> Willd.....	75
5.3	Estudo comparativo dos resultados obtidos da <i>Cordia salicifolia</i> , <i>Chiococca alba</i> e <i>Echites peltata in natura</i> e chás.....	84
5.4	Cálculos do quociente de risco (HQ) e índice de risco (HI) das espécies <i>Echites peltata</i> , <i>Cordia salicifolia</i> e <i>Chiococca alba</i> para 2 c. sopa – Preparado do chá para adulto (70kg) e Criança (25kg)	95
6	CONCLUSÃO.....	99
	REFERÊNCIAS.....	102
	ANEXO.....	132
	Anexo 1 – Artigo: Data on ICP OES and emulsion stability of <i>Bredemeyera floribunda</i> root extract: Medicinal plant used by the Brazilian rural population to treat snakebites.....	132
	Anexo 2 – Artigo: <i>Bredemeyera floribunda</i> Willd elemental content and comparison with nutritional recommendation for adults: Medicinal plant used by the Brazilian rural population to treat fatigue and exhaustion.....	140
	Anexo 3 – Artigo: The Hazard content of heavy metals in different medicinal plants and their decoctions in water: A public health problem in Brazil.....	165

1 INTRODUÇÃO

A relação do homem com as plantas é algo milenar, desde os primórdios das antigas civilizações os vegetais apresentam estreita relação com a sociedade, através da alimentação, moradia, utensílios domésticos e propósito medicinal. Mesmo na sociedade contemporânea, o retrato da busca da cura por meio da utilização das espécies vegetais é sempre o centro nas rodas de conversas entre os diferentes entes familiares, com transmissão de saberes tradicionais acerca do potencial etnofarmacológico que as espécies domiciliares proporcionam, desde sintomas mais simples como dores de estômago ou até desconfortos articulares e alterações cardiovasculares (LINHARES et al., 2014; VASQUEZ; MENDONÇA; NODA, 2014).

Até a metade do século XX, antes do crescimento da farmacologia industrial, as plantas medicinais representavam a base da terapia medicamentosa, ainda hoje, vários medicamentos utilizados baseiam-se no amplo espectro fitoquímico (ALVES, 2012). Define-se como planta medicinal qualquer grupo vegetal, cultivado ou não no ambiente domiciliar, utilizado com propósitos terapêuticos a partir de produtos *in natura* ou derivados, exceto substâncias isoladas, com finalidade profilática, curativa ou paliativa (BRASIL, 2016).

Atualmente, a fitoterapia é caracterizada como um método de tratamento que utiliza os vegetais em diferentes preparações, como infusão ou decocção, sem que haja o isolamento das substâncias ativas, ou seja, consome-se todos os componentes químicos presentes nos tecidos da planta. Vale ressaltar que tal conduta deve ser orientada por profissional habilitado, todavia, os métodos de utilização são difundidos empiricamente pela população (BRASIL, 2016).

A fim de regulamentar os propósitos da fitoterapia na atenção básica, o Sistema Único de Saúde (SUS), desde 2006, implantou políticas públicas acerca da utilização das plantas medicinais. No entanto, pouco se sabe sobre a rotina de inserção desse segmento nas políticas assistências de saúde e como a população encara esse propósito fitoterápico (MENDES-GONÇALVES, 2017).

A disseminação das informações são ferramentas essenciais no sucesso da regulação do SUS, visto que a relação do homem com as plantas medicinais é algo antigo e perpassa até os dias atuais e como preconiza desde 1978 a Organização Mundial da Saúde (OMS), é necessário reduzir o consumo excessivo de medicamentos

provenientes da indústria farmacêutica. Logo, é imprescindível maiores investigações e informações, assim como publicações científicas a fim de garantir maior segurança quanto a utilização do uso de plantas devido aos seus efeitos e seus princípios ativos, o que para tanto é necessário fomento governamental no apoio de pesquisas envolvendo o uso nas práticas integrativas e complementares (BRASIL, 2016; OMS, 1979).

A dimensão continental do Brasil, além das contribuições equatoriais e tropicais, faz com que o país seja detentor de uma imensa riqueza e diversidade de espécies vegetais, as quais se destacaram nos últimos anos em todos os segmentos profissionais, especialmente na área de nutrição, através da utilização de chás e extratos fitoterápicos na prática clínica (SILVA, 2017). Logo, a partir de investigações etnobotânicas com base nas relações simbólicas e culturais, foi possível integrar relações de conhecimentos empíricos e científicos com base na utilização de chás de diversas espécies com diferentes finalidades (FAGUNDES; OLIVEIRA; SOUZA, 2017).

Dentro desta diversidade de plantas no Brasil, a família Polygalaceae, com ampla distribuição tropical e subtropical, é alvo de estudos fitoquímicos, devido a presença de saponina, alcaloides, cumarinas e fenóis. A espécie *Bredemeyera floribunda* (nome popular: Baba de bugre), com distribuição em vários Estados brasileiros, é utilizada na medicina popular por suas propriedades fortificantes e utilizada no tratamento de diurese e hipotensão (BEVEVINO et al., 1994; LUDTKE; SOUZA-CHIES; MIOTTO, 2008).

Apocynaceae é uma família botânica da ordem Gentianales, presentes em climas tropicais, subtropicais e temperados, possui registro de propriedades fitoquímicas aplicadas no tratamento de hipertensão, arritmias cardíacas e câncer. A espécie *Echites peltata* (nome popular: João da Costa), com distribuição no Cerrado e Mata Atlântica, é utilizada no tratamento de tumores e diurese, contudo, a ingestão elevada pode levar ao quadro de intoxicação, como mal-estar gastrointestinal (BARATTO, 2010; SANTOS; ELISABETSKY, 1999).

Nas regiões tropicais, temperadas e árticas, existem plantas da família Boraginaceae, que se caracterizam na fitoquímica pela presença de flavonoides, alcaloides e taninos, responsáveis pelas ações diuréticas, anti-inflamatórias e antimicrobianas. De modo, que a espécie *Cordia salicifolia* (nome comum: Chá de

bugre), além das referidas ações, atua na inibição do apetite, cardiotônico, estimulante e na redução dos níveis de colesterol e LDL (*Low Density Lipoproteins* - lipoproteína de baixa densidade) (ABRANTES; AGRA, 2004; ASSONUMA, 2009; FRYDMAN et al., 2008).

Outras plantas com ampla distribuição global tratam-se da família Rubiaceae, que possuem diferentes extratos vegetais, sendo amplamente utilizada na medicina popular. A espécie *Chiococca alba* (nome comum: Cipó Cruz) é utilizada pelas atividades diuréticas, purgativa, anti-inflamatória e tratamento de acidentes ofídicos (GAZDA et al., 2008; MORS; RIZZINI; PEREIRA, 2000).

Atualmente algumas plantas como o Baba de Bugre, João da Costa, Cipó Cruz e Chá de Bugre são utilizadas na medicina popular como estimulantes, emagrecedores e fortificantes. Apesar de que macro e microelementos serem importantes nutricionalmente e metabolicamente, o seu desequilíbrio pode levar ao desenvolvimento de doenças crônicas, ou interferir na absorção de outros microelementos. Não foi encontrado na literatura estudos sobre a composição mineral destas plantas. Diante do exposto, são necessários estudos que investiguem quantitativamente a composição mineral e qualitativamente os possíveis efeitos que podem ser causados pela ingestão destas plantas.

Tendo em vista o interesse populacional, segundo a OMS aproximadamente 80% da população de países em desenvolvimento aderem às práticas tradicionais na atenção primária à saúde e, desse total, 85% fazem uso de plantas medicinais (PANIZZA, 2010; MARQUES et al. 2017). Este aumento pela busca por alternativas mais naturais pode ser justificado pela eficiência no tratamento fitoterápico, com menor ocorrência de efeitos colaterais, na presença correta de orientação por um profissional capacitado, em comparação aos tratamentos com medicamentos sintéticos (MARQUES et al, 2017). Diante disso, torna-se interessante a caracterização de todos os componentes químicos destas plantas, bem como a quantificação de elementos como Na, K, Ca, Mg, P, As, Pb, Cd, Fe, Mn, Zn, Co, Cu, Cr e Ni na raiz da planta *Bredemeyera floribunda*, lenho rasurado da planta *Chiococca alba*, ramos rasurados da planta *Echites peltata* e raiz da planta *Cordi salicifolia*, através de Espectroscopia de Emissão Óptica de Plasma Indutivamente Acoplado (ICP OES). Além disso, o manuseio do espécime a partir do perfil químico identifica potenciais condições mineralógicas, seja com propósito de suplementação ou contaminação, como metais

pesados. Desse modo, este trabalho propõe determinar os macros e microelementos das espécies *Bredemeyera floribunda*, *Echites peltata*, *Cordi salicifolia* e *Chiococca alba* e realizar o cálculo de índice de risco (HI) na probabilidade de desenvolvimento cancerígeno para crianças e adultos.

Diante do exposto, esta pesquisa é a primeira a descrever o papel nutricional das raízes de *B. floribunda* utilizando as RDIs e a preparação do chamado "fortificante de *B. floribunda*". Aqui, investiga-se aspectos da coleta da *B. floribunda*, bem como os modos de preparação e dosagem utilizados na medicina popular. Em adição, os resultados de macroelementos e microelementos obtidos a partir das várias partes das plantas medicinais (*Echites peltata*, *Cordi salicifolia* e *Chiococca Alba*) são comparadas com os limites de impurezas estabelecidas pela USP (Convenção de Farmacopeia dos Estados Unidos) e resultados obtidos para outras plantas medicinais.

2 REVISÃO BIBLIOGRAFICA

2.1 Oligoelementos essenciais na saúde humana

Na natureza os elementos químicos estão incluídos em células e tecidos do corpo humano. De certa forma tais elementos são chamados de "blocos de construção", sendo, portanto, os catalisadores mais importantes para várias reações bioquímicas, tornando-se essenciais e indispensáveis na participação de processos de crescimento e desenvolvimento, metabolismo, adaptação às mudanças diante das condições ambientais (SKALNY, 2011).

Os efeitos fisiológicos dos elementos químicos em humanos são dependente da quantidade ou dose ingerida diariamente, período temporal de ingestão e principalmente idade do indivíduo. Portanto, elementos tóxicos como o arsênico, mercúrio, antimônio, cádmio etc. em baixas concentrações podem atuar no organismo como medicamento (produzindo efeito cianogénico). Por outro lado, o sódio, potássio, cálcio, ferro, magnésio e alguns outros elementos em altas concentrações podem causar efeitos tóxicos graves. Para cada elemento presente em sistemas biológicos existe uma faixa adequada de concentrações para desempenhar funções vitais. Assim, quando existe o caso de deficiência ou até mesmo acumulação excessiva de um determinado elemento, podem ocorrer mudanças no corpo prejudicando o seu funcionamento e desenvolvimento, alterando as atividades de enzimas direta ou indiretamente.

No corpo humano, os elementos químicos existem principalmente na forma de compostos de coordenação e quando em excesso pode levar ao desequilíbrio da homeostase, além do desenvolvimento de alterações patológicas. Na verdade, os efeitos tóxicos causados por metais são geralmente resultado da ligação destes com bio nucleófilos. Metais e seus ligantes (por exemplo, glutamato, aspartato, picolinato ou ascorbato etc.) podem atuar como ativadores ou inibidores de várias enzimas que determinam seu papel essencial no desenvolvimento e tratamento de várias doenças.

Nos últimos anos para sistematizar informações sobre o conteúdo e aspectos fisiológicos do papel dos elementos químicos no corpo, várias classificações tem sido propostas. Para a finalidade desta tese e sem entrar em maiores detalhes, destacar -se apenas alguns pontos fundamentais. Um dos princípios de classificação é a divisão de substâncias químicas, elementos em grupos, dependendo do seu conteúdo no organismo de mamíferos e humanos.

O primeiro grupo nesta classificação são "macroelementos", cuja concentração no corpo exceda 0,01%. Destacam-se nesse grupo os seguintes elementos: Oxigênio (O), Carbono (C), Hidrogênio (H), Nitrogênio (N), Cálcio (Ca), Fósforo (P), Potássio (K), Sódio (Na), Enxofre (S), Cloro (Cl), Magnésio (Mg). O conteúdo corporal absoluto desses elementos (dimensionados para um peso humano médio de 70 kg) varia de alguns gramas (magnésio) a mais de quarenta quilogramas (oxigênio). Alguns elementos desse grupo são encontrados em vários compostos orgânicos e são chamados de "organógenos" (O, H, C, N, P, S) devido ao seu papel principal na formação de tecidos e órgãos.

O segundo grupo é "microelementos ou elementos traço" e sua concentração varia de 0,00001% a 0,01% no corpo humano. Esse grupo inclui: Ferro (Fe), Zinco (Zn), Flúor (F), Estrôncio (Sr), Molibdênio (Mo), Cobre (Cu), Bromo (Br), Silício (Si), Césio (Cs), Iodo (I), Manganês (Mn), Alumínio (Al), Chumbo (Pb), Cadmio (Cd), Boro (B), Rubídio (Rb). Esses elementos estão presentes no corpo em quantidades de centenas de miligramas a vários gramas. No entanto, oligoelementos não são ingredientes aleatórios de substâncias biológicas, mas componentes de um complexo sistema fisiológico envolvido na regulação das funções vitais em todas as fases do desenvolvimento do organismo vivo.

O terceiro grupo é "elementos ultra traços", cuja concentração é inferior a 0,000001%. Destaca-se o Selênio (Se), Cobalto (Co), Vanádio (V), Cromo (Cr), Nitrogênio (N), Lítio (Li), Bário (Ba), Titânio (Ti), Prata (Ag), Estanho (Sn), Seja, Gálio (Ga), Germânio (Ge), Mercúrio (Hg), Escândio (Sc), Zircônio (Zr), Bismuto (Bi), Antimônio (Sb), Urânio (U), Tório (Th) e Ródio (Rh). O conteúdo destes elementos no corpo é medido em miligramas ou microgramas. Atualmente, muitos elementos deste grupo, por exemplo, o selênio, cobalto e cromo, são considerados essenciais para o organismo uma vez que possuem várias funções.

Do ponto de vista de classificação biológica, esta é baseada em idéias sobre o papel fisiológico dos elementos químicos no corpo. De acordo com essa classificação, os macroelementos que constituem o volume de células e tecidos, são elementos "estruturais". Contudo, elementos como o Fe, I, Cu, Zn, Co, Cr, Mo, Se e Mn são oligoelementos "essenciais" (vitais). Para todos esses oligoelementos (exceto Cromo) o elemento específico que contém enzimas dependentes e outras moléculas biologicamente ativas possuem seu significado biológico comprovado. Um fato

interessante é que alguns autores incluem Flúor na lista de elementos essenciais em vez de cromo ou cobalto (BOGDEN; KLEVAY, 2010; Di BONA et al., 2011; YOSHIDA, 2012).

O Cromo e o Cobalto não influenciam diretamente a atividade enzimática, apenas são componentes da cromodulina ou vitamina B12. Como, B, Br, F, Li, Ni, Si, V são "condicionalmente essenciais". A necessidade vital, ou essencialidade, é a propriedade mais importante dos elementos químicos para a vida de organismos vivos. Um elemento químico é considerado essencial, se a sua ausência ou ingestão insuficiente do organismo é acompanhada por perturbações da vida normal, atraso no desenvolvimento, incapacidade de reprodução. Reabastecimento da quantidade ausente do elemento elimina manifestações clínicas de sua deficiência e restaura vitalidade do organismo.

A definição de essencialidade de oligoelementos afirma que um elemento é considerado essencial para um organismo quando a redução de sua exposição abaixo de certos limites resulta consistentemente em uma redução de funções fisiologicamente importante ou quando o elemento é integrante parte de uma estrutura orgânica, pré-formando uma função vital no organismo (WHO, 1996; MERTZ, 1998).

Os elementos químicos como o Al, Cd, Pb, Hg, Be, Ba, Bi, Tl são chamados de elementos "tóxicos"; por outro lado Ag, Au, In, Ge, Rb, Ti, Te, U, W, Sn, Zr etc. são "potencialmente tóxicos". A exposição do organismo a esses elementos resulta no desenvolvimento de síndromes de intoxicação (toxicopatias).

Note-se que todas as classificações acima mencionadas de oligoelementos são condicionais e podem diferir em fontes diferentes (ANKE, 2004; OBERLEAS; HARLAND; SKALNY, 2008). Segundo Lindh (2013), o conceito de essencialidade tem a consequência prática de que é necessário suprir um organismo com quantidades adequadas dos elementos em questão. Para a maior parte dos elementos que devem ser necessários para manter a saúde existem as recomendações dietéticas diárias (DRI) e os limites toleráveis de ingestão diária (UL) (Academia Nacional de Ciência, Conselho de Alimentação e Nutrição dos EUA). Os intervalos de ingestões diárias e toleráveis são muito semelhantes em diferentes países e refletem as necessidades fisiológicas de população moderna do mundo. Ingestão de Referência Dietética (DRIs) é um termo genérico para um conjunto de valores de referência de nutrientes que inclui a Dieta

Recomendada (RDA), Ingestão Adequada (AI), Nível Superior Ingestão Tolerável (UL) e Necessidade Média Estimada (EAR). Valores da DRIs são divididos em idades, sexo, lactantes e grávidas (COMINETTI, 2017).

A estabilidade da composição química é uma das mais importantes condições essenciais do funcionamento normal dos organismos (AGADZHANIAN; SKALNY, 2001). O acúmulo excessivo de elementos químicos causados por fatores ambientais, climáticos e geográficos podem causar várias doenças que levam a diferentes distúrbios à saúde humana (SKALNY; SKALNAYA, 1999). Também deve ser destacado que muitos metais abundantes no meio ambiente, resultam de vestígios necessários ao funcionamento normal do organismo humano. Os oligoelementos desempenham um grande papel na formação de muitos mecanismos adaptativos, incluindo o funcionamento de todos os sistemas vitais do organismo. É por isso que conteúdo suficiente de elementos essenciais no organismo e concentração mínima de substâncias tóxicas e relativamente tóxicas, não ameaçam os desempenhos dos mecanismos adaptativos, sendo um dos requisitos mais importantes do ser humano moderno (SKALNY; SKALNAYA, 2003).

A saúde humana depende da capacidade de ingerir oligoelementos, que não podem ser sintetizados no corpo dos seres humanos, a partir do meio ambiente, incluindo alimentos. Assim, os oligoelementos essenciais são "micronutrientes" (a definição também inclui alguns aminoácidos, graxos e vitaminas), que podem ser usados em pequenas quantidades ($\mu\text{g}/\text{mg}$ por kg de dieta). Oligoelementos e outros elementos minerais são principalmente derivados da cadeia de alimentos-solos-rochas. Portanto, uma boa nutrição mineral é, pelo menos em parte, uma questão geológica (COMBS, 2013). Então, elementos traço nutricionalmente importantes ocorridos nos solos como silicatos (Mn, Zn, Se), sulfetos (Cu, Fe, Zn, Se) e como forma elementar nativa (Fe); são elementos de maior importância para a saúde, além de macroelementos Ca, Mg, K, Na, também Fe, Mn, Cu e Se (COMBS, 2013).

Dietas monótonas, não diversificadas e baseadas apenas na ingestão de grãos acessíveis a população pobre em países em desenvolvimento forneça recursos nutricionais insuficientes como proteína e minerais (COMBS, 2013). Por outro lado, diversos hábitos alimentares e fast food, produtos refinados (enlatados) em países industrializados também podem causar deficiências nutricionais. É por isso que os fabricantes propõem alimentos enriquecidos e suplementos para clientes. De fato, por

fornecer a melhor nutrição, os seres humanos têm que usar dietas mistas baseadas em seleção de alimentos, incluindo os fortificados.

Segundo os cientistas russos Avtsyn et al. (1991), existem evidências suficientes para sugerir a existência de um sistema biológico comum de homeostase, que consiste em: (1) vias de entrada; (2) vias metabólicas (utilização); (3) rotas de eliminação; (4) influências regulatórias desses sistemas biológicos. O conceito de microelementos (um material sintético original abordagem moderna da elementologia médica), proposta por Avtsyn e colaboradores (1991), foram utilizados como base em vários estudos. Sua classificação epidemiológica comum está presente de acordo com a classificação proposta, no qual os principais grupos de microelementos foram definidos como Endógeno natural (congenito e herdado); Exógeno natural (endêmico); Tecnogênico (ocupacional, vizinho, transgressivo), e finalmente, Iatrogênica.

As doenças são geralmente divididas em hipo (micro) elementos, desequilíbrios de hiper (macro) elementos e de (traço) elemento. Naturalmente, nos casos de investigações multielementais, a maioria absoluta das doenças se deve aos desequilíbrios causados das várias interações inter-elementos específicas, razões fisiológicas, nutricionais e ecológicas, maior responsabilidade dos principais processos bioquímicos (SKALNY et al., 2014).

Recentemente, é dada especial atenção às correlações entre concentração de substâncias tóxicas, incluindo compostos metálicos, sangue, urina, cabelos e outros tecidos humanos, ou seja, tais avaliações possuem como objetivo analisar a influência negativa de elementos químicos no organismo humano. De fato, a concentração de uma substância nos tecidos ou excreções humanas é usada como indicador de sua influência no organismo e sua concentração no ambiente (GRABEKLIS et al., 2011). O cabelo é uma bio-substância que reflete adequadamente o equilíbrio elementar no organismo (SEREBRYANSKY; SKALNY; KUZNETZOV, 2002). A análise de cabelo de múltiplos elementos permite determinar com confiabilidade os grupos de risco de hiper e hipoelementos, propiciando investigação e profilaxia antecipada.

A deficiência crônica dos oligoelementos essenciais no organismo resulta em uma patologia, acompanhada de consideráveis distúrbios metabólicos e alterações clínicas e morfológicas. A deficiência crônica de oligoelementos pode causar dois tipos separados de alterações: diferentes distúrbios metabólicos, e por um lado, distúrbios

imunológicos distintos, acompanhados de diminuição da resistência imunológica geral. Ressalta-se que ambos os processos resultam em endocrinopatias, inflamações e neoplásicos doenças. O sistema imunológico é o principal alvo da influência dos elementos traços e desequilíbrio de vários patógenos ecológicos (radionuclídeos, xenobióticos, alérgenos etc.) (SKALNY; KUDRIN, 2000). Assim, nas condições atuais, a diminuição do organismo a resistência a fatores infecciosos e não infecciosos está provavelmente relacionada à rápida redução dos mecanismos baseados em elementos filogenéticos da resistência, em conjunto com a lenta formação de novos mecanismos.

Diante do exposto, para vários praticantes, as dosagens terapêuticas são importantes. Geralmente tais dosagens são poucas vezes mais altas que as necessidades diárias da dieta. As quantidades de oligoelementos essenciais administrados como preventivos ou agentes curativos dependem da via de administração, formas (“Espécies”) de compostos de oligoelementos e combinações com outros agentes biologicamente ativos. Um detalhe do papel de cada elemento na saúde humana é dado nos parágrafos abaixo como segue:

- O sódio (Na) é encontrado na natureza sob a forma de sais, pois a forma elementar rapidamente é oxidada no ar e altamente reativo com água, o cátion no estado de oxidação Na^{+1} em sistemas biológicos mantém o equilíbrio funcional da membrana plasmática através da manutenção da pressão osmótica, transmissão do impulso nervoso, produção do potencial de ação na membrana plasmática e absorção de glicose no intestino. O excesso de sódio contribui para o aumento da pressão sanguínea e consequentemente, agravos cardiovasculares e cálculos renais (MUNTEANU; ILIUTĂ, 2011; NOSKOV, 2013). Cerca de 98% do sódio consumido será absorvido pelo intestino de modo ativo. A excreção ocorre por meio da urina, fezes e suor, em condições normais, a quantidade eliminada pela filtração renal é praticamente igual ao conteúdo ingerido, de modo a garantir a homeostase corporal do elemento (COZZOLINO, 2012).

- O cálcio (Ca^{+2}) é responsável pelo crescimento e manutenção da matriz óssea, coagulação do sangue, transmissão do impulso nervoso e contração muscular (PEREIRA et al., 2009). A deficiência é assintomática, até que ocorra as manifestações clínicas da hipocalcemia, como tremores, convulsões, espasmos musculares, comprometimento ósseo e alterações cardiovasculares (BARBOSA; SZTAJNBOK, 1999).

No que diz respeito as fontes de exposição, o elemento encontra-se disponível em vias naturais, especialmente, em rochas carbonáticas que sofrem ações do intemperismo físico-químico, o que garante uma elevada mobilidade entre os sistemas físicos e biológicos. As vias de exposições antrópicas relacionam-se com as atividades industriais, como exploração de pedreiras e agricultura (COZZOLINO, 2012).

Na cinética de absorção do cálcio, envolve o epitélio intestinal através do transporte ativo e saturável. O mecanismo de transporte e distribuição do cálcio para o sangue é mediado através dos níveis de vitamina D. Após absorção, o cálcio será depositado na matriz óssea pela regulação do hormônio calcitonina, garantindo a homeostase corporal, além da regulação da contração muscular, cascata de coagulação e impulsos nervosos, a excreção se dá através das fezes e urina (BRONNER; PANSU, 1999; BROW; ARMBRECHT, 2005). No que diz respeito a toxicologia do cálcio, devido a vasta importância do elemento no metabolismo humano, distúrbios relacionados ao excesso restringe-se a utilização de suplementos. Logo, a hipercalcemia promove a formação de cálculos e insuficiência renal (COZZOLINO, 2012).

- O magnésio (Mg) ocorre na forma bivalente em todos os seus compostos, sais de brometo, iodeto, sulfeto e nitrato solúveis em água. No organismo humano atua como cofator enzimático, estabilidade da molécula de ATP no músculo, neurotransmissor e manutenção homeostática de outros elementos, como cálcio, zinco, sódio, ferro e cobre. A deficiência desencadeia aumento da excitabilidade muscular, arritmia cardíaca, comprometimento cognitivo, fraqueza e perda de peso (HABASHI, 2013b; MONTEIRO; LAIRES, 2013).

A absorção do magnésio ocorre no intestino delgado, sem que haja competição com outros cátions, contudo, o transporte passivo será reduzido a medida com que ocorre o aumento plasmático do elemento. Além disso, o magnésio será secretado no lúmen intestinal através de secreções, como suco pancreático, mantendo a homeostase do elemento em conjunto com filtração glomerular nos rins (KAYNE, 1993). Em condições normais, o consumo de magnésio por via oral não acarreta problemas quanto a toxicidade, todavia, deve-se levar em consideração indivíduos que apresentam comprometimento renal. Visto que eles não mantêm níveis adequados de eliminação do metal pela urina e conseqüentemente, manifestam hipotensão, paralisia e depressão do sistema nervoso central (HE et al., 2006; JOHNSON, 2001).

- O fósforo (P) é componente estrutural essencial do osso e dente, constituição química de fosfolipídios, ácidos nucleicos, sistema tampão, além disso, o grupo fosfato é constituinte de molécula energética, como ATP. A deficiência do fósforo é rara, visto a elevada concentração dos elementos em plantas e animais, contudo, a hipofosfatemia desencadeia depressão do sistema imune, fraqueza muscular, anorexia e parestesia (COZZOLINO, 2012). O fósforo, constituinte de rochas sedimentares e metamórficas, é incorporado nos diferentes extratos biológicos através das ações dos intemperismos físicos e químicos. No ponto de vista antropogênico, o fósforo utilizado como insumo agrícola é lixiviado para águas superficiais leva a processos artificiais de eutrofização, desse modo, a intervenção humana mobiliza em grande escala a incorporação do elemento em sistemas aquáticos e terrestres (BERNT; KUMAR, 2009; PANTANO et al., 2016).

O fósforo é absorvido na forma orgânica e inorgânica, a partir das fontes nutricionais, pelo intestino de forma ativa e transferido para corrente sanguínea sem gasto de energia. Na corrente sanguínea, o elemento é transferido para todos os sistemas, devido a extrema importância nas atividades metabólicas. O controle homeostático é controlado pelos rins durante a filtração glomerular, sendo o excedente eliminado pela urina (BERGMAN et al., 2009). A toxicidade do elemento acarreta a porosidade dos ossos em decorrência da baixa absorção e deposição de cálcio, além de agravos cardiovasculares, logo, é essencial uma maior atenção ao consumo de alimentos e bebidas com elevadas concentrações de substâncias carbonatadas (MAHAN; ESCOTT-STUMP; RAYMOND, 2013).

- O potássio (K), além do estado elementar que raramente é encontrada no ambiente, apresenta o estado de oxidação K^{+1} , responsável por estabelecer a produção do impulso nervoso, contração muscular, tônus vascular. A deficiência é rara, visto o consumo adequado nos alimentos, entretanto, a hipocalemia pelo uso de diuréticos ou desnutrição leva a arritmias cardíacas e fraqueza muscular (DESHPANDE; DURDAGI; NOSKOV, 2013).

No ambiente natural, o potássio encontra-se em abundância em minerais como muscovite e feldspato, contudo, são insolúveis em água e com difícil obtenção por meios artificiais. Logo, compostos solúveis, como silvita (KCI) e carnalita ($KMgCl_3$), são largamente processados para obtenção do elemento, salienta-se que assim como ocorre com fósforo, o potássio é facilmente lixiviado e transferido para corpos d'água

superficiais, responsável pelo agravamento de processos de eutrofização a partir de ações antrópicas (NASCIMENTO; LOUREIRO, 2004; NOSKOV 2013b).

No que diz respeito a cinética do elemento, em indivíduos saudáveis, cerca de 85% do potássio é absorvido pelo intestino e excretado, preferencialmente pelos rins (em torno de 90%), com baixa eliminação pelas fezes e suor. Assim como cálcio e sódio, o potássio ao ser absorvido será conduzido aos espaços intersticiais a fim de garantir o funcionamento osmótico celular e manutenção da transmissão dos impulsos nervosos. Todavia, indivíduos diabéticos e com insuficiência renal, apresentam comprometimento na eliminação do cátion (COZZOLINO, 2012).

- O alumínio (Al), apesar da ampla distribuição na litosfera terrestre, não apresenta nenhuma função biológica essencial nas plantas e animais, dessa forma, acreditava-se que o elemento não desempenharia nenhum efeito no metabolismo humano, entretanto, desde 1970 pacientes com insuficiência renal em fase terminal submetidos a diálise apresentavam elevados valores de alumínio sérico, assim como em pacientes diagnosticados com Alzheimer, correlação ainda não confirmada e muito questionada (HAESE, 2013; KRETSINGER; UVERSKY; PERMAYKOV, 2013).

As plantas, produtores na base da cadeia alimentar e importante rota de incorporação do elemento em sistemas orgânicos, absorvem alumínio solubilizados em meio ácido, condição potencializada após ocorrência de chuvas ácidas provenientes de instalações industriais. No interior do tecido vegetal, o alumínio reduz as atividades metabólicas e, conseqüentemente, dificulta a absorção celular de elementos essenciais, como nitrogênio, fósforo e potássio (DRISCOLL; SCHECHER, 1990; EXLEY, 2013).

Porém, algumas espécies realizam a hiperacumulação do alumínio no tecido vegetal – condições específicas devido as altas concentrações do elemento no solo - e mantém normalmente as atividades metabólicas. É importante ressaltar que tais condições de hiperacumulação, incorporação do elemento no tecido radicular ou elevados teores no solo são resultantes do pH ambiental (KRETSINGER; UVERSKY; PERMAYKOV, 2013; POSCHENRIEDER; BARCELÓ, 2013).

A elevada reatividade do alumínio, com estado de oxidação Al^{+3} , faz com que o elemento não seja encontrado na forma livre na natureza, no solo é possível identificar compostos não-silicatos orgânicos e hidróxido de alumínio. A partir de atividades antrópicas como emissões de compostos contendo enxofre e nitrogênio, a chuva com

pH mais ácido dissolve o alumínio que será absorvido pelos vegetais ou lixiviado ao curso d'água (EXLEY, 2013; HAESE, 2013).

O alumínio estará disponível na dieta humano em menor ou maior grau, de acordo com o tipo de manejo na agricultura, composição química do solo, modo de preparo do alimento mais ácidos ou não, sendo grãos, laticínios e bebidas as maiores fontes de ingestão. É importante ressaltar que além da exposição de ingestão por água e alimentos, o alumínio encontra-se largamente utilizado na composição de utensílios de cozinha, embalagens e formulações antiácidas, comumente utilizada pela população (AZEVEDO; CHASIN, 2003).

A toxicocinética do alumínio irá variar de acordo com as vias de exposições, a absorção pela via inalatória é identificada principalmente em atividades ocupacionais, devido ao aumento de excreção renal após o período de exposição, a via de absorção oral é baixa, visto que a entrada do elemento nos sistemas biológicos dependerá das condições de pH, íons de relacionados ao mecanismo de competição e fatores como idade e funções renais, assim como outros metais, o alumínio é pouco absorvido pela derme. As vias parenterais tornam-se os mecanismos mais preocupantes na absorção do elemento, visto o contato direto com o fluido corporal como ocorre em tratamento de hemodiálise (COZZOLINO, 2012).

Em condições inadequadas de eliminação renal, o elemento será depositado em órgãos como pulmões, fígado, rins, musculatura esquelética e neurônios, uma vez que o alumínio apresente maior disposição de acúmulo em células pós-mitóticas com mais longevidade (AZEVEDO; CHASIN, 2003; HAESE, 2013). São insuficientes as informações sobre a potencialidade do alumínio em casos de câncer, visto a interação com outros compostos que também atuam no dano celular. Todavia, é comprovado a relação neurotóxica do elemento no sistema nervoso central e toxicidade crônica em trabalhadores e pacientes com prolongado período de hemodiálise. Logo, identifica-se comprometimento respiratório, como a doença pulmonar obstrutiva, disfunção cognitiva, motora e osteomalácia (ZENDRON, 2015).

- O arsênio (As) é um elemento que em compostos inorgânicos tóxicos, apresentam estados de oxidação As^0 , As^{+3} , As^{+5} , em especial a forma trivalente (As^{+3}) com elevada toxicidade, e compostos orgânicos com baixa ou nenhuma toxicidade (KUO et al., 2015; ROY; SAHA, 2002). Este elemento é facilmente dissolvido em ambientes aquáticos, depositando-se em sedimentos que rapidamente será absorvido por

vegetais que acarretarão aos demais níveis tróficos a contaminação pelo elemento. Em humanos, a exposição de arsênio enquadra-se de forma natural a partir de processos físico-químicos em rochas contendo o elemento e fontes antropogênicas de contaminação ambiental, nessa última, o arsênio será inserido no ambiente de acordo com a sua utilização na escala industrial, contaminando o solo, água e ar, além do risco ocupacional direto de trabalhadores nas áreas industriais, mineração ou agricultura. Logo, a população será exposta ao contaminante através da água contaminada e alimentos, sendo os peixes a principal fonte de contaminação do arsênio orgânicos e arsênio inorgânico pelos grãos e derivados, a exposição por via inalatória é mínima (BALABANIC; KRIVOGRAD KLEMENCIC, 2013).

Com relação a toxicocinética do arsênio, a absorção pela via respiratória ou digestiva irá depender da solubilidade do elemento em água, nos alvéolos pulmonares o tamanho da partícula exercerá relação direta com proteínas integrais da membrana plasmática, cerca de 40-60% do arsênio inorgânico solúvel inalado será eliminado pelos rins. No intestino delgado, 95% do elemento será absorvido e distribuído para todos os órgãos tecidos do organismo, especialmente tecidos com queratina. O arsênio, ao contrário dos demais metais pesados, será biotransformado, ou seja, será adicionado no composto inorgânicos o grupo metil e assim, o composto será eliminado pelos rins, porém, o processo de metilação tornar-se-á ineficiente a medida com que o organismo seja exposto a doses elevadas do elemento (AZEVEDO; CHASIN, 2003; BALABANIC; KRIVOGRAD KLEMENCIC, 2013).

A intoxicação por arsênio inorgânico desencadeia diversas alterações fisiopatológicas no organismo humano, visto a inativação de aproximadamente 200 enzimas, especialmente, em atividades como o reparo de DNA e produção de energia na cadeia transportadora de elétrons mitocondrial. Sob o ponto de vista de carcinogenicidade, a exposição crônica ao arsênio resulta em neoplasias respiratórias, cutânea e renal, além do comprometimento cardiovascular, do sistema nervoso e hiperpigmentação da pele (KHAIRUL et al., 2017; REHMAN; NARANMANDURA, 2012; VAHTER; CONCHA, 2001).

- O cádmio (Cd) é um metal, assim como os demais metais, acumula-se tanto em tecidos vegetais quanto animais, o que desencadeia diretamente o aumento do elemento (magnificação trófica) a medida com que se eleva os níveis tróficos, ou seja, haverá menores concentrações em plantas e maiores concentrações a medida que

avaliamos as espécies relacionadas na cadeia alimentar, sendo em humanos os maiores índices de contaminação (ARANTES et al., 2016; NAWROT et al., 2013).

É importante ressaltar que em baixas concentrações no organismo, o cádmio será inativado através da síntese de metalotioneína e consequentemente, competição com cobre e zinco, todavia, elevadas concentrações de cádmio inativam esse sistema de amortecimento metabólico do metal pesado e desencadeia toxicidade ao organismo. Após o consumo de vegetais contaminados, irão incorporar os metais pesados em órgãos como fígado e rins, organismos aquáticos, como peixes, ocorrem deposição de metais pesados, preferencialmente, nas guelras, rins, fígado e intestino (AZEVEDO; CHASIN, 2003; NAWROT et al., 2013).

A liberação cádmio para o ambiente ocorre de maneira natural, através do intemperismo físico-químico de rochas sedimentares ou vulcânica, ou pelas fontes antropogênicas, através da emissão do elemento devido a sua utilização industrial ou pela disseminação do elemento pelos produtos que utilizam cádmio, p. ex.: combustível fóssil, descarte de baterias, fertilizantes e outros (AZEVEDO; CHASIN, 2003). A exposição ao contaminante pelo ar é significativamente maior na proximidade de áreas industriais, enquanto no solo, a quantidade do elemento estará relacionada com o tipo de composição do solo e resíduos sólidos inorgânicos (produtos ou resíduos industrializados contendo elemento) e orgânicos, como lixo (a infiltração do chorume contamina lençóis freáticos pelo metal pesado) (AZEVEDO; CHASIN, 2003).

Além disso, é possível ocorrer contaminação através de vias ocupacionais pelo contato direto ou indireto nas atividades industriais, consumo de cigarro, expondo fumantes, fumantes passivos e exposição aos trabalhadores que processam fumo (devido a elevada deposição do metal no tabaco). Em fontes nutricionais, a intoxicação por cádmio ocorre especialmente por grãos, cereais, tubérculos, peixes e mexilhões, todavia, é necessário avaliar o tipo e origem do organismo consumido (vegetal ou animal), assim como a água, que constará com legislação para o controle de vigilância de qualidade para consumo humano (AZEVEDO; CHASIN, 2003; FRISTACHI; CHOUDHURY, 2017).

Com relação a toxicocinética do cádmio, a incorporação do metal pela via respiratória é rapidamente assimilada pelos alvéolos pulmonares durante o tabagismo (até 50% de cádmio será absorvido), a via gastrointestinal determinará apenas 5% de absorção, devido a fatores como dieta e aspectos nutricionais. Após ingestão, o cádmio

é transformado em compostos com metalotioneína e depositado, preferencialmente, no fígado e rins, aumentando o tempo de meia vida e o baixo nível de excreção renal e fecal (AZEVEDO; CHASIN, 2003; VARGAS, 2014).

Na intoxicação aguda e crônica, o indivíduo apresentará comprometimento renal e conseqüentemente, ineficiência na reabsorção de glicose, vitaminas, aminoácidos e eletrólitos nos túbulos renais. Além disso, ocorre distúrbios metabólicos de cálcio, comprometimento cardiovascular, imunológico, carcinogênico e respiratório (SHARMA; RAWAL; MATHEW, 2015; WHO, 2003).

- O chumbo (Pb) é um elemento representativo do grupo XIV-A da Tabela Periódica, utilizado como aditivo de combustível, sendo portanto, fonte de contaminação ambiental, na indústria química e automobilística, fabricação de tinta, esmaltes em cerâmicas, baterias, considerado como metal pesado, o chumbo não apresenta nenhum benefício ao metabolismo de sistemas biológicos (MOREIRA; MOREIRA, 2004). O chumbo apresenta estados de oxidação Pb^{+2} e Pb^{+4} , a toxicidade de compostos inorgânicos depende de condições ambientais de solubilidade e compostos orgânicos, como tri e tetraquilatos de carbono, apresentam maiores toxicidades aos organismos. Em ambientes aquáticos, a contaminação pelo chumbo varia de acordo com a disponibilidade do elemento, visto que grande parte do metal se encontra insolúvel com outros compostos no sedimento. No ambiente terrestre, as plantas absorvem o elemento a partir das altas concentrações do solo contaminado por ações antrópicas como uso de fertilizantes. Em animais, existe uma correlação positiva entre o aumento da concentração do metal no corpo à medida que a concentração do metal na dieta aumenta (AZEVEDO; CHASIN, 2003; HABASHI, 2013c).

A grande quantidade de chumbo presente no ambiente em decorrência das ações antrópicas, através da indústria, mineração e nos combustíveis fósseis após combustão, são os principais responsáveis pela contaminação humana, sejam em crianças após terem contato com tintas ou adultos durante as atividades ocupacionais (DESCANIO PASTORE; SILVEIRA, 2016, TIWARI; TRIPATHI; TIWARI, 2013).

Em adultos, a exposição por vias não ocupacionais, são maiores no consumo de alimentos enlatados (soldas de chumbo), a contaminação pelo consumo de plantas irá variar de acordo com a espécie e origem, uma vez que a elevada concentração do metal pode diminuir a produtividade agrícola da monocultura. Além disso, a utilização de utensílios (contendo chumbo na composição) no preparo e acondicionamentos de

alimentos e bebidas ácidas, aumentam significativamente a contaminação pelo chumbo, assim como lixiviação do metal em tubulações que disponibilizam água para consumo humano (AZEVEDO; CHASIN, 2003; SHLYKOV; CHAN; SAIER JR, 2013).

Com relação a toxicocinética do chumbo, para que ocorra absorção são necessárias algumas condições, tais como estado físico-químico do elemento, assim como características relacionados com o indivíduo, como idade, estado nutricional e condições fisiopatológicas. A absorção pela via respiratória terá correlação com o tamanho da partícula em ambientes contaminados, compostos orgânicos contendo chumbo são facilmente absorvidos pelos alvéolos pulmonares, em crianças a absorção gastrointestinal torna-se alarmante devido ao hábito de colocar a mão na boca após contato com solo. Aproximadamente 60% do chumbo no organismo, será distribuído e retido em tecidos moles, como sangue, fígado e rins, tecidos duros, como ossos e dentes, contribuindo de maneiras diferentes com a meia-vida do elemento no corpo humano. Os outros 40% são eliminados pela urina e fezes (AZEVEDO; CHASIN, 2003; SHLYKOV; CHAN; SAIER JR, 2013).

Os agravos a saúde humana dependem de fatores característicos de cada indivíduo, como idade, condições fisiopatológicas pré-existent, estilo de vida e contato com metal, havendo, portanto, complicações cardíacas, desconfortos gastrointestinais (p. ex.: cólicas e náusea), lesões renais, alterações endócrinas, reprodutivas e imunológicas (MOREIRA; MOREIRA, 2004).

- O cobalto (Co) é um metal de transição e possui estados de oxidação são Co^{+2} e Co^{+3} , sendo que a valência II exerce grande influência no metabolismo humano, pois o metal é a principal composição estrutural no centro ativo da vitamina B12 (Cianocobalamina) encarregada pela produção de eritrócitos, responsáveis pelo transporte de oxigênio dos pulmões até os tecidos, além disso, íon metálico atua da síntese de aminoácidos e ácidos nucleicos (ALVES; ROSA, 2003; ATSDR, 2004). O cobalto é facilmente absorvido pelas vias respiratórias e gastrointestinais, todavia, os níveis de absorção variam entre os indivíduos, de acordo com aspectos nutricionais de interação com outros minerais e proteínas. Na corrente sanguínea, aproximadamente 20% do elemento será encontrado no fígado, não há indícios de acúmulo com o passar dos anos. Em torno de 80% será excretado pelos rins e 20% pelas fezes. A toxicidade do cobalto leva a deficiência de zinco, diminuição na captação de oxigênio, alterações no

metabolismo de carboidrato, diminuição nas atividades da glândula tireoide, alterações hepáticas e potencial carcinogênico (ALVES; ROSA, 2003).

- O cromo (Cr) além do estado elementar na composição de óxidos, sulfatos e cromatos, apresenta comumente os estados de oxidação Cr^{+2} , Cr^{+3} e Cr^{+6} , com maior estabilidade na forma trivalente. A oxidação do Cr (VI) acarreta perturbações em sistemas biológicos, provocando danos ao DNA, peroxidação lipídica e morte celular, enquanto o estado de oxidação Cr (III), numa estreita faixa de concentração, atua nos mecanismos metabólicos de carboidrato através do aumento da sensibilidade dos receptores de insula na membrana plasmática, em segundo plano, nas vias catabólicas de lipídios, com a diminuição de colesterol total e LDL, e no anabolismo proteico (CANCARINI et al., 2017; MONTEIRO et al., 2002). Diante do aspecto de bioacumulação, solos contaminados por fontes industriais ou fertilizantes agrícolas aumentam as concentrações do elemento nos tecidos vegetais e aos demais consumidores da cadeia trófica, todavia, assim como em alguns animais (p. ex.: peixes), a grande quantidade de cromo irá atuar negativamente no crescimento corporal do organismo (AZEVEDO; CHASIN, 2003; SUSSULINI; ARRUDA, 2006).

No ponto de vista natural, o cromo é introduzido no ambiente por intemperismo em rochas contendo o mineral e atividades vulcânicas, em grandes reservas sedimentares, ocorre grande quantidade do metal em sistemas aquáticos superficiais e terrestres. Entre as vias antropogênicas, destacam-se os dejetos industriais, incineração de lixo, fertilizantes e resíduos sólidos domiciliares, expondo em grandes quantidades a forma hexavalente em ambientes aquáticos, terrestres e aéreos (JANARDHANAN; JONNALAGADDA; NAIR, 2013).

Com relação a toxicocinética, a absorção de cromo será determinada pelo estado de oxidação e solubilidade dos compostos. A principal via de introdução é respiratória, sendo o estado de oxidação Cr^{+6} facilmente absorvido quando comparado ao Cr^{+3} , até mesmo pela via gastrointestinal. Todavia, a via de absorção dérmica apresenta elevada significância de toxicidade sistêmica em ambos estados de oxidação. Após absorção, o Cr (III) será conjugado a proteínas séricas e promoverá as atividades biológicas no metabolismo humano, o Cr (VI) penetra nos eritrócitos e acumula-se em órgãos como fígado, rins, baço e pulmões. O estado de oxidação VI será reduzido em III em menor ou maior tempo de acordo com o local de deposição, o excedente do metal,

independente do estado de oxidação, será eliminado pelos rins (ACHMAD; BUDIAWAN; AUERKARI, 2017; SHEKHAWT; CHATTERJEE; JOSHI, 2015).

- O cobre (Cu) é encontrado na natureza sob as formas metálicas e elementar, com estados de oxidação Cu^{+1} , Cu^{+2} e Cu^{+3} . No organismo humano, o metal tem função essencial no metabolismo energético da cadeia transportadora de elétrons através da enzima citocromo c-oxidase, constitui sítio ativo das enzimas lisil oxidase e Cu-Zn-superóxido dimutase, responsáveis pela formação das ligações cruzadas de colágeno no tecido conjuntivo e na eliminação das Espécies Reativas de Oxigênio (EROS), respectivamente (KODAMA et al., 2007). Apesar da extrema importância metabólica em sistemas biológicos, elevadas concentrações de cobre causam toxicidade aos organismos vegetais e animais. Nas plantas o sistema de absorção radicular não contém barreiras na absorção do cátion livre, todavia, as concentrações do cobre no tecido vegetal podem variar de acordo com a espécie, maturidade e clima (AZEVEDO; CHASIN, 2003; HARRIS, 2013). Com relação fonte de contaminação, as fontes naturais correspondem apenas um quarto da exposição por lixiviação e erosão, enquanto a via de contaminação antropogênica representa a maior incidência, com atividades de mineração, queima de carvão, fertilizantes, pintura e esgotos. Desse modo, o cobre está presente em diferentes ambientes, com quantidades de acordo com a quantidade de fontes de contaminação (AZEVEDO; CHASIN, 2003; HABASHI, 2013).

Com relação a toxicocinética, no ponto de vista de contribuição virtual de ingestão, os alimentos quando comparados à água contribuem significativamente com o consumo do elemento. A absorção do cobre ocorre, preferencialmente, no intestino delgado e de acordo com os níveis plasmáticos do metal no organismo pode haver desprendimento ou não de energia pelo enterócito. Após entrada, o fígado é principal responsável pela distribuição, cerca de 90% do cobre será conjugado com ceruloplasmina e os demais 10% com aminoácidos e albumina. A excreção irá ocorrer a partir das secreções biliares, contudo, a cobre que foi eliminado no duodeno não será reabsorvido (FAIA et al., 2017).

A necessidade de cobre nos variados órgãos e tecidos é regulada por mecanismos de controle homeostáticos, porém, o aumento da concentração do elemento no organismo sobrecarrega o sistema. Logo, reações adversas são detectadas, como: alteração de polarização da membrana plasmática, produção de radicais livres, diarreia, letargia, comprometimento renal e respiratório. É importante destacar que intoxicação

aguda não ocorre com tanta frequência, exceto condições em que indivíduos são expostos a contaminação de alimentos (AZEVEDO; CHASIN, 2003; COZZOLINO, 2012).

A carência do elemento desencadeia condições fisiopatológicas como fraqueza muscular, disfunção cardíaca, aumento do colesterol e LDL, neutropenia, diminuição das atividades enzimáticas antioxidantes (BAIERLE et al., 2010). Desordens genéticas também determinam as concentrações do metal no organismo, destacam-se as doenças de Menkes e Wilson, em que a partir das alterações de absorção de cobre pelos enterócitos resultam na deficiência ou acúmulo do oligoelemento, respectivamente (INGLE et al., 2018).

- O ferro (Fe) é um metal que possui os estados de oxidação que variam de II a VI, sendo as formas mais comuns os íons Fe^{+2} e Fe^{+3} , o que os tornam foco de inúmeras investigações metabólicas, visto a sua participação em classes proteicas de grupo heme (p. ex.: mioglobina e citocromos), enzimas contendo ferro e enxofre (p. ex.: flavoproteínas), proteínas de transporte e armazenamento (p. ex.: transferrinas e ferritina) (BAERKOCHE; SOLIOZ, 2003). Apesar da imensa contribuição do elemento nos sistemas biológicos, especialmente no transporte de oxigênio, o ferro pode ser absorvido em grandes quantidades pelos organismos vegetais e animais de acordo com os estados de oxidação e solubilidade com a qual o elemento se encontra no solo ou água. Logo, o metal pode ser armazenado em células retículo-endoteliais do fígado, baço e medula óssea, nas formas de ferritina e hemossiderina, formando precipitados tóxicos aos componentes celulares (GROTTO, 2010).

O excesso de ferro no organismo humano pode ser de ordem adquirida pelo consumo exacerbado de fontes externas ou genética, como a hemocromatose, de modo geral, ocorre intensa deposição do metal em órgãos vitais como fígado, coração e pâncreas, desencadeando cirrose hepática, cardiomiopatias e diabetes. (SILVA; FAUSTINO, 2015).

Entretanto, a baixa disponibilidade do ferro promove manifestações clínicas como anemia ferropriva, caracterizada pela fraqueza muscular, ocorre a diminuição do aporte de oxigênio no metabolismo basal, comprometimento cognitivo no desenvolvimento infantil e nos indivíduos mais velhos, além da produtividade de adultos no mercado de trabalho (ARREDONDO; NÚÑEZ, 2005; DEV; BABITT, 2017).

O ferro, o quarto elemento químico mais abundante da crosta terrestre, é distribuído de forma natural através do intemperismo físico-químico em rochas ou por fontes antropogênicas, em escala industrial e mineração, defensivos agrícolas e efluentes urbanos, como esgoto (HABASHI, 2013e). Com relação a toxicocinética, a absorção do ferro será pela forma heme, correspondendo 6% da dieta e apresentando apenas 30% de absorção entérica, a forma não heme (origem vegetal) será absorvida na ausência de inibidores como polifenóis, fitatos e fosfatos. Na corrente sanguínea, o elemento estará associado em grande parte com hemoglobina (70%) e pequenas porções, como proteínas e mioglobinas. O excelente aproveitamento faz com que pequenas porções do ferro sejam eliminadas pelo organismo através das fezes (AZEVEDO; CHASIN, 2003).

- O manganês (Mn) é um metal de transição do grupo VII-B da Tabela Periódica, utilizado na indústria do aço, pilhas e baterias, porcelanas e materiais a base de vidro, fertilizantes e fungicidas agrícolas, suplementação animal e agentes de limpeza como permanganato de potássio (HABASHI, 2013f). O manganês apresenta estados de oxidação que variam de 0 a 7, com compostos mais comuns nos estados de oxidação Mn^{+2} , Mn^{+3} e Mn^{+7} . No metabolismo humano, os estados de oxidação II e III é essencial na formação dos ossos, no metabolismo de aminoácidos, colesterol e carboidratos, cofator da enzima superóxido dismutase; responsável pela eliminação de radicais superóxido (HABASHI, 2013; MARTINEZ-FINLEY; CHAKRABORTY; ASCHNER, 2013).

No que diz respeito a bioacumulação, organismos produtores apresentam elevadas concentrações no metal em solos ácidos e areados, especialmente nas partes aéreas quando comparadas ao tecido radicular. É importante ressaltar que a magnificação trófica do elemento será resultante de vários fatores, destacando-se a solubilidade do elemento no solo, níveis de contaminação antropogênica e espécies avaliadas (MARTINEZ-FINLEY; CHAKRABORTY; ASCHNER, 2013).

As atividades humanas são significativas na emissão de manganês em áreas urbanas e rurais, tendo em vista as inúmeras vias com as quais o elemento é utilizado. Logo, quantifica-se o elemento em diferentes compartimentos ambientais, como água, solo e ar, a partir de instalações industriais com descartes ou incinerações inapropriadas, resíduos de esgoto ou lixiviação de defensivos agrícolas (AZEVEDO; CHASIN, 2003).

Na toxicocinética do manganês, o elemento pode ser absorvido pela via respiratória, porém, o particulado será fagocitado pelos macrófagos e eliminado pelo epitélio muco ciliado até que a secreção seja deglutida. Ao chegar na porção intestinal, o manganês pode ser absorvido pelo epitélio intestinal, juntamente com o elemento proveniente da alimentação. Na corrente sanguínea, o manganês será distribuído em maior quantidade para órgãos com elevada taxa metabólica, como fígado e pâncreas. O processo de excreção se dá através das secreções biliares, a fim de manter a homeostase corporal (MARTINEZ-FINLEY; CHAKRABORTY; ASCHNER, 2013).

O excesso de manganês compromete o sistema nervoso, devido as anormalidades bioquímicas semelhanças clínicas ao Parkinson, comprometimentos dos gânglios basais, degradando neurônios e células da glia. Ressalta-se a inexistência de protocolos com base em indicadores biológicos que identificam as relações de exposição e resposta aos níveis de contaminação pelo metal em situações não ocupacionais (CAMPAGNA; LUCCHINI; ALESSIO, 2013; COZZOLINO, 2012).

- O níquel (Ni) apresenta-se como compostos inorgânicos solúveis (p. ex.: hidróxidos, sulfatos e nitratos) e insolúveis (p. ex.: óxidos e sulfetos), com estado de oxidação Ni^{+2} , Ni^{+3} e Ni^{+4} , sendo o estado de valência II o mais frequente. No ponto de vista toxicológico, a carbonila de níquel $\text{Ni}(\text{CO})_4$ é extremamente tóxica e com caráter lipofílico em sistemas biológicas, contudo, emprega-se na niquelação a vapor na indústria metalúrgica e eletrônica (BENOIT; MAIER, 2013). Com relação ao aspecto bioacumulativo, o níquel expressa valores insignificantes em organismos aquáticos, porém, solos com elevados teores expõem os organismos vegetais a maior incorporação do metal e conseqüentemente, na transferência aos organismos consumidores. A exposição ambiental ocorre através das atividades industriais por aerossóis e mineração, consumo de tabaco, adereços contendo zinco (p. ex.: fivelas de cinto), implantes, prótese dentárias e válvulas cardíacas. Ademais, o armazenamento e processamento dos alimentos aumentam os níveis do níquel através dos processos de lixiviação das ligas metálicas que compõem os utensílios utilizados (AZEVEDO; CHASIN, 2003).

Na toxicocinética do níquel, a quantidade absorvida pelo organismo será determinada pela solubilidade e tamanho das partículas, além da quantidade de exposição. Logo, compostos solúveis dissolvem-se facilmente pela membrana plasmática, todavia, o níquel ingerido pela alimentação não é absorvido em sua

totalidade, sendo eliminado nas fezes (AZEVEDO; CHASIN, 2003; COZZOLINO, 2012).

O níquel, como outros metais pesados, interage com receptores de íons em diferentes locais do organismo, desencadeando respostas agudas. Ademais, o elemento, além de promover a peroxidação lipídica no sistema biológico, inibe o funcionamento de defesa celular contra os danos dos radicais livres, através da depleção de enzimas antioxidantes, como catalase e superóxido dismutase (COZZOLINO, 2012).

- Ao contrário do exposto acima, o selênio (Se) é um não-metal. O selênio apresenta-se no estado elementar, com riscos de combustão em contato com agentes oxidantes, além disso, os estados de oxidação variam de Se^{-2} , Se^{+2} , Se^{+4} e Se^{+6} , o que confere a capacidade de formar vários compostos orgânicos. Desse modo, o selênio apresenta amplo espectro de importância bioquímica e, em determinadas concentrações e formulações químicas, até mesmo quanto a toxicidade em sistemas biológicos (AZEVEDO; CHASIN, 2003; HABASHI, 2013h). Dentre os aspectos positivos, em condições adequadas no organismo humano, o selênio é responsável pela eliminação de EROS, fortalecimento do sistema imunológico e reprodutor, prevenção de doenças crônicas não transmissíveis, como câncer, osteoporose, diabetes e agravos cardiovasculares. Todavia, como relatado anteriormente, elevadas concentrações de selênio desencadeiam toxicidade no organismo humano, havendo sintomas como irritação gastrointestinal, distúrbios neurológicos, cardíacos, respiratórios, falência renal e óbito (ALMONDES et al., 2010; KIELISZEK; BLAZEJAK, 2016; SEALE; BERRY, 2013).

A quantidade de selênio no tecido vegetal varia de acordo com a solubilidade do elemento no solo, condições alcalinas favorecem a dissolução e absorção pelas raízes das plantas. Em ambientes contaminados através da combustão de carvão, defensivos agrícolas, queima de pneus e combustíveis fósseis, a ingestão de plantas contaminadas tornam-se os maiores problemas de intoxicação, quando comparado ao consumo de água. Entretanto, as maiores preocupações são com a ausência ou deficiência do elemento, todavia, monitoramento toxicológicos são essenciais (FAIRWEATHER-TAIT et al., 2011; KUILA; MUKHOPDYAY; BANERJEE, 2012).

Com relação a toxicocinética do selênio, compostos orgânicos como selenotionina são facilmente absorvidos pelo sistema gastrointestinal e oral, o que não é observado em compostos de selênio elementar e selenito, que é passível de absorção

apenas na cavidade oral. Em condições normais, o elemento será distribuído de forma homogênea a todos os tecidos e incorporado aos sistemas proteicos, o processo de eliminação, desde que o organismo seja exposto a altas dosagens, irá ocorrer pelos rins, fezes e ar exalado (AZEVEDO; CHASIN, 2003, COZZOLINO, 2012; SEALE; BERRY, 2013).

- O zinco (Zn) é um metal comumente encontrado no estado de oxidação Zn^{+2} , combinando-se principalmente com ametais, como cloro, oxigênio e enxofre. No ponto de vista biológico, o elemento constitui mais de 300 metaloenzimas, com funções enzimáticas, estruturais e regulatórias, como estabilização de proteínas, metabolismo de carboidrato, lipídeos e proteínas, eliminação de radicais livres através da enzima Cu-Zn-superóxido dismutase (DEVI et al., 2014; MARET, 2013). A carência de zinco, comumente associada em países emergentes e em desenvolvimento, desencadeia agravos como baixa estatura durante o desenvolvimento infanto-juvenil, diarreia, comprometimento do sistema imunológico e conseqüentemente, imunocompetência reduzida (TEMPLE; MASTA, 2004). Embora esteja na família de metais pesados como cádmio e mercúrio, a toxicidade zinco é considerada um evento raro, todavia, casos de intoxicação aguda desencadeiam desordens neurológicas, respiratórias, gastrointestinal e neoplasia prostática, esse último em homens (PLUM; RINK; HAASE, 2010).

Diante do aspecto de bioacumulação, o organismo, tanto vegetal quanto animal, apresenta-se como pequeno reservatório, ou seja, o elemento não se deposita em grandes quantidades ou desloca-se na cadeia trófica. Logo, as concentrações de zinco nas plantas variam de acordo com a espécie e a solubilidade do elemento no solo (AZEVEDO; CHASIN, 2003, COZZOLINO, 2012). Com relação a toxicocinética do zinco, a absorção dérmica pode-se considerar desprezível, fumaça e poeiras são os principais meios da via respiratória, contudo, a principal via de entrada é o sistema gastrointestinal, especialmente a porção do duodeno. Entretanto, a absorção de zinco pode ser favorecida na presença de vitamina D e ácido picolínico, ou ser reduzida, devido a compostos como fibras, cálcio e fosforo. Após a entrada na via sanguínea, o elemento é distribuído de forma heterogênea no organismo, armazenando-se preferencialmente no músculo e ossos (em torno de 80%), a reabsorção nas tubulações renais será reduzida com a utilização de fármacos e a excreção favorecida pela dieta rica em proteínas (AZEVEDO; CHASIN, 2003, COZZOLINO, 2012).

2.2 Elementos químicos envolvendo Plantas medicinais

A contaminação por metais pesados do ambiente tem ganhado destaque do ponto de vista mundial, principalmente devido aos riscos toxicológicos impostos por esses metais à saúde humana (AYODEJI; OLORUNSOLA, 2011). Como enfatizado anteriormente, apesar de elementos metálicos sejam frequentemente essenciais para organismos vivos, alguns podem se tornar tóxicos quando presentes em altas concentrações (ELEKES et al., 2010). Nas últimas décadas, a concentração de metais pesados no solo e nas águas superficiais aumentou (NRIAGU; PACYNA, 1988; LARISON et al., 2000) e agora constitui uma ameaça potencial à biota terrestre e aquática (IVES; CARDINALE, 2004; NASIM; DHIR, 2010) e aos seres humanos ao ingressar na cadeia alimentar (HSU; SELVARAJ; AGORAMOORTHY, 2006; MEENA et al., 2010). Diante da presença de metais pesados em vários meios e principalmente ambiental, estes também estão presentes em plantas medicinais.

De acordo com Herrera-Estrella e Guevara-Garcia (2009), qualquer metal ou metalóide não-biologicamente degradável que causa um problema ambiental deve ser considerado um “metal pesado”, esses elementos são definidos como o grupo de elementos cujas densidades são maiores que 5g/cm^3 (SARMA; SARMA, 2011). As respostas que as plantas exibem a um ambiente contaminado com metais pesados para fins de adaptação são determinadas por muitos traços fisiológicos, moleculares, genéticos e ecológicos. Mas, em geral, a exposição a concentrações muito altas de metais pesados afeta o crescimento e o metabolismo das plantas (DHIR et al., 2009).

Qualquer metal ou metalóide não-biologicamente degradável pode causar danos à saúde, entretanto, curandeiros costumam prescrever misturas de plantas medicinais na forma bruta para tratar doenças que variam desde um simples resfriado comum à malária, artrite, úlceras, hepatite e diabetes, entre outras (OBIAJUNWA; ADEBAJO; OMOBUWAJO, 2002; SARMA; SARMA, 2011).

O uso de plantas medicinais, assim como seus produtos à base de plantas como primeira escolha no autotratamento de doenças continua a se expandir rapidamente em vários países em desenvolvimento, como Índia, China e África do Sul, para impedir o desenvolvimento iminente de certas doenças. Na atenção primária, cerca de 70 a 80% da população mundial depende de medicamentos não convencionais, principalmente de origem de ervas (OMS, 2002) e, em algumas partes do mundo, os fitoterápicos são as únicas opções de atenção primária à saúde das pessoas pobres. Na Etiópia, mais de 85%

da população depende de ervas para os cuidados primários de saúde (MEENA et al., 2010).

As plantas medicinais são particularmente importantes nos países em desenvolvimento, porque também são componentes da dieta e são essenciais para a saúde (MAIGA et al., 2005; CANTARELLI et al., 2010); isso, portanto, é responsável pela crescente popularidade da fitoterapia (GJORGIEVA et al., 2010). A maioria das plantas medicinais é rica em minerais e metais e geralmente é consumida em baixas doses como medicamentos fitoterápicos não prescritos para prevenção da debilidade (HAY 1984; OBIAJUNWA; ADEBAJO; OMOBUWAJO, 2002). Apesar do uso generalizado, no entanto, os efeitos adversos da ingestão a longo prazo de altas doses de minerais e suplementos de metal ainda não estão bem documentados (IVEY; ELMEN, 1986).

Na Índia, são utilizados cerca de 2.000 medicamentos de origem vegetal. A distribuição de plantas medicinais esteve sob grande pressão na Índia, devido as quantidades excessivas de amostras coletadas de habitats selvagens e exploradas para uso em medicina. Fato, este que colocou em risco de 20 a 25% das espécies de plantas existentes na Índia (LALOO et al., 2006).

As plantas medicinais são normalmente adquiridas indiscriminadamente de habitats selvagens não cultivados por pessoas não treinadas e sem instrução e repassadas para o mercado ou fornecedores de medicamentos crus da indústria farmacêutica sem nenhuma análise quando a sua verificação da espécie (cadastro em herbários para identificação) e conteúdo de metais presentes. Essa análise de pré-mercado é pertinente para garantir que não existam níveis de diferentes metais pesados tóxicos nas formulações médicas proliferais (MEENA et al., 2010).

Elementos com o chumbo (Pb) é tóxico e não possui função biológica conhecida em humanos. Numerosos estudos revelaram que as preparações tradicionais à base de plantas indianas e chinesas contêm altos níveis de chumbo e outros metais pesados tóxicos. Por exemplo, 64% das amostras de plantas coletadas na Índia exibiram quantidades substanciais de chumbo e outros resíduos de metais pesados (ERNST, 2002). Além do Pb, o Cd e o Hg, existem outros elementos que também são tóxicos para os seres humanos, mesmo em concentrações muito baixas são absorvidos por algumas plantas medicinais do ambiente (CHEN, 1992). De fato, embora os produtos à base de plantas sejam os preferidos pelos consumidores por sua “origem natural” e

sejam considerados desprovidos de efeitos nocivos, algumas plantas medicinais acumulam metais pesados de fontes poluídas e representam uma ameaça tóxica para o consumo humano. Apesar dos medicamentos fitoterápicos possam ser considerados tão eficientes quanto os sintéticos, eles podem ser menos seguros devido à presença de níveis inaceitavelmente altos de certos metais pesados (BLICHARSKA et al., 2010). Os mecanismos propostos para serem envolvidos no acúmulo de metais de transição pelas plantas são: fitoacumulação (envolve a absorção de contaminantes através das raízes e posterior translocação dos mesmos às folhas pelo xilema da planta), fitoextração (Consiste na captação dos contaminantes pelas raízes e são translocados dentro da planta.), fitovolatilização (Consiste na captação e transpiração de um contaminante pela planta, com liberação do contaminante ou a uma forma modificada do contaminante para a atmosfera), fitodegradação (Os contaminantes orgânicos são degradados ou mineralizados dentro das células vegetais por enzimas específicas) e fitoestabilização (Implica na imobilização do contaminante no solo, basicamente metais, através da absorção e acumulação pelas raízes, e no uso de plantas e suas raízes para prevenir a migração do contaminante) (ANSELMO; JONES, 2005).

A toxicidade para a biota devido a presença de metais pesados é de interesse de pesquisas há muitos anos. Nas últimas décadas, para garantir a qualidade dos fitoterápicos, os fitofarmacêuticos e fitoterápicos foram extensivamente analisados por laboratórios pelo seu conteúdo metálico (NARENDHIRAKNNAN; SUBRAMANIAN; KANDASWAMY, 2005; GARG et al., 2007). Além disso, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Administração de Medicamentos e Alimentos dos EUA (FDA) têm limites de segurança padronizados para a ocorrência de certos metais (por exemplo, As, Hg, Pb e Cd) em medicamentos à base de plantas. No entanto, a OMS ainda não decidiu quais são os limites permitidos nas plantas medicinais para todos os metais, porque muitos desses metais também são micronutrientes alimentares essenciais para os seres humanos. Vale ressaltar que até a presente data da execução desta pesquisa, no Brasil não existem um limite estabelecido para a concentração de metais pesados em plantas medicinais para o homem.

Assim como no Brasil e outros países, as plantas medicinais são originárias e colhidas principalmente de habitats selvagens, após colheitas as mesmas são entregues ao mercado, sem que sejam feitas muitas perguntas sobre suas origens, identidade botânica, pureza, segurança e eficácia. A principal razão pela qual os compradores ou

empresas adquirem plantas medicinais é o fator de custo. Embora a colheita na natureza garanta volumes suficientes e baixo custo dessas plantas, se o comprador quiser verificar o histórico e a qualidade delas, o custo aumenta. Atualmente, as plantas medicinais que crescem na natureza constituem uma parte importante das plantas herbáceas comercializadas na Europa (SALGUEIRO; MARTINS; CORREIA, 2010). Por causa dos fatos e ocorridos citados anteriormente, uma questão fundamental relativa à indústria de plantas medicinais deve ser a qualidade dessas plantas. De fato, a segurança e o benefício dos produtos vegetais estão diretamente relacionados à qualidade de matérias-primas das quais são derivadas (SALGUEIRO; MARTINS; CORREIA, 2010).

Vários regulamentos já foram estabelecidos globalmente para plantas medicinais e produtos à base de plantas comercializados; Entre as entidades reguladoras estão: Farmacopeia dos EUA (USP), Farmacopeia Italiana (FUI) e Farmacopeia Europeia (Ph. Eur.). Além disso, existem marcos legais em nível nacional ou níveis regionais projetados para regular a qualidade dos produtos à base de plantas.

No entanto, as diretrizes regulatórias existentes para plantas medicinais são bastante complicadas (KOSALEC; CVEK; TOMIC, 2009), que às vezes as tornam mais difíceis de seguir. Também existem diferenças nas normas e regulamentos entre os países, o que pode aumentar a confusão e causar uma situação em que os riscos à saúde dos consumidores aumentam.

A literatura que trata da quantificação de metais pesados em plantas medicinais é extensa, entretanto pode-se destacar que os teores de macro e microelementos de plantas medicinais e suas infusões foram avaliadas utilizando técnicas combinadas como fluorescência de raios-X (WDXRF e Técnicas de EDXRF) e plasma indutivamente acoplado (ICP-MS e ICP-AES), onde a partir de tais métodos analíticos foram determinados 17 elementos (Na, Mg, Al, Si, P, S, K, Ca, Ti, Mn, Fe, Cu, Zn, As, Rb, Sr e Pb) em plantas e nas infusões (QUERALT et al., 2005).

Na Arábia Saudita (ABABNEH, 2017), foram analisadas 54 amostras pertencentes a 23 espécies vegetais quanto ao teor de metais pesados nas matérias-primas e nas infusões em água. Os traços e elementos tóxicos nessas amostras foram determinados usando espectrometria de emissão atômica com plasma indutivamente acoplada (ICP-OES) após digestão ácida. Os seguintes elementos foram quantificados nas matérias-primas: Fe, Mn, Zn, Cu, Pb, Ni, Cr, Co e Cd. Os autores verificaram que

21% das amostras analisadas contêm Cd e Pb acima de seus limites permitidos. No entanto, as infusões produzidas a partir dessas plantas contêm menos quantidades de metais que as matérias-primas. Os metais estudados apresentaram as seguintes porcentagens de transferência de massa para as soluções de infusão (Fe: 3,5%, Cd: 14%, Cr: 15%, Pb: 20%, Co: 29%, Ni: 31%, Zn: 36%, Cu: 48% e Mn: 53%). Por outro lado, a ingestão diária estimada calculada para os elementos tóxicos Pb e Cd através do consumo de infusões de ervas estava muito abaixo da ingestão diária tolerável estabelecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

Estudos realizados na Nigéria (AYO, 2013), envolvendo as composições elementares das folhas e da casca do caule de *Cassia nigricans* Vahl, usada em fitomedicina demonstraram que existe a presença de concentrações de microelementos (Fe, Mn, Cr, Zn, Cu, Pb, Cd), nas folhas e casca desta planta.

No Brasil, principalmente na região centro-oeste, pesquisas tem sido desenvolvidas pelo Grupo de Espectroscopia e Bioinformática Aplicada à Biodiversidade e Saúde (GEBABS), da Faculdade de Medicina da UFMS, no qual quantificaram metais pesados nas amostras das matérias-primas da casca da *Hymenaea martiana* Hayne (Jatobá) (ROCHA et al., 2018) e em suas infusões em água (ROCHA et al., 2019). De acordo com os resultados comparativos utilizando valores nutricionais da DRI e Anvisa, o chá e a casca das folhas não são fontes de metais como Na, K, Ca, Fe, Zn e não metal (P). Entretanto, a exposição prolongada a metais pesados, como K, Mn, Cr e não-metal (S), pode causar efeitos deletérios à saúde em humanos (ROCHA et al., 2019).

Em outros estudos realizado pelo grupo GEBABS, foram quantificados macroelementos (K, Mg, Mo e P) e microelementos (Cr, Cu, Fe, Mn, Mo, Zn, Si, Ni, Co, Cd e Al) nas folhas da planta medicinal *Synadenium Grantii* Hook utilizada para o tratamento de câncer pela população Sul-matogrossense. Em adições novas metodologias utilizando ICP OES foram propostas para quantificação de metais pesados em plantas medicinais (GONÇALVES et al., 2019).

Em países vizinhos do Brasil, como na Argentina foi determinada a concentração de catorze micro e macroelementos (Al, Ca, Co, Cr, Cu, Fe, K, Li, Mg, Mn, Na, P, Se e Zn) em plantas brutas e infusões de algumas espécies de plantas medicinais. Caprifoliaceae (PETENATTI et al., 2011). Essas ervas são amplamente consumidas por suas propriedades sedativas, sozinhas ou em misturas de ervas. Todas

as análises foram realizadas usando um espectrômetro de emissão óptica de plasma acoplado indutivamente (ICP-OES). Os produtos foram obtidos em mercados regionais, principalmente na província de San Luis (Argentina). A ingestão diária estimada foi comparada com as recomendações atuais. Todos os produtos e suas infusões estão dentro dos limites máximos toleráveis para minerais, em oligoelementos, como elementos tóxicos presentes em níveis baixos.

Como podemos observamos a partir desta revisão, a mesma contribui para uma compreensão mais clara de que metais pesados acumulam em plantas medicinais. Nesse contexto, observa-se que existem várias técnicas que podem ser úteis para quantificar metais pesados ou não metais presentes em plantas medicinais. Nota-se que nos trabalhos citados acima, os resultados obtidos através de métodos de quantificação podem ser comparados com os valores estipulados pela Organização Mundial da Saúde, ou DRIs etc.

Embora a utilização de técnicas espectroscópicas seja útil para quantificar elementos químicos em plantas medicinais, e os critérios comparativos revelem que o acúmulo, e principalmente a ingestão de plantas medicinais pode causar toxicidade em humanos, pouco ainda tem sido feito principalmente no Brasil. De fato, devido a grande quantidade de plantas medicinais disponíveis no Brasil, ainda existem muitas plantas que não foram estudadas quanto a sua atividade biológica e acúmulo de metais.

Algumas espécies de plantas, por exemplo, *Vetiveria zizanioides* (também conhecida como capim-vetiver, capim-de-cheiro, grama-cheirosa, grama-das-índias, falso-pachuli ou, simplesmente raiz-de-cheiro) absorvem uma ampla gama de metais pesados desde que esses metais estejam presentes no solo, e de acordo com alguns autores essa espécie é o exemplo mais impressionante de uma planta medicinal potencialmente perigosa. Em geral, as gramíneas são plantas tolerantes a metais (ROSSELLI; KELLER; BOSCHI, 2003) e são altas acumuladoras de metais pesados (PICHTEL; SALT, 1998); portanto, consumi-los pode ser perigoso.

Um fato curioso é que esta planta há alguns anos era indicada como uma potencial candidata ao tratamento de doenças cardiovasculares (RAJURKAR; DAMAME, 1997), devido à suas propriedades bioativas. No entanto, se essa planta for coletada de locais contaminados com metais, os níveis de metais existentes poderão produzir efeitos tóxicos adversos no consumidor.

Em conclusão, a contaminação por metais pesados pode alterar a composição química das plantas e, assim, afetar seriamente a qualidade e a eficácia dos produtos vegetais produzidos por espécies de plantas medicinais (ZHU; CULLEN, 1995). Se espécies de plantas medicinais forem coletadas de áreas industriais, há um maior risco de que as mesmas acumulem metais pesados e em quantidades superior aquelas espécies que forem coletadas de áreas naturais (intocadas ou rurais).

Diante do exposto enfatiza-se aqueles que colhem plantas medicinais e que fazem uso da mesma que, as amostras coletadas sejam cuidadosamente analisadas quanto a elemento metálico antes de serem utilizados para algum tratamento.

2.3 Plantas medicinais brasileiras utilizadas como emagrecedoras, diuréticas e fortificantes

Nesta subseção realiza-se uma revisão envolvendo quatro plantas medicinais utilizadas pela medicina popular brasileira como emagrecedores, diuréticos, fortificantes e outros, onde elas são largamente consumidas sem que haja conhecimento totalitário de seus constituintes químicos. A primeira espécie trata-se da *Bredemeyera floribunda* também conhecida popularmente como pau-gemada, ou baba de bugre na qual é utilizada como fortificante e diurético, a segunda espécie trata-se da *Echites peltata* (nome comum: João da Costa) utilizada no combate ao câncer, a terceira planta refere-se a *Cordia salicifolia* (nome comum: Chá de Bugre) utilizada para emagrecer e diminuir a retenção de líquidos e a quarta planta é a *Chiococca alba* (nome comum: Cipó Cruz) utilizada como diurético e anti-inflamatório.

Bredemeyera floribunda

A primeira espécie no qual dá-se ênfase é a *Bredemeyera floribunda* (Família Polygalaceae), popularmente conhecida como “Baba de bugre”, além de sinônimas de pau-gemada, raiz de cobra, raiz-de-João-da-Costa, marfim-de-rama, manacá (ALVES, 2013), com característica arbustiva sempre verde com altura entre 1,5 a 5 metros, floresce e frutifica de janeiro a maio (MARQUES, 1980). Com distribuição geográfica pela América do Sul, entre os países Colômbia, Paraguai, Guiana, Peru e Venezuela, no Brasil é possível identificar espécimes em vários estados, como Mato Grosso do Sul,

Mato Grosso, São Paulo, Rio de Janeiro, Paraná, Acre, Bahia e Tocantins (PASTORE; SILVEIRA, 2016).

A família Polygalaceae compreende 20 gêneros com aproximadamente 1.300 espécies com ampla distribuição geográfica, zona tropical, temperada e ártica. No Brasil, ocorre onze gêneros e aproximadamente 200 espécies em todas as formações vegetais do país, com estratos arbóreos, arbustivos, herbáceos e lianas (AGUIAR; ARANHA FILHO, 2008; LIMA et al., 2018).

Na medicina popular, a raiz é utilizada com açúcar no preparo da gemada com efeitos fortificantes (BEVEVINO et al., 1994; CONCEIÇÃO et al., 2012; PEREIRA et al., 2012), o extrato bruto da raiz também é utilizado como agente hipotensor e a infusão tem com propósito efeitos diuréticos (BEVEVINO et al., 1994; LUDTKE et al., 2008; SILVEIRA et al., 1995). A raiz também é conhecida como raiz-de-cobra e pau-de-ovo (Português, Brasil) (GRANDTNER; CHEVRETTE, 2013), sendo utilizada pela população com finalidade antiofídica (ALVES et al., 2019). A população rural também a utiliza para tratar disenteria amebiana, reumatismo e diurético (BEVEVINO et al., 1994), como tônico (GRANDTNER; CHEVRETTE, 2013), sendo indicado contra dermatite e picadas de insetos (AGRA et al., 2008). O efeito fortificante também é muito procurado pela população rural, que usa raízes raspadas adicionadas à água para fornecer energia e aumentar a imunidade.

Em estudo de função renal com modelo animal com ratos, realizado por Bevenino e Aires (1994), demonstrou fortes evidências diuréticas na utilização da infusão do extrato da raiz, aumentando o fluxo urinário a partir do ritmo de filtração glomerular e eliminação de água e sódio.

Além disso, raspas da raiz com cachaça são utilizadas para o tratamento de acidente ofídico (FAAG et al., 2015). A partir de investigações de extratos obtidos pela raiz da espécie, foi possível identificar a saponina triterpenoide Bredemeyroside responsável pela atividade antiofídica (ALVES, 2018; PEREIRA et al., 1996).

Vários autores em todo o mundo relataram em muitos estudos a quantificação de metais pesados ou essenciais em plantas medicinais ou comestíveis (DGHAİM et al., 2015; HAIDU et al., 2017; ARTWELL; FRANCE; FLORENCE, 2017; EKHATOR et al., 2017; KASOZI et al., 2018; ROCHA et al., 2019). No entanto, apenas alguns estudos investigaram se as plantas medicinais possuem conteúdo suficiente para atender

aos requisitos de saúde (HAIDU et al., 2017; ROCHA et al., 2019; ZHANG et al., 2015).

Conforme consta em nosso levantamento bibliográfico, estudos sobre macroelementos e microelementos presentes nas raízes de *B. floribunda* quantificados utilizando ICP-OES são escassos (TSCHINKEL et al., 2019). Em adição, até o momento, o papel nutricional ou o potencial de toxicidade dessa planta não foram elucidados de acordo com os padrões de segurança para o consumo de seres humanos. Além disso, não encontramos estudos na literatura como preparar o fortificante a partir das raízes de plantas. Portanto, a documentação de plantas medicinais usadas para o tratamento e manejo de doenças humanas por algumas comunidades rurais e indígenas é importante para a saúde pública (BOADU; ASASE, 2017).

Com citamos anteriormente, os limites permitidos de macroelementos e microelementos para plantas medicinais ainda não foram estabelecidos pelo Brasil e outros países. Embora muitos estudos tenham sido realizados para conhecer a estrutura molecular da *B. floribunda*, nenhum descreveu seu conteúdo mineral nem vinculou seus usos medicinais. O conhecimento sobre a composição elementar de *B. floribunda* é muito importante, uma vez que essa planta é utilizada no tratamento de doenças e como fortificante. É importante evitar possíveis intoxicações no consumo agudo ou crônico devido à ingestão de plantas medicinais.

Em Campo Grande/MS, esta planta é coletada e comercializada pelos vendedores de ervas e utilizada para diversas finalidades. Entretanto, a sua utilização para finalidade tônica é mais utilizada pela população rural, ou assentados que vivem próximos a cidade de Campo Grande/MS. Apesar da existência de estudos sobre plantas medicinais de vendedores de ervas que operam no centro de Campo Grande (NUNES et al., 2003; OLIVEIRA et al., 2011), bem como plantas usadas por povos indígenas no Mato Grosso do Sul, Brasil (BUENO et al., 2005), não há informações publicadas sobre o “fortificante” feita a partir da raiz de *B. Floribunda* no Centro-Oeste do Brasil.

Além disso, também constatamos que não existem estudos sobre a quantificação de macro e microelementos, e pesquisas envolvendo modelos animais de experimentação que realizaram uma avaliação sobre os efeitos fisiopatológicos de macro e micronutrientes ou indícios clínicos que envolvam humanos.

Echites peltata

A segunda espécie é a *Echites peltata*, basônimo *Peltastes peltatus* (família Apocynaceae), popularmente conhecida como “João da Costa”, cipó benção, cipó-capador, cipó de mucuma e erva santa, tem como característica as folhas peltadas, caule trepador, floresce no mês de outubro e apresenta frutos em novembro (CORREA, 1984; MOROKAWA, 2009). A distribuição geográfica na América do Sul ocorre na Argentina e Paraguai. No Brasil estende-se pelos domínios fitogeográficos do cerrado e mata atlântica, entre as regiões Centro-Oeste, Nordeste, Sul e Sudeste (QUINET; ANDREATA, 2005).

A família Apocynaceae apresenta grande representatividade nas angiospermas, com cerca de 400 gêneros e 3.700 espécies distribuídas nas regiões tropicais, subtropicais e temperadas. No Brasil, ocorre 95 gêneros e 850 espécies, com representantes arbóreos, arbustivos, herbáceos, lianas e trepadeiras (MATOZINHOS; KONNO, 2011; VITAL; SOUZA; MANSANARES, 2017).

Nas investigações etnobotânicas, a planta é popularmente utilizada natural no combate ao câncer (SANTOS; ELISABETSKY, 1999). Segundo Horn e Vargas (2003), a espécie é rica em compostos do grupo tanino que em doses moderadas exercem atividades antimutagênicas. Contudo, doses elevadas atuam como co-mutagênico num contexto de dose-resposta. Todavia, tornam-se necessários maiores investigações científicas a fim de esclarecer o potencial químico da planta que apresenta amplo espectro de benefício e toxicidade.

De acordo com um estudo realizado por Brandão et al. (2010) envolvendo modelo animal de toxicidade com ratos, não houve alterações nos parâmetros bioquímicos e fisiológicos em consequência da baixa concentração de compostos químicos no extrato utilizado. Assim como demonstrado por Magri et al. (2011), com modelo animal de cães Beagle, em doses seis vezes superior à terapia prescrita apresentou baixa toxicidade, o que demonstra uma margem de utilização segura, todavia, o uso do produto deve ser controlado por diabéticos devido a elevada concentração de sacarose.

Outros gêneros da mesma família também demonstram potencial na eliminação de linhagens tumorais, como o gênero *Himatantus*, assim como boa parte dos

representantes da família, é utilizado no combate de células tumorais, redução pressão arterial, úlceras gástricas, infertilidade, anemia, feridas externas, anti-inflamatório e o gênero *Rauvolfia*, em atividades antibacterianas, anticancerígenas, cicatrizante e anticonvulsivante (BARATTO, 2010).

A espécie *Catharanthus roseus* (nome popular: Vinca) é rica em alcaloides, os quais apresentam atividade anticancerígena, antiglicêmica e antitérmica (SANTOS et al., 2009). Todavia, tais metabólitos secundários, ora atuam benéficamente no organismo humano ou podem ocasionar cardiotoxicação, como desencadeia os produtos das espécies *Nerium oleander*, *Thevetia peruviana* e *Asclepias curassavica* (LIMA; SCARELI-SANTOS, 2016).

Independente das várias evidências científicas citadas acima, os ramos desta planta são vendidos livremente, e, de acordo com comerciantes, os chás de João da Costa é uma ótima opção para uma alimentação saudável e natural. Do ponto de vista da medicina popular e empresas que comercializam a planta livremente pela internet, o chá desta planta pode ser preparado com a proporção de duas colheres de sopa da erva para cada litro de água. Na verdade, após o processo de decocção, o recipiente é mantido fechado até esfriar e posteriormente coado e consumido de duas a três xícaras por dia. Em relação a dose indicada não existem recomendações para crianças, idosos, gestantes e adultos. Fato este que nos chama a atenção uma vez que a presença de metais pesados pode causar danos a saúde, principalmente em crianças que são mais susceptíveis.

Em face disso, constatou-se que não existem estudos que avaliaram o acúmulo de metais pesados em amostras desta planta seca e em seus chás variando as diferentes concentrações de colheres de sopa para a obtenção dos chás em diferentes concentrações, e tão pouco existem estudos sobre o seu potencial risco à saúde.

De fato, constatou-se que não existem estudos com modelos animais de experimentação com avaliação sobre os efeitos fisiopatológicos de macro e microelementos ou indícios clínicos que envolvam humanos.

Cordia salicifolia

A terceira espécie de planta trata-se da *Cordia salicifolia*, sinônimo de *Cordia ecalyculata* Vell. (Família Boraginaceae), popularmente conhecida como “Chá de bugre”, além de sinônimos populares como café do mato, cafezinho, chá de frade, louro

mole e porangaba (ALEXANDRE et al., 2018), quando adulta pode medir até 20 metros de altura, floresce nos meses de novembro a janeiro e frutifica nos meses de abril e maio. A distribuição geográfica vai da Argentina ao Paraguai; no Brasil se estende do Nordeste até o Sul do país (ASSONUMA, 2009).

A família Boraginaceae, com ampla distribuição entre as regiões tropicais, temperadas e árticas, compreende 2.650 espécies correspondendo a 134 gêneros. No Brasil, ocorre apenas 9 gêneros e aproximadamente 125 espécies, com espécies arbóreas, arbustivas, herbáceas e raramente lianas (VIEIRA et al., 2013).

A família se caracteriza quimicamente pela presença de metabólitos secundários como flavonoides, alcaloides, lignóides, quinonas, naftoquinonas, taninos. As diversas espécies apresentam atividades biológicas como ação anti-inflamatória, antimicrobiana, antioxidante, anticancerígena, diurético, reumatismo e feridas (ABRANTES; AGRA, 2004; DIAS, 2004).

Na medicina popular, o chá de *C. Salicifolia* é utilizado com o propósito emagrecedor (inibição de apetite), diurético, cardiotônico, tratamento de tosse, estimulante e lavagem de feridas (FRYDMAN et al., 2008). O extrato da planta também inibiu atividade do vírus herpes tipo I, porém, não se sabe quais as substâncias químicas envolvidas nessa atividade (HAYASHI et al., 1990). De acordo com Saito e Oliveria (1986) os componentes sabidamente identificados na planta são cafeína, sais de potássio, flavonoides, saponinas, taninos, mucilagens e ácido alantóico.

Segundo Menghini et al. (2008), o extrato de *C. salicifolia* apresenta elevados teores de espatulenol, composto bioativo com importantes propriedades antibactericidas, portanto, além das propriedades etnofarmacológicas, a planta apresentou bom desempenho como inibidor de crescimento de *Helicobacter pylori*, bactéria responsável por úlceras gástricas.

De acordo com Cardozo et al. (2008), em modelo animal com camundongos, a utilização de extrato de *C. salicifolia* rico em alcaloides totais e saponina diminuiu consideravelmente os níveis de colesterol total e triglicérides em grupos com alimentação hiperlipidêmica e normocalórico.

Segundo Caparroz-Assef et al. (2005), em modelo animal não houve toxicidade do extrato pela via oral, exceto por via intraperitoneal. Além disso, na maior dose administrada (400 mg/Kg – corresponde ao adulto de 70 kg) foi observado uma redução

do peso que poderia estar envolvido com o extrato, visto que não houve alteração no perfil lipídico, bioquímico e hematológico dentre os grupos.

Nem todos trabalhos com modelo animal descrevem o mesmo desfecho de avaliação da utilização da planta, mesmo que não haja efeitos tóxicos, o extrato também não apresentou eficiência no tratamento de obesidade (SILVA; BASTOS; TAKAHASHI, 2010). Segundo Siqueira et al. (2006), o extrato utilizado não apresentou efeito diurético, nem como inibidor de apetite e perda de peso. Entretanto, os autores sugerem que a planta pode ser utilizada por humanos no tratamento de hiperlipidemia.

Todavia, assim como relatos de Alexandre et al. (2018), a ausência de estudo pré-clínico, clínico e toxicológico em humanos impedem a certificação da utilização da planta na diminuição de peso, diurese ou perda de apetite, o que requer maiores investigações químicas.

De acordo com a Empresa Chá e Cia, o chá das folhas é feito adicionando-se 2 colheres de sopa de erva para um litro de água, após a água alcançar fervura, o recipiente deve ser retirado do fogo, e não ser tampado, no qual a solução deve permanecer abafada por cerca de 10 minutos. Em seguida, é só coar e tomar de 2 a 3 xícaras ao dia. Conforme constatamos não existem recomendações de dose diárias de ingestão para crianças, adultos, idosos e gestantes. Assim como não existem estudos com modelos animais de experimentação com avaliação sobre os efeitos fisiopatológicos de macro e micronutrientes ou indícios clínicos que envolvam humanos.

Chiococca alba

A quarta espécie de planta trata-se da *C. alba* (Família Rubiaceae), popularmente conhecida como “Cipó Cruz”, além de sinonímias populares como cainca, cruzeirinha, dambrê, purga-preta, cipó-cruzeiro, raiz preta, fedorenta dentre outros (GAZDA, 2004), tem como característica o estrato arbustivo de 1 a 3 metros de altura, com florescência e frutificação nos mais variados meses do ano (PEREIRA; BARBOSA, 2004). Apresenta ampla distribuição geográfica neotropical, desde o sul dos Estados Unidos até o norte da Argentina, no Brasil ocorre em todas as regiões (SOUZA et al., 2014).

As plantas da família Rubiaceae, uma das maiores famílias das angiospermas, distribuem-se nos mais variados estratos vegetais, árvores, arbustos, herbáceos, raramente como lianas e epífitas, contribuindo com mais de 13.000 espécies. Dentre os 650 gêneros com ampla distribuição global, os quais 130 encontram-se no Brasil com a identificação de aproximadamente 1.500 espécies essenciais nas formações naturais de todos os biomas (MARGALHO; ROCHA; SECCO, 2009; TAYLOR; CAMPOS; ZAPPI, 2007).

A utilização da planta na medicina popular abrange estruturas morfológicas da espécie, desde a casca da raiz (chá) no tratamento edema, purgativo e diurético, da flor e raiz (chá) como purgativo e diurético e suco como purgativo, além das atividades anti-inflamatórias e tratamento de acidentes por animais peçonhentos, como serpentes (GAZDA et al., 2006, MORS; RIZZINI; PEREIRA, 2000).

Todavia, ressalta-se que o uso em grandes quantidades acarreta toxicidade ao organismo. Em modelo animal o extrato alcoólico das raízes apresentou atividade anti-inflamatória, mas a presença de alcaloide emetina se torna um fator preocupante, o que requer maiores investigações toxicológicas em órgãos com pâncreas, fígado e coração (RODRIGUES et al., 2006).

A infusão da raiz da espécie *C. alba* tem sido utilizada na medicina popular devido aos seus efeitos anti-inflamatórios, antirreumático, diurético e no tratamento de acidentes ofídicos. Tais propriedades devem-se a composição fitoquímica da família Rubiácea, abrangendo diversos compostos químicos, como saponinas, flavonoides, alcaloides, cumarinas e terpenos isoladas em diversos gêneros, como *Palicourea* e *couteria*, ricos em flavonoides, alcaloides e cumarias, o que lhes confere potencial antioxidante, anti-inflamatório e analgésico (BORGES et al., 2012; CRUZ, 2017; LUCENA et al, 2006; ROSA et al., 2010).

Segundo Nico et al. (2012), saponinas são compostos naturais que ocorrem em diversas plantas, foi possível observar o aumento da atividade do sistema imunológico após a administração de extratos alcoólicos da raiz de *C. alba* em modelo animal com ratos. Estudos farmacológicos na mesma família botânica, também evidenciam o potencial anti-inflamatório e imunológico, como a espécie *Uncaria tomentosa*, popularmente conhecida como “Unha de gato”, que estimula o aumento das atividades fagocitárias das células de defesa, além da inibição do crescimento celular desordenada,

tratamento de artrite, úlcera gástrica, reumatismo, hemorragias e outros (LUNZ; SILVA JÚNIOR; OLIVEIRA, 2014, VALENTE, 2006).

De acordo com Gazda et al. (2006), o extrato etanólico da raiz de cipó cruz não é mutagênico em testes com *Salmonella*. Em modelo animal com ratos, o extrato apresentou baixa toxicidade na administração oral e elevada toxicidade pela via parenteral. Além disso, os autores sugerem a existência de substâncias ativas no extrato, os quais apresentam envolvimento no metabolismo do Sistema Nervoso Central, visto as alterações comportamentais dos animais durante a realização dos testes.

De acordo com a Empresa Chá e Cia, o chá proveniente do lenho desta planta é feito adicionando-se 2 colheres de sopa de erva para um litro de água, após alcançar fervura, o recipiente deve ser retirado do fogo, e então ser tampado, no qual a solução deve permanecer abafada por cerca de 10 minutos. Em seguida, é só coar e tomar de 2 a 3 xícaras ao dia. Conforme constatamos, não existem recomendações de doses diárias de ingestão para crianças, adultos, idosos e gestantes.

Não existem estudos com modelos animais de experimentação com avaliação sobre os efeitos fisiopatológicos de macro e micronutrientes ou indícios clínicos que envolvam humanos.

2.4 Estudos realizados envolvendo DRI e Cálculos de Risco

A Ingestão de Referência Dietética (DRIs) é um conjunto de valores de referência usados para planejar e avaliar a ingestão de nutrientes de pessoas saudáveis. Tais valores são amplamente utilizados no planejamento, avaliação de estudos, resultados de pesquisas, assim como no desenvolvimento de diretrizes alimentares e guias alimentares e principalmente no planejamento e monitoramento de programas e dietas de saúde pública relacionados à nutrição para militares, e em programas educacionais e de orientação a pacientes e consumidores. Esses valores, que variam por idade e sexo, incluem (RDI):

- Necessidade média estimada (Estimated Average Requirement/ EAR): Trata-se de um valor de ingestão diária de um nutriente (mediana das necessidades de nutrientes) que se estima que supra a necessidade de 50% das populações saudáveis de um determinado grupo de mesmo gênero e estágio de vida;

- Ingestão Dietética Recomendada (Recommended Dietary Allowance/ RDA) adequada (RDA): nível médio diário de ingestão suficiente para atender às necessidades nutricionais entre 97 a 98% dos indivíduos saudáveis. Deve-se enfatizar que a RDA é um valor de referência utilizado como meta de ingestão na elaboração da dieta para indivíduos saudáveis.

- Ingestão Adequada (Adequate Intake/AI): no Brasil, chamada de consumo Adequado (IA): Valor de referência utilizado quando o conjunto de informações científicas não são suficientes para o cálculo da necessidade média estimada (EAR). Nesse caso, utiliza-se a AI quando os valores de EAR ou RDA não podem ser determinados.

- Nível Máximo de Ingestão Tolerável (Tolerable Upper Intake Level/UL) É o mais alto valor de ingestão diária e apresenta isenção de riscos adversos à saúde para quase todos os indivíduos, ou seja, ingestão diária máxima improvável que cause efeitos adversos à saúde. Portanto, não é um nível de ingestão recomendável, uma vez que se questiona os benefícios do consumo de nutrientes acima dos valores de RDAs ou AIs.

Geralmente quanto realizamos estudos envolvendo os valores da RDA, adota-se as reivindicações de conteúdo nutricional com base na FDA, que propõe que alimentos com 10-19% do valor diário por porção são uma "boa fonte de" minerais, enquanto alimentos que contêm 20% ou mais dos valores diários por porção são considerados "excelentes fontes" nutricionais do mineral em questão (FDA, 2015).

Nos últimos anos, estudos envolvendo a quantificação de macro e microelementos em frutas consumidas na região centro-oeste é com a ingestão dietética recomendada e nível máximo de ingestão tolerável para crianças e adultos (LIMA, 2018; LIMA et al., 2016a; LIMA et al., 2016b). Em adição, a quantificação de macro e microelementos em plantas medicinais utilizadas no tratamento de câncer há comparações com as RDA e valores UL para crianças, adolescentes, grávidas e adultos em várias faixas de idades (SOUZA, 2017; SOUZA et al, 2017). De acordo com os resultados obtidos nos trabalhos desenvolvidos por Igor e colaboradores, a concentração de elementos como Ni excede os limites diários de ingestão estabelecidos pela UL, assim como o elemento Cd esta acima dos valores estabelecidos pela WHO.

Embora o fruto do Jatobá seja utilizado para a alimentação humana em várias regiões do Brasil, a casca da árvore é utilizada na medicina popular para tratar algumas doenças. Ou seja, a concentração de macro e microelementos nas folhas, folhas de chá, casca de árvore e casca de chá de casca de Jatobá foi determinada por ICP-OES (ROCHA, 2018; ROCHA et al., 2018; ROCHA et al., 2019), onde o conteúdo de o chá de folhas e cascas de chá desta planta foi comparado com o valor da ingestão de referência na dieta (DRI), considerando os valores toleráveis de ingestão superior para crianças e adultos com base no FDA e na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). De acordo com os resultados comparados com acordo com a DRI e a Anvisa, o chá e a casca das folhas do Jatobá não são fontes de metais como Na, K, Ca, Fe, Zn e não metal (P). Entretanto, constatou-se que o teor de Mn observado nos chás de *Hymenaea martiana* Hayne está acima do nível de ingestão tolerável para crianças de 1 a 6 anos. O Mn apresentou a maior concentração, seguido pelo Cr e Mg. Os níveis toleráveis de ingestão superior não são estabelecidos para K, Ni e S. A exposição prolongada a metais pesados, como K, Mn, Cr e não-metal (S), pode causar efeitos deletérios à saúde em humanos.

Em pesquisas conduzidas em outros países como a Argentina, comparações de macro e microelementos tem sido realizada em relação as DRIS. De fato, de acordo com o trabalho publicado por Petenatti et al (2011), catorze elementos (Al, Ca, Co, Cr, Cu, Fe, K, Li, Mg, Mn, Na, P, Se e Zn) em plantas brutas e infusões foram quantificados nas plantas medicinais *Melissa officinalis* L., Lamiaceae, *Nepeta cataria* L., Lamiaceae, *Passiflora caerulea* L., Passifloraceae, *Tilia x moltkei* Späth ex CK Schneid., Tiliaceae e *Valeriana officinalis* L., Caprifoliaceae. Essas ervas são amplamente consumidas por suas propriedades sedativas, sozinhas ou em misturas de ervas. Todas as análises foram realizadas usando ICP-OES. Os produtos foram obtidos em mercados regionais, principalmente na província de San Luis (Argentina). A ingestão diária estimada foi comparada com as recomendações atuais. Todos os produtos e suas infusões foram incluídos dentro dos limites máximos toleráveis para minerais, em oligoelementos, como elementos tóxicos presentes em níveis baixos.

Como abordamos em parágrafos anteriores, a quantificação de macro- e microelementos utilizando técnicas espectroscópicas é realizada em vários países como monitoramento da qualidade ou simplesmente pesquisas científicas das plantas

medicinais, entretanto, poucos estudos comparam os seus resultados com os valores estabelecidos pela DRIs.

Alguns estudos ao invés de utilizarem os valores estipulados pela RDA ou AI para as concentrações de macroelementos e microelementos, realizam comparações com os limites permitidos estabelecidos pela Organização de Alimentos e Agricultura (FAO) e pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (AYO, 2013; JABEEN et al., 2010; DGHAIM et al., 2015; ABABNEH, 2017; PARAB; WIGHT, 2016).

Um fato a ser destaque ao leitor é que não existem na literatura estudos que fizeram a quantificação dos macros e microelementos nas plantas medicinais *Cordia salicifolia*, *Echites peltata* Lockhart, *Chiococca alba* (L.) Hitch. (Cainca) e *Brudemeyera floribunda* Willd, através de Espectroscopia de Emissão Óptica com Plasma (ICP-OES) e estudos comparativos considerando as DRI, valores estipulados pela FAO e WHO para plantas medicinais.

Apesar da existência de vários métodos espectroscópicos para quantificar macro e microelementos em plantas medicinais e a tendência para o uso de medicamentos tradicionais e fitoterápicos, e, a preocupação crescente em relação a plantas medicinais também estarem poluídos com metais pesados, pouco estudos envolvem a relação entre quantificação de macroelementos e microelementos com os cálculos de estimativas de riscos. De acordo com estudos realizados no Irã (KOHZADI et al., 2019), existe também o acúmulo de metais pesados em diferentes de ervas medicinais e diferentes bebidas à base destas plantas, as quais são vendidos nos mercados em Sanandaj, Curdistão, Irã. Segundo autores, a concentração de alguns metais (Cd, Cu, Mn, Fe, Zn, Al, Co, Ni, Cr, Pb e Mg) foi quantificada por espectrometria de massa plasmática indutivamente acoplada, e o risco de saúde associado a adultos e crianças foi estimado. Como resultados, a concentração média de todos os metais estava dentro dos limites permitidos estabelecidos pela OMS. Entretanto, as ervas medicinais continham significativamente mais Al, As, Cd, Cr, Fe, Mn, Ni, Pb e Zn do que as bebidas à base de plantas. No entanto, as concentrações de Cu e Hg foram maiores nas bebidas provenientes das ervas. Os riscos não cancerígenos do consumo de medicamentos tradicionais em adultos e crianças foram avaliados com base nos quocientes de risco-alvo (Target hazard quotients /THQ). Os THQs para metais individuais (exceto Al e Cr) de ervas individuais eram inferiores a 1, o que é considerado seguro para consumo humano.

O quociente de risco-alvo (THQ), ou o THQ é usado para determinar o nível de risco não cancerígeno devido à exposição a poluentes. Entretanto, existem outros cálculos que podem ser adaptados a partir de estudos que são utilizados para estimar a ingestão de água contaminadas, ou solo, ar contaminado etc. Estes cálculos podem ser utilizados para prever o risco carcinogênico provenientes da ingestão de chás de plantas medicinais.

No estudo realizado por ANYANWU e ONYELE (2018), o risco para a saúde humana de alguns metais pesados em um ambiente rural no sudeste da Nigéria foi avaliado entre janeiro e junho de 2017 em três estações, com o intuito de determinar sua adequação ao consumo humano. O chumbo (Pb), o ferro (Fe), o cádmio (Cd) e o cromo (Cr) foram avaliados através da avaliação da ingestão diária crônica (CDI) e quociente de risco (HQ) para determinar os índices de risco (HI) nas três estações. Segundo os resultados obtidos por ANYANWU e ONYELE (2018), os metais pesados quantificados excederam os padrões estabelecidos pelo Padrão Nigeriano de Qualidade da Água Potável e pela Organização Mundial da Saúde. A avaliação de riscos à saúde de todos os locais indicou que não há um único metal pesado particularmente perigoso, mas seu efeito cumulativo, indicado pelo índice de risco (HI), exige preocupação. Índice de risco (HI) para todas as estações excedeu o valor limite (ROCHA, et al. 2018). Essa preocupação é para adultos e crianças expostas à água da nascente por ingestão.

A avaliação de risco à saúde tem sido reconhecida como uma ferramenta útil para identificar riscos à saúde de atividades humanas (DEVENTER; SAUNDERS; REPACHOLI, 2004). Envolve identificar o potencial de uma fonte de risco para introduzir agentes de risco no ambiente, estimar a quantidade de agentes de risco que entram em contato com os limites do ambiente humano (YI; YANG; ZHANG 2011) e quantificar as consequências para a saúde da exposição (HAUNG et al., 2008). Métodos carcinogênicos ou não carcinogênicos podem ser usados para avaliar o risco potencial à saúde causado por metais pesados (AGNETA et al., 2006). Os métodos de avaliação de risco que não carcinogênico, baseados no quociente e índice de risco, são definidos pela Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (AGNETA et al., 2006). De acordo com um estudo, água potável pode conter metais pesados que excedem os limites padrão (ANYANWU; IHEDIWAH, 2015); portanto, vários estudos avaliam o risco à saúde humana de alguns dos metais pesados para determinar sua adequação ao consumo humano.

Em relação a análise não carcinogênica, ou riscos de metais pesados individuais: A avaliação de riscos é definida como os métodos para avaliar a probabilidade de ocorrência de qualquer quantidade provável de impactos nocivos à saúde durante um determinado período (BEMPAH; EWUSI, 2016). A avaliação de risco à saúde de cada contaminante é normalmente baseada na estimativa do nível de risco e é classificada como perigos para a saúde carcinogênicos ou não carcinogênicos (WONGSASULUK et al., 2014). Assim, estimar a contaminação por metais pesados e o potencial risco à saúde cancerígeno e não-câncer causado pela ingestão e/ou absorção dérmica de metais pesados na água ou chás exigem a realização de cálculos envolvendo os Quocientes de Risco (HQ) e Índice de Risco (HI).

Conforme averiguamos não existem estudos sobre os cálculos de CDI, HQ e HI envolvendo a ingestão dos chás das plantas medicinais *Cordia salicifolia*, *Echites peltata* Lockhart, *Chiococca alba* (L.) Hitch. (Cainca) e *Brudemeyera floribunda* Willd, quantificadas através de Espectroscopia de Emissão Óptica com Plasma (ICP-OES).

3 OBJETIVO

3.1 GERAL

Quantificar os macroelementos e microelementos nas plantas medicinais *Cordia salicifolia*, *Echites peltata* Lockhart, *Chiococca alba* (L.) Hitch. (Cainca) e *Brudemeyera floribunda* Willd, através de Espectroscopia de Emissão Óptica com Plasma indutivamente acoplado (ICP-OES).

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- i. Quantificar os macro e microelementos na amostra *in natura* e chá de *Bredemeyera Floribunda*, *Cordia Salicifolia*, *Echites Petalta* e *Chiococca Alba*;
- ii. Descrever a preparação do chamado "fortificante de *B. floribunda*".
- iii. Comparar a quantificação de macro e microelementos nas plantas *in natura* com as Recomendações diárias de ingestão (DRI) para crianças e adultos
- iv. Comparar a quantificação de macro e microelementos nos chás das plantas com as Recomendações diárias de ingestão (DRI) para crianças e adultos;
- v. Avaliar o quociente de risco não carcinogênico da planta *in natura* para crianças e adultos
- vi. Avaliar o quociente de risco dos chás das plantas para crianças e adultos
- vii. Comparar os níveis de macro e microelementos com os valores estipulados pela farmacopeia existente;
- viii. Avaliar se as recomendações de utilização das normas do fabricante encontram-se adequadas ou não ao consumo humano pela quantificação de macro e microelementos;
- ix. Realizar o cálculo de índice de risco a partir das instruções de consumo.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 COLETA E IDENTIFICAÇÃO DOS MATERIAIS VEGETAIS

4.1.1 *Bredemeyera floribunda*

Várias partes como galhos, folhas e flores da planta *Bredemeyera floribunda* foram coletadas em junho de 2016, em região rural, no município de Nova Alvorada - Mato Grosso do Sul/Brasil (Coordenadas: 21 46'73.89"S; 54 38'33.61" W. Altitude 510 m), conforme Figura 1. Local este informado pelos raízes. A planta foi depositada no departamento de biologia do Herbário da Biologia/Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) e identificada pelos biólogos Flávio Macedo Alves e Geraldo Alves Damasceno Júnior, sob número 54366 CGMS. O projeto foi registrado no Sistema Nacional de Gerenciamento de Recursos Genéticos e Conhecimento Tradicional Associado (SisGen, nº A7716EC).

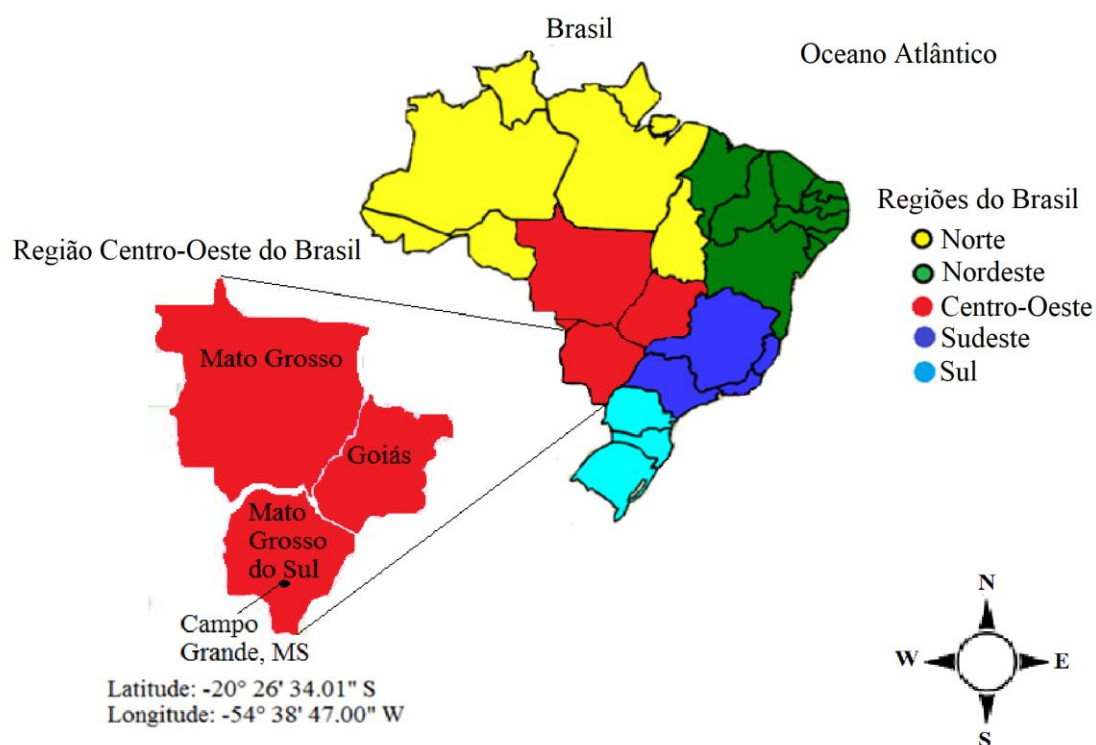


Figure 1 - Coordenadas geográficas de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, região Centro-Oeste do Brasil.

Na Figura 2 abaixo é possível observar o local da coleta da planta e b) partes das plantas como folhas e no ápice flores, e c) procedimento para realização da coleta da raiz. Trata-se de uma região de pecuária, entretanto, ainda existem a presença de tais espécies de plantas medicinais.

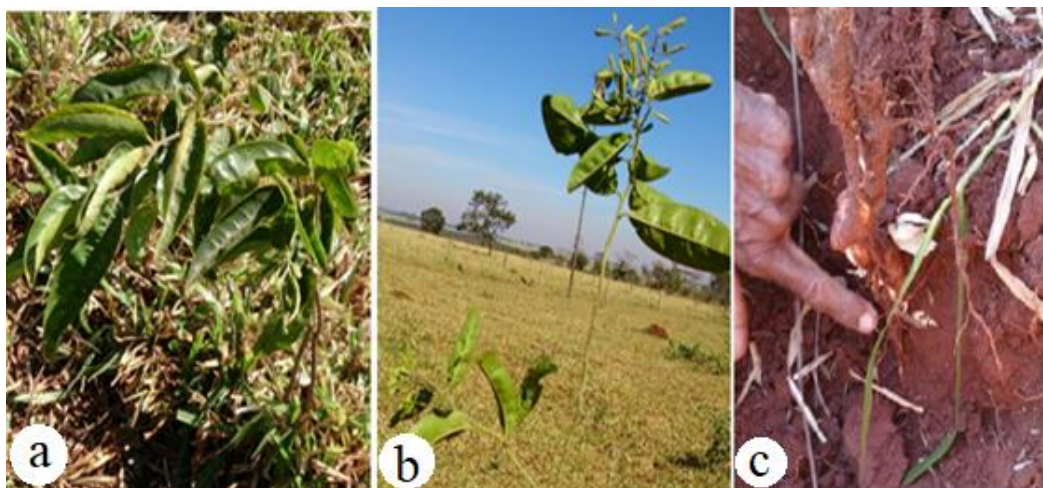


Figura 2 - *Bredemeyera floribunda*– (a) planta; (b) partes da planta como folhas e flores e (c) detalhes da retirada da planta.

(Foto: Paula F. S. Tschinkel and Valter A. do Nascimento).

Seleção de vendedores de ervas e coleta de dados

O presente estudo foi realizado seguindo as diretrizes do Código de Direito Brasileiro, esta pesquisa foi registrada no Sistema Nacional de Gestão de Recursos Genéticos e no Conhecimento Tradicional Associado (SisGen, nº A7716EC). A seleção dos vendedores de ervas foi baseada em estudos publicados (NUNES et al., 2003; OLIVEIRA et al., 2011; BUENO et al., 2005) e investigação preliminar não publicada pelo grupo GEBABS (Grupo de Espectroscopia e Bioinformática Aplicada Biodiversidade e a Saúde), que constatou que alguns vendedores de ervas na cidade de Campo Grande possuem conhecimento tradicional sobre o uso e disponibilidade de *B. Floribunda*.

Estes vendedores foram abordados e questionados sobre o uso popular *B. Floribunda*, os mesmos assinaram o documento do Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SisGen) o CTA (conhecimento tradicional associado) ao patrimônio genético (PG) conforme Lei nº 13.123, de 20 de maio de 2015.

Para coleta de dados, este manuscrito foi baseado no artigo publicado na Referência (BOADU; ASASE, 2017). Assim, foram coletados dados das seguintes perguntas: (1) Quais partes de *B. Floribunda* são usadas com frequência? (2) Quais

doenças são comumente tratadas com a planta? (3) Que local e clima são considerados importantes durante a colheita das plantas? (4) Quais são os métodos de preparação e vias de administração da *B. floribunda*?

4.1.2 *Cordia salicifolia*

Amostras das folhas da planta medicinal Chá de Bugre (*Cordia salicifolia*) foram adquiridas através da compra *online* pelo site empresa Chá & Cia – ervas medicinais (chaecia.com.br), distribuídos por J T F Produtos Naturais, lotes 022017, validade 2018. As informações de catalogação da planta como “nome científico” e “nome popular” encontram-se expostos na rotulagem do frasco (Figura 3). Av. Professor Sebastião Paulo de Toledo Pontes, n. 768 Vila Industrial – Cep: 12220-380 São José dos Campos/SP. CNPJ: 16.846.567/0001-13 Inscrição Estadual 645.391.050.113. J T F Produtos Naturais. Data de obtenção: 19/05/2017



Figura 3 - Embalagem comercial da espécie *Cordia salicifolia*, (a) rotulagem do produto comercializado e (b) amostras *in natura* das folhas utilizadas na preparação do chá (Foto: Paula F. S. Tschinkel e Valter A. do Nascimento).

4.1.3 *Echites peltata*

Amostras dos ramos da planta medicinal João da Costa (*Echites peltata*) foram adquiridas através da compra direta com a empresa Chá e Cia Produtos Naturais, endereço: Av. Professor Sebastião Paulo de Toledo Pontes, n. 768 Vila Industrial – Cep: 12220-380 São José dos Campos/SP. CNPJ: 16.846.567/0001-13 Inscrição Estadual 645.391.050.113. J T F Produtos Naturais. Data de obtenção: 19/05/2017 (Figura 4). As

informações de catalogação da planta como “nome científico” e “nome popular” encontram-se expostos na rotulagem do frasco (Figura 4).



Figura 4 - Embalagem comercial da espécie *Echites peltata*, (a) rotulagem do produto comercializado e (b) amostras *in natura* dos ramos utilizados na preparação do chá.

(Foto: Paula F. S. Tschinkel e Valter A. do Nascimento).

4.1.4 *Chiococca alba*

Amostras do lenho da planta medicinal Cipó Cruz (*Chiococca alba*) foi adquirida através de compra direta com a empresa Chá e Cia Produtos Naturais, endereço: Av. Professor Sebastião Paulo de Toledo Pontes, 768 Vl. Industrial – Cep: 12220-380 São José dos Campos/SP. CNPJ: 16.846.567/0001-13 Inscrição Estadual 645.391.050.113. J T F Produtos Naturais. Data de obtenção: 19/05/2017 (Figura 5). As informações de catalogação da planta como “nome científico” e “nome popular” encontram-se expostos na rotulagem do frasco conforme Figura 5 abaixo.



Figura 5 - Embalagem comercial da espécie *Chiococca alba*, (a) rotulagem do produto comercializado e (b) amostras *in natura* do lenho utilizado na preparação do chá.

(Foto: Paula F. S. Tschinkel e Valter A. do Nascimento).

4.2 PROCESSO DE DIGESTÃO POR MICROONDAS

4.2.1 Pré-tratamento das folhas das *Cordia salicifolia*, ramos da *Echites peltata* e lenho da *Chiococca Alba* e raízes da *Brudemeyera floribunda* Willd

Anteriormente ao processo de digestão, as amostras das espécies avaliadas (*Cordia salicifolia*, *Echites peltata* Lockhart, *Chiococca Alba* e raízes da *Brudemeyera floribunda* Willd) foram submetidas a um pré-tratamento para a diminuição da dureza das amostras, visto a composição do tecido de sustentação vegetal como esclerênquima e colênquima. O pré-tratamento consistiu na permanência das amostras em estufa de secagem (40 °C) pelo período de 24 horas, para que posteriormente fossem trituradas pelo equipamento Thermomix TM5 (Vorwerk LLC, EUA) (Figura 6). As amostras foram trituradas até obtenção de um pó fino.



Figura 6 – Aparelho Themomix utilizado para triturar amostras.

4.2.2 Digestão das amostras de plantas *in natura*

A partir do pré-tratamento (trituração das amostras), foram pesados uma quantidade de 0,25 g das amostras *in natura* de cada planta medicinal (*Cordia salicifolia*, *Echites peltata* Lockhart, *Chiococca Alba* e raízes da *Brudemeyera floribunda* Willd), e em seguida adicionou-se separadamente em cada uma delas uma quantidade de 3,0 ml de HNO₃ (65% Merck), 2,0 mL de H₂O₂ (35% Merck) e 1,0 ml de água ultrapura (18 MΩ cm, Milli-Q, Millipore, Bedford, MA, EUA). Todas as amostras

foram acondicionadas em tubo de digestão Dap-60 e então conduzidas para o microondas (Speedwave four, Berghof, Eningen, BW, Alemanha) de acordo com os parâmetros de funcionamento descritos na Tabela 1 (TSCHINKEL et al., 2019). Depois de transcorrido o processo de digestão, as amostras foram transferidas individualmente para balões volumétricos e complementadas com água ultrapura até atingirem um volume final de 30 ml. Um procedimento de digestão semelhante foi realizado para o material de amostras certificadas, oligoelementos em Agulhas de Pinheiro (SRM 1575a) e certificado pelo Instituto Nacional de Padrões e Tecnologia - NIST.

Tabela 1 - Programa operacional de digestão por microondas.

Estágios	Potência (%)*	Temperatura (°C)	Tempo (min)	Pressão (Bar)
1	90	160	5	35
2	90	190	10	35
3	0	50	10	0

*100% percentual correspondente para 1450 W.

4.2.3 Digestão das amostras de chás das plantas

Com exceção da planta medicinal *Bredemeyera floribunda*, o procedimento adotado para digestão das amostras de chá das plantas foi realizado em duas etapas, (I) preparação do chá a partir das amostras do pré-tratamento e (II) digestão do chá em sistema de microondas.

No preparo do chá das espécies *Cordia salicifolia*, *Echites peltata* e *Chiococca alba*, considerou-se três procedimentos de preparo: 1) uma colher de sopa para 1 litro de água, 2) duas colheres de sopa para 1 litro de água (de acordo com as recomendações de preparo do fabricante) e 3) quatro colheres de sopa para 1 litro de água. A mistura da amostra com água ultrapura foi submetida à fervura até 100 °C, temperatura de ebulição da água, em seguida o chá foi acondicionado em balão de vidro para resfriamento até 50 °C e uma alíquota de 8 ml foi utilizada para o processo de digestão.

No sistema de digestão fechado por microondas (Figura 7), foram utilizados 8 mL do chá, 240 µL de HNO₃, 120 µL de H₂O₂ e 1640 µL de água ultrapura, totalizando 10 mL e seguindo os procedimentos operacionais do equipamento de digestão por microondas (Speedwave), como descrito no artigo 2 em anexo.



Figura 7 – Equipamento de digestão por microondas Speedwave.

Todos os materiais (vidrarias de laboratório e tubos de Teflon DAP-60 do microondas) utilizados nos procedimentos analíticos e laboratoriais foram previamente desmineralizados em ácido nítrico 10 (v/v) por período mínimo de 12 horas e lavados abundantemente em água ultrapura.

4.3 PADRONIZAÇÃO DE CALIBRAÇÃO DO ICP-OES

Após a etapa de digestão das plantas *in natura* e chás em diferentes concentrações, os minerais foram quantificados, em triplicata, utilizando o equipamento de Espectrometria de Emissão Óptica de Plasma Acoplado Indutivamente (ICP-OES, Thermo Scientific, modelo 6000 Duo), utilizando o modo de visão axial e sob as seguintes condições de operações descritos na Tabela 2.

Tabela 2 – Condições operacionais para análise de ICP-OES.

Parâmetros		Configuração
Potência RF (W)		1.250
Fluxo de amostra (L min ⁻¹)		0,45
Replicas		3
Taxa de fluxo de plasma (L min ⁻¹)		12
Tempo de integração (s)		15
Tempo de estabilização (s)		20
Pressão de nebulização (psi)		20
Modo de Visão		Axial
Analitos / Comprimento de onda	Al (396,100 nm)	Ca (422,673 nm)

Co (228,616 nm)	Cr (267,716 nm)
Cu (324,754 nm)	Fe (259,940 nm)
K (766,490 nm)	Mg (279,553 nm)
Mn (257,610 nm)	Na (588,995 nm)
Ni (221,647 nm)	P (214,914 nm)
Se (196,09 nm)	Zn (213,856 nm)

Os limites de detecção (LODs) foram calculados de acordo com IUPAC como 3 vezes o desvio padrão do sinal em branco (SB) dividido pela inclinação da curva de calibração (m): $LOD = 3 * SB/m$ [2]. O limite de quantificação (LOQs) foram calculados da mesma forma, onde $LOQ = 10 * SB/m$. O coeficiente de correlação (R^2) obtido das curvas de calibração alcançou valores de 0,999 para todos os analitos (Tabela 3).

Tabela 3 - Parâmetros analíticos do método ICP OES: Limite de detecção (LODs), limite de quantificação (LOQs) e coeficiente de correlação (R^2).

Elementos	LOD (mgL ⁻¹)	LOQ (mg L ⁻¹)	R^2
Al	0,020	0,006	0,9998
Ca	0,010	0,050	0,9990
Co	0,002	0,008	0,9998
Cr	0,010	0,040	0,9998
Cu	0,002	0,005	0,9998
Fe	0,002	0,006	0,9998
K	0,002	0,006	0,9999
Mg	0,009	0,030	0,9990
Mn	0,002	0,005	0,9999
Na	0,040	0,100	0,9999
Ni	0,002	0,007	0,9999
P	0,020	0,060	0,9997
Se	0,001	0,003	0,9993
Zn	0,001	0,003	0,9990
Cd	0,2	0,7	0,9998
Pb	2,2	7,4	0,9998

A veracidade dos dados obtidos pelo método proposto, utilizando o Material de Referência - SRM 1575a (Pine Needles) é apresentada na Tabela 4. De acordo com o teste t, não houve diferença estatística entre os valores dos conteúdos quantificados por ICP-OES e estipulados pelo material de referência. O uso de materiais de referência certificados é um pilar importante para a avaliação da qualidade de quaisquer dados analíticos adquiridos.

Tabela 4 - Comparação dos resultados obtidos pelo ICP-OES com os valores do Material Certificado de Referência (SRM).

Elementos	ICP OES	SRM 1575 ^a	t-test*
Al	550,16 ± 30,00	580,00 ± 30,00	1,4334
Ca	2090,80 ± 290,69	2500,0 ± 100,0	2,3054
Co	0,230 ± 0,006	0,230 ± 0,004	0,1227
Cd	0,054 ± 0,014	0,061 ± 0,002	0,8040
Cr	0,440 ± 0,130	0,3 – 0,5 **	
Cu	2,89 ± 0,31	2,8 ± 0,2	0,4517
Fe	42,17 ± 2,90	46,0 ± 2,0	1,8839
K	3530,48 ± 364,76	4170,0 ± 70,0	2,9822
Mg	872,90 ± 15,41	1060,0 ± 160,0	2,0160
Mn	422,62 ± 50,0	488,0 ± 12,0	2,7764
Na	64,63 ± 4,47	63,0 ± 1,0	0,6161
Ni	1,07 ± 0,27	1,47 ± 0,10	2,3798
P	1018,06 ± 2,04	1070,0 ± 80,0	1,1241
Zn	36,0 ± 0,14	38,0 ± 2,0	1,7505

*Crítico t = 4,3026. ** Valores da informação da fração de Massa (base seca) SRM 1575^a. Concentração expressa em mg/Kg ± desvio padrão, n = 3

Nas análises foram realizadas avaliação da adição/recuperação utilizando *spikes* (adições padrões certificados) do chá 2 colheres de sopa para 1 litros de água (orientação do fabricante nas recomendações de preparo) onde foi acrescentado 0,5 ppm de amostra padrão e 0,1 ppm de amostra padrão. O preparo de 0,5 ppm foi de 8 mL do chá para 50 mL de amostra padrão a 100 ppm de multielementos.

4.4 Estudo comparativo

O potencial acumulativo de macros e microelementos nas plantas foram baseados nas quantificações das amostras secas (µg/g), obtidos através da análise de ICP OES e comparadas com o limite de concentração oral obtida a partir da concentração permitida de impurezas elementares em substâncias e excipientes de medicamentos de acordo com a Convenção de Farmacopeia dos Estados Unidos (USP) (BRIGELIUS-FLOHÉ, 2018). Além disso, os valores de metais detectados nos processos de decocção das plantas (µg/L) foram comparados e avaliados com as Exposições Diárias Oraís Permitidas (EDPs), segundo USP, que considera as exposições diárias orais permitidas com base nas quantidades de impurezas elementares nos medicamentos. Tais impurezas incluem catalisadores e contaminantes ambientais

que podem estar presentes em substâncias, excipientes ou medicamentos (BRIGELIUS-FLOHÉ, 2018).

Avaliação da estimativa de riscos à saúde humana

A partir da quantificação de cádmio (Cd), cobalto (Co), cromo (Cr), cobre (Cu), ferro (Fe), sódio (Na), chumbo (Pb) e zinco (Zn), é possível realizar uma estimativa da avaliação de riscos a saúde humana.

Diante do exposto, a fim de estimar o risco à saúde humana associado a ingestão de plantas *in natura* e chás que acumulam metais pesados, foram utilizados diferentes proporções para a realização dos chás (uma colher de sopa = 10,7 gramas de cada amostra; duas colheres de sopa = 21,4 gramas de cada amostra; quatro colheres de sopa = 42,8 gramas de cada amostra). A partir dessa análise, a Ingestão Crônica Diária (CDI) foi estimada com base no cálculo realizado conforme explícito a Equação 1 abaixo (USEPA, 2000):

$$CDI = \frac{CP \times IR \times EF \times ED}{Bw \times AT} \quad (1)$$

Onde, CDI é a ingestão diária crônica (mg/kg/dia) em que os consumidores podem estar expostos; CP é a concentração de um elemento químico quantificado na planta (mg/L) através do ICP OES; IR é a taxa de ingestão (L/dia) para adultos e crianças; EF é a frequência de exposição (dias/ano), no caso do nosso estudo, consideramos 90 dias/ano; ED é a duração da exposição em anos, que no presente estudo foi adotado 30 anos para adultos e 10 anos para as crianças; Bw é o peso corporal (kg), no qual consideramos 70 kg para adultos e 25 kg para crianças; AT é o tempo médio para os elementos não-cancerígenos (período durante o qual a exposição é calculada em média de dias); no presente estudo, AT = ED x 90 dias = 2700 dias para adulto e AT: 900 para Crianças.

O cálculo de 90 dias para 30 anos (adulto) e 10 anos (criança) foi uma média calculada para experimentação de contato durante a vida, utilizado como base o artigo “Toxicity studies of *Cordia salicifolia* extract”, que realizou um estudo de toxicidade aguda. Já neste presente trabalho extrapolamos para uso crônico, baseando em adultos 70 kg, uso de 30 anos, e crianças 25 kg, uso de de 10 anos (CAPARROZ-ASSEF et al., 2005; WHO, 1995; WHO, 2005).

Na relação de idade para crianças, observamos que a infância é o período que vai desde o nascimento até aproximadamente o décimo-segundo ano de vida de uma pessoa (WHO, 1995). Retiramos os 2 primeiros anos pois há no mundo um programa de estímulo ao aleitamento materno em livre demanda até os 2 anos de vida (BRASIL, 2019). Sendo orientado e estimulado em conjunto com o programa 1000 dias de vida da criança, sendo eles 270 dias de gestação mais 365 do primeiro ano de vida e 365 do segundo ano. Eis que chegamos a 1000, soma que simboliza a principal janela de oportunidades para uma infância cheia de vigor, com impactos que se estendem por décadas. Este programa da Organização das Nações Unidas para a promoção da saúde das gestantes, do aleitamento materno e de uma alimentação equilibrada desde o início da vida (ONU, 2020; <https://nacoesunidas.org/>).

Quociente de Risco (HQ)

O risco a saúde humana devido a ingestão de plantas medicinais contaminadas devido a presença de metais pesados foi caracterizado pela estimativa do Quociente de Risco (*Hazard quotient* - HQ), conforme a Equação 2 abaixo. HQ é uma razão entre a Ingestão Diária Crônica (CDI) e a Dose de Referência (RfD) que se fundamenta através do consumo de plantas medicinais cultivadas em solos contaminados.

Se o valor de $HQ > 1$, infere-se que a população está exposta a riscos, enquanto se $HQ < 1$ representa um nível aceitável (a população não está exposta a riscos ao consumir o chá). A variável *RfD* é a dose de referência oral crônica para os metais (mg/kg de peso corporal por dia) (ARTWELL; FRANCE; FLORENCE, 2017), que não causa um efeito deletério ao longo da vida.

$$HQ = \frac{CDI}{R_f D} \quad (2)$$

Coeficiente de Risco (HI)

O Coeficiente de Risco (*HI*) é a soma dos quocientes de riscos (*HQ*) de cada elemento quantificado em cada planta medicinal, conforme exemplificado na Equação 3. Esse cálculo tem como objetivo determinar se os minerais quantificados nas plantas *in natura* e chás podem causar problemas à saúde as pessoas que os consomem diariamente e a longo prazo. O *HI* foi desenvolvido pela Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (USEPA) em 1989, o qual pressupõem a magnitude dos

efeitos adversos proporcionais à soma das exposições de vários elementos a partir dos quocientes de riscos.

$$HI = \sum(HQ) = HQ_{Cd} + HQ_{Co} + HQ_{Cr} + HQ_{Cu} + HQ_{Fe} + HQ_{Na} + HQ_{Pb} + HQ_{Zn} \quad (3)$$

Se $\sum(HQ) < 1$, supõe-se que é improvável que ocorram riscos crônicos nos indivíduos a partir da ingestão do chá desta planta.

Comparação utilizando RDA/AI e UL

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou em 2005 a Resolução da Diretoria Colegiada 269, onde determina a Ingestão Diária Recomendada (IDR) de minerais, que define as quantidades recomendadas para atender as necessidades diárias de pessoas saudáveis, bem como o limite de ingestão. Esses valores são baseados na Recommended Dietary Allowances (RDA) e Tolerable Upper Intake Level (UL) de 1989 (ANVISA, 2005).

Será considerado as RDA/AI e UL para homens, mulheres com idades entre 19 e 50 anos, mais lactantes. Estas informações demonstrarão se as plantas são ricas ou excelentes fontes de macro e microelementos, através da técnica de espectroscopia ICP OES.

Análise estatística

Os resultados obtidos foram usando o software Origin 9.0 (OriginLab Corporation, Northampton, MA, USA.). As concentrações foram expressas como média $\pm$ desvio padrão, valores mínimos e máximos. A análise unidirecional da variância (ANOVA) foi utilizada para testar diferenças nos níveis de elementos nas plantas secas. A associação entre elementos foi examinada utilizando-se o coeficiente de correlação de Pearson. Correlações significativas foram declaradas fracas ($r < 0,3$), moderadas (r de 0,3 a 0,7) ou mais fortes ($r > 0,7$). Os resultados foram considerados significativos em $p \leq 0,05$.

5 RESULTADO E DISCUSSÃO

Os resultados apresentados nesta seção estão organizados na seguinte ordem: 5.1 *Bredemeyra Floribunda*, no qual aborda a quantificação de macro e microelementos e a forma do preparo do tônico. 5.2. Estudo comparativo dos macros e microelementos com as RDA/AI, UL e OMS. 5.3 Estudo comparativo dos resultados da *Cordia salicifolia*, *Chiococca alba* e *Echites peltata* in natura e chás.

5.1 *Bredemeyera floribunda* Willd

Os dados apresentados na Tabela 5 incluem resultados sobre o conteúdo elementar em raízes de *Bredemeyera floribunda* Willd (Polygalaceae) detectadas por Espectrômetro de Emissão Atômica Óptica com Plasma Indutivamente Acoplado (ICP-OES) no qual são apresentados em mg/kg de acordo com a padronização internacional. As concentrações de macroelementos e microelementos nas raízes diminuem na ordem: Ca > K > P > Se > Fe > Mg > Al > Na > Mn > Cu > Zn > Cr > Ni > Co. Maiores detalhes sobre a obtenção dos dados estão na metodologia e Anexo 1 (Publicação 1 - Data on ICP OES and emulsion stability of *Bredemeyera floribunda* root extrat: Medicinal plant used by the Brazilian rural population to treat snakebites).

Tabela 5 - Dados analíticos do conteúdo elementar presente nas raízes de *B. floribunda* quantificados utilizando ICP-OES (em unidades de mg/Kg $\pm$ desvio padrão de triplicata).

Elementos	<i>B. floribunda</i> (mg/Kg)
Ca	2.843,9 $\pm$ 92,1
K	551,5 $\pm$ 16,8
P	546,6 $\pm$ 11,5
Se	458,9 $\pm$ 15,8
Fe	387,1 $\pm$ 9,5
Mg	318,4 $\pm$ 9,2
Al	238,3 $\pm$ 7,8
Na	177,7 $\pm$ 6,4
Mn	20,8 $\pm$ 0,5
Cu	18,8 $\pm$ 1,9
Zn	8,1 $\pm$ 0,2
Cr	2,7 $\pm$ 0,0
Ni	0,8 $\pm$ 0,0
Co	< LOD

<LOD – As concentrações do analito estão abaixo do limite de detecção.

Seleção de vendedores de ervas e coleta de dados

Como citamos na nossa revisão bibliográfica não existem estudos sobre o perfil das pessoas que utilizam a *Bredemeyera floribunda*, assim como o modo de preparado deste fortificante ou feito a partir da raiz. Assim, a Tabela 6 mostra os dados coletados sobre os vendedores de ervas entrevistados, em que um dos entrevistados possui uma pequena fazenda e cultiva suas próprias plantas medicinais, atua como distribuidor local de ervas medicinais para outros vendedores e farmácias homeopáticas. (Anexo II: artigo submetido: *Bredemeyera floribunda* Willd elemental content and comparison with nutritional recommendation for adults: Medicinal plant used by the Brazilian rural population to treat fatigue and exhaustion).

Tabela 6 - Dados sobre vendedores de ervas tradicionais entrevistados.

Categoria	Masculino	Feminino
Religião	Cristianismo	Cristianismo
Educação formal	Ensino médio	Ensino médio
Idade (anos)	45	40
Prática em anos	20	22
Origem do conhecimento sobre o uso da planta <i>B. floribunda</i>	Família, indígenas e amigos	Conhecimento adquirido de pais e avôs.
Onde são retiradas as amostras da planta de <i>B. floribunda</i> ?	As plantas são coletadas em áreas rurais próximas a Campo Grande	As plantas são coletadas em áreas rurais próximas a Campo Grande. Possui uma propriedade rural que cultiva várias espécies de plantas medicinais, incluindo <i>B. floribunda</i> .

A Tabela 7 mostra as informações dispostas de acordo com os relatos sobre a parte da planta utilizada no tratamento, tipo de doenças ou se é utilizada como alimento, modo de preparação, via comum de administração e dosagem. De acordo com os vendedores de ervas, a localização da planta na produção primária de culturas e gado deve ser evitada, é aconselhável procurar a planta em cerrados e o clima não é um fator a considerar na coleta de raízes.

O que os vendedores de ervas na medicina popular chamam de "fortificante" é misturar a raiz ou a casca da planta com água e segundo os vendedores, a raiz da planta

pode ser usada para tratar hipertensão, cansaço e exaustão. No processo de infusão, recomenda-se o uso de 30 a 50 gramas de raiz ou casca para cada 500 ml de água fervente na preparação do chá. Por outro lado, as raízes podem ser utilizadas em alimentos considerados fortificantes, o método de preparação é realizado da seguinte forma: uma quantidade de 15 a 30 gramas de raiz raspada ou triturada, quando misturada com 500 ml de água, deve ser bem homogeneizadas até que se torne uma pasta lisa/cremosa. Em nosso laboratório, preparou-se a pasta cremosa usando 7 gramas de raiz raspada com 120 mL de água (Figura 8). Segundo os vendedores de ervas, a raiz da planta "fortificante" quando usada como alimento em pasta cremosa pode ser consumida por mulheres lactantes, adultos e crianças. Não há limite superior para a ingestão diária estabelecida por idade, sexo e peso. No entanto, de acordo com estudos em animais, em doses mais altas, o extrato das raízes secas de *Bredemeyera floribunda* Willd leva a bradicardia e óbito (BEVEVINO et al., 1994).

Tabela 7 - Informações sobre *Bredemeyera floribunda* organizadas de acordo com a parte da planta, doenças, partes da planta usadas como alimento, métodos de preparação, via de administração e dosagem.

Partes das plantas	Doença	Usado como alimento	Método de preparação	Via de administração	Dosagem **
Folha	Não	Não	Não	Não	Não
Casca/raiz	Hipertensão, fadiga e exaustão	Não	Infusão*	Oral	Não há dose diária máxima por peso ou idade.
Raiz	Fadiga e exaustão	Sim	Espuma cremosa**	Oral	Não há dose diária máxima: o objetivo é comer até que você esteja satisfeito.

*^o) Infusão: 30-50 gramas para 500 mL de água; **^o) Espuma cremosa: 15-30 gramas para 500 mL de água. **Pesquisa realizada por entrevista.

Na Figura 8, existem processos de saponificação de *Bredemeyera floribunda* na água, de fato, de acordo com resultados publicados (TSCHINKEL et al., 2019), os dados do extrato das raízes de *Bredemeyera floribunda* apresentaram um potencial emulsificante e podem ser inseridos como ingrediente natural para tornar os produtos mais saudáveis.



Figura 8 - Pasta cremosa obtida com 7 gramas de casca raspada mais 120 mL de água.

(Foto: Paula F. S. Tschinkel and Valter A. do Nascimento).

5.2 Estudo comparativo da espécie *Bredemeyera floribunda*

Na Tabela 8, os valores das concentrações de minerais determinadas nas raízes de *Bredemeyera floribunda* são apresentadas em mg/30 g de raiz usada no método de preparação de espuma lisa/cremosa (Tabela 7). Além disso, a Tabela 8 mostra os valores de ingestão diária estipulados pela RDA/AI e o cálculo da porcentagem de cada elemento em relação à RDA/AI, bem como o limite máximo de tolerância (UL). A concentração de macroelementos e microelementos nas raízes diminui na ordem: Ca > K > P > Na e Fe > Mg > Si > Mn > Zn > Cu. A discussão de cada elemento é apresentada na discussão como segue a sequência da Tabela 8.

Potássio (K): Na Tabela 8, o teor de K observado nas raízes de *B. floribunda* ($16,50 \pm 0,50$ mg/30 g) corresponde a $0,48 \pm 0,014\%$ da AI para homens (3.400 mg/dia) e $0,63 \pm 0,019\%$ para as mulheres (2.600 mg/dia) e $0,59 \pm 0,018\%$ da AI para as mulheres lactantes. Após comparação da concentração de K nas raízes de *B. floribunda* com as propostas pela AI, pode-se concluir que *B. floribunda* apresenta baixo teor de K para homens, mulheres e mulheres em lactação com idades entre 19 e 50 anos.

O limite da OMS para o potássio em plantas medicinais ainda não foi estabelecido (WHO, 1996b). Além disso, não existem limites estabelecidos para os níveis toleráveis de consumo superior (UL). Até a data, não há relatos de toxicidade do potássio pelo consumo de alimentos. Por outro lado, sintomas gastrointestinais foram observados em indivíduos saudáveis devido à ingestão de potássio em suplementos (NEWBERRY et al., 2018). Segundo o FDA, dietas contendo alimentos que são uma

boa fonte de potássio e com baixo teor de sódio podem reduzir o risco de pressão alta (US, 2016).

Magnésio (Mg): De acordo com os dados da Tabela 8, o teor de Mg na raiz de *B. floribunda* foi de $9,55 \pm 0,277$ mg/30 g, o que corresponde a $2,27 \pm 0,065\%$ da RDA para homens (420 mg/dia), $2,98 \pm 0,008\%$ da RDA para mulheres (320 mg/dia) e $3,08 \pm 0,08 - 2,98 \pm 0,008\%$ da RDA para mulheres lactantes (310 - 320 mg/dia). A partir dessa comparação da concentração de Mg nas raízes de *B. floribunda* com as propostas pela RDA, pode-se concluir que *B. floribunda* apresenta baixo teor de Mg para homens, mulheres e mulheres em lactação com idades entre 19 e 50 anos.

O limite estabelecido pela OMS para o Mg em plantas medicinais ainda não foi estabelecido (WHO, 1996). Para todos os grupos apresentados na Tabela 8, os valores de Mg foram inferiores aos valores de UL para a ingestão de Mg para homens, mulheres e mulheres em lactação (350 mg/dia). Portanto, o consumo de uma porção de raízes não confere risco para efeitos adversos. De acordo com o Escritório de Suplementos Dietéticos (ODS) dos Institutos Nacionais de Saúde (NIH) (ODS, 2019), a ingestão de alimentos com alta concentração de magnésio não representa um risco à saúde de indivíduos saudáveis porque os rins eliminam as quantidades excessivas do elemento na urina (MUSSO, 2009).

Cálcio (Ca): Na Tabela 8, a concentração de cálcio nas raízes de *B. floribunda* foi de $85,32 \pm 2,76$ mg/30 g, o que corresponde a $8,53 \pm 0,276\%$ de RDA para homens, mulheres e mulheres em lactação com idade entre 19 e 50 anos (1.000 mg/dia). O valor da concentração de Ca nas raízes de *B. floribunda* em comparação com as propostas pela RDA mostrou que esta planta possui concentração de Ca necessária para a nutrição de homens, mulheres e mulheres lactantes com idades entre 19 e 50 anos.

Para plantas medicinais, os limites da OMS ainda não foram estabelecidos para Ca. Entretanto, o limite permitido pela UL para homens, mulheres e mulheres lactantes é de 2.500 mg/dia. Após comparação, a concentração de Ca nas raízes de *B. floribunda* com as propostas pela UL, verificou-se que a planta apresenta o Ca abaixo deste limite. A ingestão diária e prolongada de alimentos ou suplementos que contenham grandes quantidades de cálcio pode causar danos à saúde. Segundo estudos, pessoas que consomem grandes quantidades de cálcio podem aumentar o risco de câncer de próstata e outras doenças (RAHMATI et al., 2018). Embora exista um dilema na suplementação

de cálcio, esse elemento desempenha um papel essencial na saúde humana (LI et al., 2018).

Tabela 8 - Macroelementos e microelementos quantificados nas raízes de *B. floribunda* comparados com RDA/AI e UL (mg / dia) estabelecidos para homens, mulheres e lactantes com idades de 19-50 anos.

<i>Bredemeyera floribunda</i> (mg/30 g)	Homens 19-50 anos		Mulheres 19-50 anos		Lactantes 19-50 anos	
	RDA/AI (mg/dia)	UL (mg/dia)	RDA/AI (mg/dia)	UL (mg/dia)	RDA/AI (mg/dia)	UL (mg/dia)
K	3.400*	ND	2.600*	ND	2.800*	ND
16,50 ± 0,504	(0,48 ± 0,014 %)		(0,63 ± 0,02%)		(0,59 ± 0,02%)	
Mg	420	350	320	350	310	350
9,55 ± 0,28	(2,27 ± 0,06%)		(2,98 ± 0,01%)		(3,08 ± 0,08%)	
Ca	1.000	2.500	1.000	2.500	1.000	2.500
85,32 ± 2,76	(8,53 ± 0,28%)		(8,53 ± 0,28%)		(8,53 ± 0,28%)	
P	700	4.000	700	4.000	700	4.000
16,40 ± 0,34	(2,34 ± 0,05%)		(2,34 ± 0,05%)		(2,34 ± 0,05%)	
Ni	ND	1,0	ND	1,0	ND	1,0
0,02 ± 0,01						
Al	ND	ND	ND	ND	ND	ND
7,15 ± 0,23						
Cr	0,035*	ND	0,025*	ND	0,045*	ND
0,08 ± 0,00	(231,42 ± 3,42%)		(324,00 ± 4,80%)		(180,00 ± 2,66%)	
Cu	0,9	10	0,9	10	1,3	10
0,56 ± 0,05	(62,63 ± 6,11%)		(62,63 ± 6,11%)		(43,36 ± 4,23%)	
Fe	8	45	18	45	9	45
11,77 ± 0,28	(145,15 ± 3,56%)		(64,51 ± 1,58%)		(129,00 ± 3,16%)	
Mn	2,3*	11	1,8*	11	2,6*	11
0,62 ± 0,01	(23,13 ± 0,65%)		(34,66 ± 0,83%)		(24,0 ± 0,57%)	
Na	1.500	2.300*	1.500	2.300*	1.500	2.300*
5,33 ± 0,19	(0,35 ± 0,01%)		(0,35 ± 0,01%)		(0,35 ± 0,01%)	
Se (mcg)	0,055	0,4	0,055	04	0,070	0,4
13,77 ± 0,47	(25.030,90 ± 863,63%)		(25.030,90 ± 863,6%)		(>25.030,90%)	
Zn	11	40	8	40	12	40
0,25 ± 0,00	(2,21 ± 0,04%)		(3,048 ± 0,06%)		(2,03 ± 0,04%)	

Fósforo (P): A concentração de fósforo na planta *B. floribunda* foi de $16,40 \pm 0,345$ mg/30 g, o que corresponde a $2,34 \pm 0,049\%$ da RDA (700 mg/dia) para homens, mulheres e mulheres em lactação com idade entre 19 e 50 anos. Considerando a RDA (Tabelas 8) para fósforo, a *B. floribunda* apresenta baixo conteúdo do elemento para homens, mulheres e mulheres lactantes. A concentração de P na raiz de *B. floribunda* é inferior ao limite da UL (4.000 mg/dia). Portanto, essa concentração nas raízes de *B. floribunda* não representa risco com efeitos adversos à saúde de homens, mulheres e lactantes. O fósforo é um nutriente essencial para os organismos vivos, parte essencial do ácido ribonucleico (RNA), responsável na síntese de proteínas envolvendo RNAm, RNAr e RNAt (RAVEN, 2013). No entanto, é sugerido que pessoas doentes ajustem sua ingestão de fósforo (GONZÁLES-PARRA et al., 2012).

Níquel (Ni): Para o níquel não existem valores estabelecidos pela RDA e AI para adultos e/ou lactantes (Tabela 8). Entretanto, o teor de níquel na raiz de *B. floribunda* ($0,024 \pm 0,0006$ mg/30 g) é menor que os limites permitidos de Ni para plantas (10 mg/kg) segundo a OMS (WHO, 1996), é também menor que o limite superior tolerável para ingestão (1,0 mg/dia) para homens, mulheres e mulheres que amamentam.

Os alimentos são uma importante fonte de exposição para a maioria das pessoas, a Agência de Proteção Ambiental (EPA) estima que um adulto consome em média 170 µg de níquel por dia (ATSDR, 2005). Após comparação do conteúdo da planta medicinal estudada com os limites propostos pela EPA, verifica-se que a *B. floribunda* acumula Ni acima desse limite. Observa-se que a raiz de *B. floribunda* possui níquel abaixo do valor estabelecido pela UL, mas o valor acima do conteúdo do consumo estimado pela EPA, os efeitos da exposição a qualquer substância perigosa dependem da dose e duração.

Alumínio (Al): O conteúdo de Al nas raízes de *B. floribunda* foi de $7,15 \pm 0,244$ mg/30 g (Tabela 8), no entanto, não existem limites diários de ingestão estabelecidos pela RDA, AI e UL para homens, mulheres e mulheres em lactação. Por outro lado, os valores do conteúdo da raiz de *B. floribunda* estão próximos do valor da ingestão oral para humanos, estipulado por alguns países, que variam de 2,5 a 13 mg/dia (WHO, 1997). Para plantas medicinais, o limite da OMS ainda não foi estabelecido para Al.

A ingestão de alimentos com alumínio é baixa em comparação com a quantidade de alumínio consumida ao tomar medicamentos contendo o elemento (LIONE, 1985). A ingestão diária de alumínio foi estimada com base no modelo de exposição alimentar da FDA. Assim, as estimativas de ingestão de alumínio variaram de 8 a 9 mg/dia para homens e 7 mg/dia para mulheres (PENNINGTON; SCHOEN, 1995). Após comparar os níveis de Al nas raízes de *B. floribunda* com os propostos pelo FDA, verificou-se que esta planta acumula alumínio próximo a esse valor, até certo ponto, exceder esses valores da FDA a longo prazo não significa que há um sério risco à saúde. Portanto, o consumo de uma porção da raiz da *B. floribunda* não confere risco de efeitos adversos para homens, mulheres e mulheres em lactação com idade entre 19 e 50 anos.

Cromo (Cr): O conteúdo de Cr quantificado na raiz de *B. floribunda* foi de $0,08 \pm 0,0012$ mg/30 g (Tabela 8), o que corresponde a $231,42 \pm 3,42\%$ da AI para homens ($0,035$ mg/dia), $324,0 \pm 4,80\%$ da AI para mulheres ($0,025$ mg/dia) e $180,0 \pm 2,66\%$ da AI para mulheres lactantes com idade entre 19 a 50 anos ($0,045$ mg/dia). Após a comparação da concentração de Cr nas raízes de *B. floribunda* com os valores propostos pela AI, constata-se que as raízes desta planta são uma excelente fonte de Cr para homens, mulheres e mulheres lactantes com idade entre 19 e 50 anos.

O limite de Cr ainda não foi estabelecido pela UL para essas populações em estudo. Por outro lado, a concentração de Cr na *B. floribunda* é baixa quando comparada com o valor estabelecido pela OMS para plantas medicinais ($1,3$ mg/dia) (WHO, 1996). De acordo com estudos realizados na Grécia sobre a concentração de metais pesados e oligoelementos em solos, águas e vegetais, esses fatores não denotam riscos à saúde (NOLI; TSAMOS, 2016).

Há pouca evidência clínica e científica de que o cromo III seja tóxico para os seres humanos devido à ingestão de alimentos ou suplementos. Embora não exista um nível seguro de ingestão elevada de Cr (UL), o Conselho de Alimentos e Nutrição reconheceu um potencial para efeitos adversos a partir de altas doses suplementar de Cr trivalente, recomendando-se cautela na utilização (FNB, 2001).

Cobre (Cu): O conteúdo de cobre na Tabela 8 foi de $0,56 \pm 0,005$ mg/30 g para as raízes de *B. floribunda*, correspondendo a $63,63 \pm 6,11\%$ da RDA para homens e mulheres ($0,9$ mg/dia) e $43,36 \pm 4,23\%$ para mulheres em lactação ($1,3$ mg/dia), o que caracteriza a raiz da planta como uma excelente fonte desse elemento para o grupo do estágio de vida considerado neste estudo.

Na Tabela 8, o conteúdo de Cu na raiz da *B. floribunda* está abaixo dos valores estipulados pela UL para este grupo de 19 a 50 anos (10 mg/dia). Portanto, o consumo de uma porção (30 g) de raízes desta planta não representa um risco de efeitos adversos à saúde.

O limite da OMS ainda não foi estabelecido para o Cu em plantas medicinais (WHO, 1996). No entanto, em alguns países como China e Cingapura, o limite em plantas medicinais foi de 20 e 150 mg/kg, respectivamente (WHO, 2005). Os valores obtidos em nosso estudo, quando apresentados em unidades de mg/kg ($18,79 \pm 1,86$ mg/kg), estão dentro dos valores estipulados por esses dois países.

O cobre é um mineral necessário para a produção de energia e para os sistemas neurológicos e imunológicos. É uma das principais contribuições na manutenção do tecido conjuntivo, transporte e metabolismo de cobre, além de atividade antioxidante no organismo (INGLE et al., 2018). A deficiência de cobre leva a citopenias, particularmente em anemia e neutropenia (CATHCART; SOFRONESCU, 2017; MATAK et al., 2013).

Ferro (Fe): O teor de Fe nas amostras analisadas foi de $11,612 \pm 0,285$ mg/30 g, o que corresponde a $145,15 \pm 3,56\%$ da RDA para homens (8 mg/dia), $64,51 \pm 1,58\%$ para mulheres (18 mg/dia) e $129,0 \pm 3,16\%$ para mulheres em lactação (9 mg/dia). Assim, as raízes de *B. floribunda* com valores superiores a 100% de RDA ou mais são consideradas excelentes fontes de ferro para homens, mulheres e mulheres lactantes com idades entre 19 e 50 anos.

O nível máximo admissível de ingestão (UL) de ferro para homens, mulheres e lactantes é de 45 mg/dia. Portanto, o resultado da Tabela 8 para o Fe está abaixo dos valores da UL para os grupos desse estudo. O consumo de uma porção de Fe na raiz de *B. floribunda* não confere risco de efeitos adversos à saúde. Não há dados sobre a limitação da concentração de ferro em plantas medicinais estabelecida pela OMS. Por outro lado, no Egito, o valor varia de 261 mg/Kg a 1.239 mg/Kg, sendo o limite estabelecido para o ferro em plantas medicinais (SHEDED; PULFORD; HAMED, 2006). O valor na Tabela 8 para o Fe em unidades mg/kg ($387,07 \pm 9,50$ mg/kg) está dentro dos valores estipulados pelo Egito. No entanto, não existem dados suficientes para definir um limite inferior prudente para ingestão tóxica de ferro.

O ferro é essencial para a formação de proteínas transportadoras de oxigênio e para as enzimas envolvidas na produção de energia. De fato, uma das funções biológicas mais importantes do ferro nos sistemas vivos é seu papel no metabolismo energético, devido à sua capacidade de doar e receber elétrons (HAAS; BROWNLIE, 2001).

Manganês (Mn): Nas raízes *B. floribunda*, a concentração de Mn foi de $0,624 \pm 0,015$ mg/30 g (Tabela 8). Essas concentrações correspondem a $27,13 \pm 0,652\%$ da AI para homens (2,3 mg/dia), $34,66 \pm 0,388\%$ da AI para mulheres (1,8 mg/dia) e $24,0 \pm 0,570\%$ da AI para mulheres em lactação (2,6 mg/dia). A partir da comparação dos valores da concentração da raiz *B. floribunda* com os propostos pela AI, conclui-se que esta planta é uma excelente fonte de Mn para homens, mulheres e mulheres em lactação com idade entre 19 e 50 anos.

O nível de ingestão superior tolerável (UL) em que nenhum risco de efeitos adversos à saúde em homens, mulheres e mulheres em lactação é de 11 mg/dia. Após a comparação da concentração de Mn na planta estudada com as propostas pela UL, verificou-se que a planta acumulou Mn abaixo desse limite. Além disso, para plantas medicinais, os limites da OMS ainda não foram estabelecidos para o Mn. No entanto, o limite permitido estabelecido pelo Egito (CODE, 2005) para plantas medicinais (446-338 mg/kg) é superior ao encontrado nas raízes de *B. floribunda* ($20,80 \pm 0,50$ mg/kg).

O manganês é essencial para a função imunológica, regulação da glicose no sangue, energia celular, reprodução, metabolismo da digestão de carboidratos, crescimento ósseo e ajuda nos mecanismos de defesa contra os radicais livres (FRAGA, 2005).

Sódio (Na): O teor de sódio observado na raiz de *B. floribunda* foi de $5,332 \pm 0,192$ mg/30 g (Tabela 8), o que corresponde a $0,355 \pm 0,012\%$ da AI para homens, mulheres e mulheres em lactação com idade entre 19 e 59 anos (1500 mg/dia). Após a comparação da concentração sódio nas raízes de *B. floribunda* com os valores propostos pela AI, averigou-se que a raiz desta planta possui baixa concentração de sódio para homens, mulheres e mulheres em lactação com idades entre 19 e 50 anos.

O nível de sódio na Tabela 8 ($5,332 \pm 0,192$ mg/30 g) está abaixo dos valores de UL para o consumo de sódio em homens, mulheres e mulheres em lactação (2.300 mg/dia). Portanto, uma porção de 30 g de raízes não representa risco como efeitos

adversos à saúde. Não há limite permitido de sódio em plantas medicinais estipuladas pela OMS. Porém, alimentos com baixas concentrações de sódio são nutricionalmente importantes, apesar de que a ingestão excessiva de sal na dieta é um grande risco à saúde em todo o mundo (CAMPBELL; JOHNSON; CAMPBELL, 2012).

Selênio (Se): Foi quantificado alta concentração de selênio na raiz de *B. floribunda* ($13,767 \pm 0,475$ mg/30 g), os resultados obtidos mostraram que a concentração de selênio encontrado na raiz da planta é superior a $25.030,90 \pm 863,63\%$ da RDA para o grupo de pessoas considerado em nosso estudo (0,055 mg/dia) e é superior ao limite UL (0,4 mg/dia). Não há limite de concentração de selênio em plantas medicinais no Brasil. No entanto, a manifestação de sintomas de toxicidade ocorrerá com a alta ingestão de selênio nos suplementos. De fato, segundo estudos, o selênio pode ter efeitos tóxicos em altas doses (MACFARQUHAR et al., 2010). Assim, a ingestão diária e contínua de plantas com elevado nível de selênio pode causar toxicidade em humanos.

Zinco (Zn): Na Tabela 8, o teor de Zn nas raízes de *B. floribunda* ($0,2439 \pm 0,048$ mg/30 g) corresponde a $2,21 \pm 0,043\%$ da RDA para homens (11 mg/dia), $3,048 \pm 0,060\%$ para mulheres (8 mg/dia) e $2,032 \pm 0,040\%$ da RDA para mulheres em lactação (12 mg/dia). Após comparação da concentração de Zn nas raízes de *B. floribunda* com as propostas pela RDA, pode-se concluir que a espécie apresenta baixo teor de Zn para homens, mulheres e mulheres lactantes. A ingestão recomendada de zinco difere, pois depende da quantidade que se é consumida numa dieta moderada ou de elevada biodisponibilidade (FNB, 2001). A toxicidade aguda do zinco devido à ingestão excessiva de alimentos é incomum.

Para plantas medicinais, os limites da OMS ainda não foram estabelecidos para o Zn, o limite permitido pelo UL para homens, mulheres e lactantes foi de 40 mg/dia. Após compararmos a concentração de Zn nas raízes de *B. floribunda* com os valores propostas pela UL, verificou-se que a *B. floribunda* possui o Zn baixo desse limite.

O zinco é um elemento traço essencial para a saúde humana, sua deficiência está associada a várias doenças degenerativas do sistema nervoso, o elemento desempenha papéis importantes como antioxidante no combate de estresse oxidativo (LEE, 2018).

5.3 Estudo comparativo dos resultados obtidos da *Cordia salicifolia*, *Chiococca alba* e *Echites peltata* in natura e chás.

Plantas in natura

A Tabela 9 apresenta os elementos quantificados nas plantas *Cordia salicifolia*, *Chiococca alba* e *Echites peltata*, a concentração dos metais nas folhas de *Cordia salicifolia* em $\mu\text{g/g}$ diminui na ordem de: $\text{Na} > \text{Fe} > \text{Zn} > \text{Cu} > \text{Pb} > \text{Cr} > \text{Co}$, enquanto na madeira da *Chiococca alba* decrescem na ordem: $\text{Fe} > \text{Zn} > \text{Na} > \text{Cu} > \text{Pb} > \text{Cr} > \text{Cd}$. Para os ramos da *Echites peltata* os elementos seguem a seguinte ordem decrescente: $\text{Fe} > \text{Na} > \text{Cu} > \text{Zn} > \text{Pb} > \text{Cr} > \text{Co}$.

Segundo a análise estatística ANOVA, a maior concentração de metais é encontrada nas folhas de *Cordia salicifolia* ($66,36 \pm 2,9$), posteriormente na madeira de *Chiococca alba* ($37,83 \pm 1,21$) e, por último, nos ramos de *Echites peltata* ($33,05 \pm 1,10$). De fato, existem diferenças entre as concentrações dos metais encontrados nas plantas.

Tabela 9 - Comparação de metais quantificados em plantas medicinais com os limites permitidos de impurezas metálicas estabelecidos pela USP ($\mu\text{g/g}$).

Metais	Planta in natura ($\mu\text{g/g} \pm \text{SD}$)			Concentração Oral - USP ($\mu\text{g/g}$)
	<i>Cordia salicifolia</i>	<i>Chiococca alba</i>	<i>Echites peltata</i>	
Cd	$0,7 \pm 0,1$	$0,3 \pm 0,06$	< LOD	5*
Co	< LOD	< LOD	$0,4 \pm 0,01$	5
Cr	$0,9 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,03$	1100
Cu	$9,5 \pm 0,8$	$13 \pm 1,1$	$7,3 \pm 1,0$	300
Fe	135 ± 10	$176 \pm 1,7$	$225 \pm 8,3$	-
Na	315 ± 16	$23 \pm 2,8$	$22 \pm 1,3$	-
Pb	$1,8 \pm 0,2$	$4,1 \pm 0,1$	$3,0 \pm 0,02$	0,5
Zn	$68 \pm 8,0$	$85 \pm 5,9$	$5,7 \pm 0,2$	-

< LOD - As concentrações de analito estavam abaixo dos limites de detecção

* Novos valores para o cádmio estabelecidos (GUIDELINE, 2018).

Por outro lado, os coeficientes de correlação de Pearson para Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Na, Pb e Zn nas amostras de plantas medicinais são apresentados na Tabela 10. A matriz de correlação mostra a força de correlação linear entre cada par de variáveis. Neste estudo, correlações moderadas e positivas foram determinadas entre Zn e Cd ($r =$

0,688), Pb e Cu ($r = 0,58871$), Pb e Fe ($r = 0,4772$), Zn e Na ($r = 0,3160$), Cu e Cd ($r = 0,3054$). Além disso, a análise de correlação mostrou uma correlação forte e positiva significativa entre Na - Cd ($r = 0,9055$), Fe - Co ($r = 0,8905$), Cu e Cr ($r = 0,8049$), Pb - Cr ($r = 0,9535$) e entre pares Zn - Cu ($r = 0,9007$) nas amostras. Existe uma correlação significativa, negativa e moderada entre Pb e Cd ($r = -0,5899$), Cr-Cd ($r = -0,3192$), Na e Co ($r = -0,5026$), Na e Cr ($r = -0,6912$), Fe e Cu ($r = -0,4295$), Cu e Co ($r = -0,7933$). Além disso, correlações significativas, fortes e negativas entre Co e Cd ($r = -0,8220$), Cr e Cd ($r = -0,3192$), Fe e Cd ($r = -0,9911$), Zn e Co ($r = -0,9791$), Na e Fe ($r = -0,8409$), Pb e Na ($r = -0,8769$).

Tabela 10 - Coeficientes de correlação de Pearson para Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Na, Pb e Zn obtidos a partir das concentrações de minerais nas plantas medicinais

	Cd	Co	Cr	Cu	Fe	Na	Pb	Zn
Cd	1							
Co	-0.8220	1						
Cr	-0.3192	-0.2774	1					
Cu	0.3054	-0.7933	0.8049	1				
Fe	-0.9911	0.8905	0.1901	-0.4295	1			
Na	0.9055	-0.5026	-0.6912	-0.1276	-0.8409	1		
Pb	-0.5899	0.0251	0.9535	0.5887	0.4772	-0.8769	1	
Zn	0.6888	-0.9791	0.4671	0.9007	-0.7792	0.3160	0.1790	1

O conteúdo de Cd variou entre $0,7 \pm 0,1 \mu\text{g} / \text{g}$ nos ramos de *Cordia salicifolia* e $0,3 \pm 0,06 \mu\text{g/g}$ na *Chiococca alba* (Tabela 9). O conteúdo de Cd nos ramos de *Echites peltata* está abaixo do limite de detecção (Tabela 9). A concentração permitida de impurezas como Cd (concentração oral) estabelecida pela USP foi de $5,0 \mu\text{g/g}$ (GUIDELINE, 2018). As plantas *Echites peltata* e *Chiococca alba* acumulam Cd abaixo do limite propostas pela USP (GUIDELINE, 2018).

O conteúdo de Co nas folhas de *Cordia salicifolia* e na madeira de *Chiococca alba* está abaixo do limite de detecção (Tabela 9). Por outro lado, a quantidade de Co nos ramos de *Echites peltata* analisada foi de $0,4 \pm 0,01 \mu\text{g/g}$. A concentração permitida de impurezas como o Co estabelecida pela USP em substâncias e excipientes de drogas é de $5 \mu\text{g/g}$. Assim, a concentração de Co nos ramos de *Echites peltata*, obtida no presente estudo, ficou abaixo do valor estabelecido pela USP (USP, 2017).

Um menor teor de Cr ($0,9 \pm 0,1 \mu\text{g/g}$) foi quantificado nas folhas de *Cordia salicifolia* e a concentração máxima foi estimada na madeira de *Chiococca alba* ($1,3 \pm 0,1 \mu\text{g/g}$) e $1,0 \pm 0,03 \mu\text{g/g}$ nos galhos de *Echites peltata* (Tabela 9). O conteúdo de Cr nas amostras de plantas estão abaixo da concentração permitida de impurezas para substâncias e excipientes de medicamentos estabelecidos pela USP ($1100 \mu\text{g/g}$) (USP, 2017).

Como exposto na Tabela 9, a concentração de Cu variou de $9,5 \pm 0,8 \mu\text{g/g}$ nas folhas de *Cordia salicifolia*, $13 \pm 1,1 \mu\text{g/g}$ na madeira de *Chiococca alba* e $7,3 \pm 1,0 \mu\text{g/g}$ nos galhos de *Echites peltata*. Verificou-se que a concentração de Cu nas amostras de plantas está abaixo dos valores permitidos na concentração de impurezas para substâncias e excipientes de drogas estabelecidos pela USP para Cu ($300 \mu\text{g/g}$).

A concentração de Fe nas folhas de *Cordia salicifolia* é $135 \pm 10 \mu\text{g/g}$, e $176 \pm 1,7 \mu\text{g/g}$ na madeira de *Chiococca alba* e $225 \pm 8,3 \mu\text{g/g}$ nos ramos de *Echites peltata* (Tabela 9). Não há limite de concentração de impurezas elementares, como o Fe, em substâncias e excipientes de medicamentos estabelecidos pela USP (USP, 2017).

De acordo com a Tabela 9, as folhas de *Cordia salicifolia* acumulam maior quantidade de Na, isto é, $135 \pm 10 \mu\text{g/g}$, no caso da madeira de *Chiococca alba*, a mesma acumula $176 \pm 1,7 \mu\text{g/g}$ e os ramos de *Echites peltata* acumulam $225 \pm 8,3 \mu\text{g/g}$. No entanto, o limite de concentração de Na como impurezas em substâncias e excipientes em drogas ainda não foi definido pela USP (USP, 2017).

A Tabela 9 mostra que a concentração de Pb nas folhas de *Cordia salicifolia* foi de $1,8 \pm 0,2 \mu\text{g/g}$, $1,4 \pm 0,005 \mu\text{g/g}$ para madeira de *Chiococca alba* e $3,6 \pm 0,02 \mu\text{g/g}$ para ramos de *Echites peltata*. A concentração de Pb em substâncias e excipientes medicamentosos estabelecidos pela USP é $0,5 \mu\text{g/g}$ (USP, 2017). Assim, todas as plantas acumularam Pb em uma concentração acima do limite permitido.

Observou-se que a concentração do elemento zinco é muito maior na madeira de *Chiococca alba* ($85 \pm 5,9 \mu\text{g/g}$) do que a concentração nas folhas de *Cordia salicifolia* ($68 \pm 8,0 \mu\text{g/g}$), seguida da concentração nos galhos da *Echites peltata* ($5,7 \pm 0,2 \mu\text{g/g}$) (Tabela 9). Até a presente data não existe um limite de Zn estabelecido pela USP para substâncias e excipientes de drogas (USP, 2017).

Chá das Plantas

A Tabela 11 mostra os resultados obtidos no processo de decocção realizado para as três plantas e as respectivas quantidades de colheres de sopa de 10 g, 20 g e 40 g usadas para fazer os chás em unidades de $\mu\text{g/L}$. Além disso, os metais quantificados nas plantas foram comparados com os valores de exposição diária permitida por via oral (EDPs) estabelecidos pela USP (mg/dia) (USP, 2017). Na Tabela 11, os níveis de Cd e Co em alguns chás estão abaixo do limite de detecção.

No processo de decocção realizado pela adição de duas colheres de sopa (10 g de cada amostra de planta) em um litro de água (Tabela 11), a concentração de Cd nas folhas de *Cordia salicifolia* ($2,0 \pm 0,1 \mu\text{g/L}$) esta abaixo do valor da exposição oral diária (PDEs) estabelecida pela USP para Cd ($5 \mu\text{g}/\text{dia}$). Para quatro colheres de sopa (40 g), a concentração de Cd no chá das folhas da *Cordia salicifolia* foi de $15 \pm 0,1 \mu\text{g/L}$, e para a madeira de *Chiococca alba* obteve-se o valor de $7,6 \pm 0,1 \mu\text{g/L}$. Ao compararmos a concentração de metal obtidas nos chás da planta (40 g) com os valores propostos pela PDEs/USP, verifica-se que a planta *Cordia salicifolia* e *Chiococca alba* acumulam Cd acima do valor de exposição diária estabelecido pela USP (USP, 2017).

A concentração de Co no processo de decocção realizado pela adição de quatro colheres de sopa (40 g) de ramos de *Echites peltata* foi de $2,9 \pm 0,2 \mu\text{g} / \text{L}$ (Tabela 8). O limite diário de ingestão oral estabelecido pela PDEs/USP para o Co é de $50 \text{ mg}/\text{dia}$, portanto, os ramos de *Echites peltata* acumularam Co abaixo desse limite (USP, 2017).

A concentração de Cr nas plantas realizadas no processo de decocção variou de $0,7 \pm 0,4$ a $23 \pm 0,3 \mu\text{g/L}$ (Tabela 11), sendo que as exposições diárias permissíveis orais (PDEs) da USP são de $11000 \mu\text{g}/\text{dia}$ (KOITHAN; NIEMEYER, 2010). Em relação ao Cu, a sua concentração nas plantas variou significativamente de $33 \pm 0,4$ a $374 \pm 0,3 \mu\text{g/L}$, uma vez que o limite recomendado pela PDEs / USP é de $3000 \mu\text{g}/\text{dia}$. Portanto, a concentração de Cr e Cu acumulada nas folhas de *Cordia salicifolia*, ramos de madeira da *Chiococca alba* e ramos da *Echites peltata* estudadas é menor do que os níveis permitidos.

Tabela 11 - Metais obtidos nas amostras de plantas e comparados às exposições diárias permitidas orais estabelecidas pela USP (mg / dia).

Elemento	Chá com 1 colher (10 g)			Chá com 2 colheres (20 g)			Chá com 4 colheres (40 g)			Oral
	(µg/L ± DP)			(µg/L ± DP)			(µg/L ± DP)			PDE /
	Planta 1	Planta 2	Planta 3	Planta 1	Planta 2	Planta 3	Planta 1	Planta 2	Planta 3	USP (µg/dia)
Cd	< LOD	< LOD	< LOD	2.0 ± 0.1	< LOD	< LOD	15 ± 0.1	7.6 ± 0.1	< LOD	5
Co	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	2.9 ± 0.2	50
Cr	0.7 ± 0.4	2.9 ± 0.7	< LOD	4.6 ± 0.2	9.8 ± 0.7	3.6 ± 0.9	14 ± 0.3	23 ± 0.3	9.4 ± 0.3	11000
Cu	75 ± 0.5	95 ± 1.2	33 ± 0.4	143 ± 0.04	176 ± 1.0	81 ± 0.2	294 ± 0.3	374 ± 0.3	180 ± 0.8	3000
Fe	1376 ± 10	1492 ± 30	668 ± 8.6	2216 ± 8.4	2473 ± 4.1	1379 ± 4.2	4851 ± 11	4876 ± 13	2524 ± 11	-
Na	5525 ± 53	1745 ± 30	781 ± 8.2	9432 ± 28	2461 ± 45	668 ± 6.2	17404 ± 43	2385 ± 21	1151 ± 4.6	-
Pb	13 ± 0.7	33 ± 1.5	9.2 ± 1.1	33 ± 0.3	83 ± 0.7	31 ± 1.2	75 ± 1.3	151 ± 0.5	68 ± 1.2	5
Zn	577 ± 5.3	580 ± 6.9	< LOD	1065 ± 1.4	1114 ± 2.5	36 ± 0.3	2324 ± 6.8	2405 ± 4.3	124 ± 11	-

As concentrações de <LOD-analito estavam abaixo dos limites de detecção; DP = desvio padrão

OBS. Planta 1: folhas de *Cordia salicifolia*; Planta 2: madeira *Chiococca Alba*; Planta 3: ramos de *Echites peltata*

Na Tabela 11, o valor de Fe nos chás variou de $668 \pm 8,6$ µg/L a 4876 ± 13 µg/L em todas as partes das plantas. As exposições diárias orais permissíveis para o Fe de PDEs/USP ainda não foram definidas. No entanto, de acordo com o relatório da OMS, a concentração máxima permitida de Fe na água potável é de 1000 µg/L, (PATIL; IRGAN, 2011). Após a comparação da concentração de Fe nas plantas com as propostas pela OMS verificou-se que apenas os ramos de *Echites peltata* (1 colher de sopa = 10 g) acumularam Fe abaixo desse limite, enquanto todas as outras plantas acumularam acima deste valor estabelecido. Até a presente data, não foram identificados casos conhecidos de intoxicação por ferro associados à ingestão de plantas por seres humanos. No entanto, o envenenamento por ferro pode ser causado pela ingestão de altas doses de suplementos de ferro (pacientes pediátricos) por períodos prolongados ou por uma única overdose (CHANG; RANGAN, 2011).

A concentração de Na nos chás das amostras de plantas variou em um intervalo de $668 \pm 6,2$ a 7404 ± 43 µg/L (Tabela 11). As exposições diárias admissíveis por via oral permitidas de PDEs/USP para Na ainda não foram estabelecidas. Não há acordo sobre necessidade diária mínima, e as recomendações existentes são controversas. No entanto, o alto nível de sódio na água potável agrava seriamente pessoas que possuem alguma insuficiência cardíaca crônica (WHO, 1979). Além disso, a concentração de Na nas plantas é maior que a do leite humano (0,180 µg/L) e de vaca (0,770 µg/L) (DIEM; LENTNER, 1970). A OMS sugere o consumo de 2 µg de sódio por dia (GUIDELINE, 2012). Diante do exposto, após comparação dos valores quantificados de metais nas plantas medicinais estudadas com os limites estabelecidos pela OMS, constata-se que todas as partes das plantas estudadas acumularam Na acima dos respectivos valores.

O nível de Pb nos chás das plantas variou de $9,2 \pm 1,1$ - $151 \pm 0,5$ µg/L (Tabela 11). O valor permitido pela PDEs/USP é de 5µg/dia, os valores de concentração estavam todos acima do valor recomendado (USP, 2017). O chumbo é classificado como cancerígeno pela Agência de Registro de Substâncias Tóxicas e Doenças (ATSDR) (ATSDR, 2017). Além disso, de acordo com as recomendações do Comitê Conjunto de Especialistas em Aditivos Alimentares da FAO/OMS, a ingestão semanal de chumbo não deve exceder 25 µg/kg de peso corporal por semana em humanos (FAOIWHO, 1993; FAO/WHO, 2011). Com base nas evidências citadas (FAO/WHO, 1993; FAO/WHO, 2011), a ingestão prolongada ou grandes doses diárias de chá desses tipos de plantas pode causar toxicidade devido ao alto acúmulo de Pb.

A concentração de Zn nos chás das plantas variou de $36 \pm 0,3$ a $2405 \pm 4,3$ $\mu\text{g/L}$ (Tabela 11). As exposições diárias estabelecidas pela PDE/USP por via oral para o Zn ainda não foram estabelecidas. Entretanto, em nosso estudo, a concentração de zinco é menor que os limites máximos admissíveis de zinco na água relatados pela OMS que é de $5000 \mu\text{g/L}$ (WHO, 2011). Por outro lado, de acordo com a Agência de Registro de Substâncias Tóxicas e Doenças (ATSDR), os níveis de zinco que produzem efeitos adversos à saúde são muito mais altos do que as recomendações diárias de ingestão para zinco, ou seja, no caso para adultos a RDA estipula valores de 8-11 mg/dia para adultos. Assim, a ingestão de grandes quantidades de zinco no organismo através de alimentos e água também pode afetar a saúde (ATSDR, 2015).

Avaliação de Riscos à Saúde Humana

A ingestão diária crônica (CDI) e a dose de referência oral (RfD) de cada metal pesado nos chás de plantas estão resumidas na Tabela 12. Os valores de CDI foram de $0,0000285 \text{ mg/kg/dia}$ e $0,000214 \text{ mg/kg/dia}$ para adultos foram registrados para o Cd em *Cordia salicifolia*, enquanto foram registrados $0,000108 \text{ mg/Kg/dia}$ para adultos em madeira de *Chiococca alba*. Além disso, os valores de CDI de cádmio para adultos estão abaixo da dose de referência oral para Cd ($0,0005 \text{ mg / kg / dia}$). Supõe-se que 1L de chás de plantas sejam consumidos por dia. No entanto, o consumo de maiores quantidades de chá, por exemplo, 4 ou mais xícaras em comparada a uma colher ou menos, pode ser prejudicial à saúde. Segundo estudos, o cádmio induz carcinogênese em animais e humanos (BUHA et al., 2017). A toxicidade do cádmio afeta a composição fitoquímica e dos elementos nutricionais da alface (*Lactuca sativa*) (JIBRIL et al., 2017).

Na Tabela 12, o valor CDI de cobalto para adultos ($0,00004142 \text{ mg / kg / dia}$) está abaixo da dose de referência oral ($0,01 \text{ mg/kg/dia}$). A toxicidade causada pela ingestão de cobalto pelos alimentos, a água é extremamente rara. No entanto, de acordo com estudos realizados, a exposição excessiva demonstrou induzir vários problemas de saúde (LEYSENS et al., 2017).

Tabela 12 - Ingestão crônica diária de metais pesados.

Elementos	Chá com 1 colher (10 g)			Chá com 2 colheres (20 g)			Chá com 4 colheres (40 g)			Dose de referência oral para metais pesados (RfD) (mg/Kg/day)
	Planta 1 (CDI)	Planta 2 (CDI)	Planta 3 (CDI)	Planta 1 (CDI)	Planta 2 (CDI)	Planta 3 (CDI)	Planta 1 (CDI)	Planta 2 (CDI)	Planta 3 (CDI)	
Cd	0	0	0	0,0000285	0	0	0,000214	0,000108	0	0,0005*
Co	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0000414	0,01*
Cr	0,00001	0,0000414	0	0,0000657	0,00014	0,000051	0,00021	0,000328	0,000134	0,0003*
Cu	0,00107	0,00135	0,000471	0,002042	0,002514	0,001157	0,00420	0,005342	0,002571	0,01*
Fe	0,0196	0,02131	0,00954	0,0316	0,0353	0,0197	0,0693	0,0696	0,0360	0,007**
Na	0,0789	0,0249	0,0111	0,1347	0,0351	0,0351	0,24860	0,0340	0,0164	0,05*
Pb	0,000185	0,000471	0,000131	0,000471	0,00118	0,1265	0,00107	0,002157	0,000971	0,0035*
Zn	0,00824	0,00828	0	0,0154	0,0154	0,00051	0,0332	0,0343	0,001771	0,3*

*Fonte: ATSDR, 2019; USEPA, 2011.

OBS: Planta 1: folhas de *Cordia salicifolia*; Planta 2: madeira *Chiococca alba*; Planta 3: ramos de *Echites peltata*.

Os valores de CDI do Cr para adultos variaram de 0,00001 a 0,00021 mg/Kg/dia nos chás de folhas de *Cordia salicifolia*, 0,0000414 - 0,000328 mg/Kg/dia nos chás de madeira de *Chiococca alba* e 0,000051 - 0,000134 mg/kg/dia nos chás de *Echites peltata*. Todos os valores de CDI estão abaixo da dose de referência oral (0,0003 mg/K/dia), exceto os chás de madeira de *Chiococca alba*. O Cr é um nutriente essencial para o ser humano, e os alimentos (ingestão) geralmente contêm níveis extremamente baixos de cromo. Entretanto, o cromo (III) pode ser tóxico em grandes doses (CSEM, 2011).

Os valores de CDI do Cu para adultos em chás de folhas de *Cordia salicifolia* (0,00107 - 0,00420 mg/Kg/dia), chás de madeira de *Chiococca alba* (0,00135 - 0,005342 mg/Kg/dia) e chás de ramos de *Echites peltata* (0,000471-0,002571 mg/Kg/dia) estão abaixo dos valores abaixo da dose de referência oral (0,01 mg/kg/dia). O cobre desempenha um papel muito importante na bioquímica de todos os organismos vivos. No entanto, a ingestão de alimentos contendo Cu em grandes quantidades na dieta pode causar toxicidade (HEFNAWY; ELKHAIAT, 2015).

Os valores de CDI do Fe para adultos variaram em um intervalo de 0,0196-0,0693 mg/kg/dia nos chás de folhas de *Cordia salicifolia*, 0,02131-0,0696 mg/kg/dia nos chás de madeira de *Chiococca alba* e 0,00954-0,0360 mg/kg/dia nos chás de *Echites peltata*. Todos os valores de CDI do Fe estão acima da dose de referência oral (0,007 mg/kg/dia). O ferro é um oligoelemento essencial nos organismos vivos. Este elemento ocorre como um constituinte natural das plantas. No entanto, a toxicidade do ferro por ingestão intencional (tentativas de suicídio) ou acidental (preparações potentes para adultos) é um envenenamento comum (YUEN; BECKER, 2019).

Na Tabela 12, os valores de CDI de Na para adultos variaram entre 0,0789 e 0,24860 mg/kg/dia nos chás de folhas de *Cordia salicifolia*, e de 0,0249 a 0,0351 mg/kg/dia nos chás de madeira de *Chiococca alba* e 0,0111 a 0,0351 mg/Kg/dia em chás de ramos de *Echites peltata*. Todos os valores de CDI de Na para adultos estão acima dos valores da dose de referência oral (0,05 mg/Kg/dia). A intoxicação por sal é uma intoxicação resultante da ingestão excessiva de sódio na dieta. As doses fatais de sódio ingeridas foram estimadas em menos de 25 g (CAMPBELL; TRAIN, 2017).

Os valores de CDI de Pb para adultos em chás de folhas de *Cordia salicifolia* (0,000185 - 0,00107 mg/kg/dia) e chás de madeira de *Chiococca alba* (0,000471 - 0,002157 mg/kg/dia) estão abaixo da dose de referência oral (0,0035 mg/kg/dia)

enquanto o chá dos ramos de *Echites peltata* (0,000131 - 0,1265 mg/kg/dia) está acima dos valores de RfD. A exposição ao chumbo ocorre por inalação e ingestão de água e alimentos contaminados com chumbo (ATSDR, 1999). Alta concentração de Pb pode afetar o sistema nervoso central, cardiovascular e principalmente o sistema imunológico (ATSDR, 2017). De fato, a presença mínima de chumbo no corpo humano causa vários danos à saúde (MASON; HARP; HAN, 2014).

Os valores de Zn para adultos no chá de folhas da *Cordia salicifolia*, chás de madeira da *Chiococca alba* e chás de ramos da *Echites peltata* variaram de 0,00824 a 0,0332 mg/kg/dia, 0,00828 a 0,0343 mg/kg/dia e 0,00051 - 0,001771 mg/kg/dia, respectivamente. Os valores de CDI de zinco para adultos nos chás das plantas estão abaixo da dose de referência oral (0,3 mg/kg/dia). O zinco é um elemento traço importante em sistemas biológicos. As principais fontes de exposição ao zinco incluem a ingestão de alimentos e água potável (ATSDR, 2005). O envenenamento por zinco pode ocorrer a partir de suplementos alimentares acidentais, tendo sido observados níveis de toxicidade com a ingestão superior a 150 mg de zinco por dia (LEWIS; KOKAN, 1998).

Por outro lado, ao considerarmos os cálculos do quociente de risco, temos a Tabela 13 que contém os resultados da análise do Quociente de Perigo (HQ) e do Índice de Perigo (HI) total dos metais pesados para a população humana (mg/kg/dia). O HQ do Cd para adultos foi de 0,05714 e 0,4285 no chá das folhas de *Cordia salicifolia* e 0,21714 no chá da madeira de *Chiococca alba*. Os valores de Cd do HQ para adultos em chá de plantas foram inferiores a 1.

O HQ do Co para adultos é 0,00414 no chá de *Echites peltata*, que é menor que 1 (Tabela 13). O HQ do Cr para adultos variou de 0,0333 a 1,095 no chá das plantas (Tabela 13). Somente o QG do Cr na madeira de *Chiococca alba* foi maior que 1. O valor do HQ de Cu para adultos no chá das plantas varia muito entre 0,0471 - 0,5342 (Tabela 13). Todos os valores de HQ do Cr no chá das plantas foram superiores a 1.

Tabela 13 - Quocientes de risco (HQ) e índice de risco total (HI) dos metais pesados.

Analitos	Chá com 1 colher (10 g)			Chá com 2 colheres (20 g)			Chá com 4 colheres (40 g)		
	Planta 1	Planta 2	Planta 3	Planta 1	Planta 2	Planta 3	Planta 1	Planta 2	Planta 3
	(HQ)	(HQ)	(HQ)	(HQ)	(HQ)	(HQ)	(HQ)	(HQ)	(HQ)
Cd	0	0	0	0,05714	0	0	0,4285	0,21714	0
Co	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00414
Cr	0,0333	0,1380	0	0,2190	0,4666	0,1740	0,6666	1,095	0,4476
Cu	0,1071	0,1357	0,0471	0,2042	0,2514	0,1157	0,420	0,5342	0,2571
Fe	2,8081	3,0448	1,3632	4,5224	5,0469	2,8142	9,90	9,9510	5,1510
Na	1,5785	0,4985	0,2231	2,6948	0,7031	0,1908	4,9725	0,6814	0,3288
Pb	0,0530	0,1346	0,0375	0,1346	0,3387	0,1265	0,3061	0,6163	0,2775
Zn	0,0027	0,0276	0	0,0507	0,0530	0,0017	0,1106	0,1145	0,0059
HI	4,5827	3,9792	1,6709	7,8257	6,8597	3,4229	16,432	13,420	6,420

OBS. Planta 1: folhas de *Cordia salicifolia*; Planta 2: madeira *Chiococca alba*; Planta 3: ramos de *Echites peltata*

De acordo com a Tabela 13, o valor do HQ do Fe para adultos em chás varia de 1,3632 a 9,951 em plantas. Os valores do quociente de perigo do Fe em todos os chás das plantas foram superiores a 1. Como mostra a Tabela 13, os valores de HQ de Na para adultos em chás de amostras de plantas variaram de 0,1908 a 4,9725. O valor do HQ de Na para adultos em chás foi de 1,5785 para folhas de *Cordia salicifolia* (uma colher de sopa), 2,6948 para madeira de *Chiococca alba* (duas colheres de sopa) e 4,9725 para ramos de *Echites peltata* (quatro colheres de sopa), portanto, esses valores estão acima de 1.

Os valores de HQ para o elemento Pb para adultos nos chás de amostras de plantas foram encontrados na faixa de $0,0375 \pm 0,6163$ (Tabela 13). Todos os valores de Pb nos chás são menores que 1. O HQ do Zn para adultos variou de 0,0017 a 0,11145 no chá das plantas (Tabela 13). Estes valores estão abaixo de 1. Os valores de HQ de Zn para adultos estavam abaixo da dose de referência oral (0,3 mg/kg/dia).

Na Tabela 13, o índice de risco total (IA) de metais pesados é alto para as folhas de *Cordia salicifolia*; seguido de madeira de *Chiococca alba* e galhos de *Echites peltata*. Todos os valores do índice de risco total (IA) registrados neste estudo foram superiores a 1. Assim, o risco à saúde a longo prazo é alto e o efeito adverso não carcinogênico não é desprezível. Sua toxicidade depende de vários fatores, incluindo a dose, via de exposição e espécies químicas, bem como a idade, sexo, genética e estado nutricional dos indivíduos expostos.

5.4 Cálculos do quociente de risco (HQ) e índice de risco (HI) das espécies *Echites peltata*, *Cordia salicifolia* e *Chiococca alba* para 2 c. sopa – Preparado do chá para adulto (70kg) e Criança (25kg)

A Tabela 14, contém os resultados dos cálculos do quociente de risco (HQ) e índice de risco (HI) das espécies *Echites peltata*, *Cordia salicifolia* e *Chiococca alba* para 2 c. sopa do chá para adulto (70kg) e Criança (25kg), neste caso considerarmos a ingestão de adultos e crianças para duas colheres do produto de acordo com as normas do fabricante. É demonstrado na tabela a análise para Cd, Co, Cr, Cu, Na, Fe, Pb, Se e Zn.

Os elementos que seus valores se encontram acima da curva de detecção, não foram demonstrados na tabela.

Na avaliação de *Chiococa alba* Co e Fe não demonstrados, em *Echites peltata* Cd e Na não foram demonstrados e em *Cordia salicifolia* Co e Na não foram demonstrados dados, pois as concentrações estavam abaixo dos limites de detecção do aparelho ICP-EOS.

Tendo em vista o modo de preparo dos chás na população geral, torna-se importante ressaltar que nem todo mineral quantificado na amostra *in natura* será transferido a mistura obtida pela infusão (AMARANTE et al., 2011). É necessário levar em consideração que na preparação do chá alguns elementos serão facilmente extraídos das amostras vegetais, tendo em vista a quantidade do analito do tecido vegetal *in natura* (SALAHINEJAD; AFLAKI, 2010). A elevada ingestão desses macro e microelementos em indivíduos saudáveis acarreta comprometimento cardíaco, desordens neurológicas e respiração cansada (COZZOLIN, 2012; PASCHOAL et al., 2009).

Na avaliação do Índice de Risco à Saúde, observamos a partir das três espécies de plantas (*Echites peltata*, *Cordia salicifolia* e *Chiococca alba*), apresentaram valores acima de 1. De acordo com Shaheen et al. (2016), valores para HQ > 1 apresenta potencial carcinogênico após utilização do produto pelo período de no mínimo 30 anos para adulto e 10 anos para criança. Desse modo, mesmo que as referidas espécies apresentem potencial mineral de suplementação, é necessário que o indivíduo tenha cautela na utilização devido ao aumento do potencial de risco de carcinogênico de acordo com as condições clínicas de exposição e/ou comorbidades associadas (MOHAMMADI et al., 2019).

Assim, todos os indivíduos estão expostos a diferentes níveis de contaminação de acordo com questões como estilo de vida, hábitos nutricionais e exposições ambientais. Todavia, as crianças se encontram numa maior vulnerabilidade de exposição, visto a contaminação através da elevada ingestão de água/bebidas, alimentos e ar quando comparados ao peso corporal, os quais requerem maiores absorções de minerais e nutrientes devido ao desenvolvimento orgânico (PEEK et al., 2018).

Conforme observado tanto unitariamente o HQ apresenta-se elevado como também na soma total HI para 2 c. sopa (conforme orientação do fabricante) apresenta índice maior que 1, ou seja, potencial carcinogênico. Assim partindo da premissa de utilização do chá por crianças que estão acima do peso a fim de buscar uma diminuição do peso através da inibição do apetite e diurese, a longo prazo o organismo apresentará

comprometimentos, especialmente, em órgãos com elevada atividade metabólica, como fígado, rins, coração, pulmão, ossos e cérebro (BALDWIN; MARSHALL, 1999).

É comum o consumo habitual de plantas medicinais por longos períodos em países emergentes e em desenvolvimento, todavia, a população desconhece as características e composição químicas dos referidos produtos que elas utilizam, restringindo a um conhecimento superficial da farmacologia da planta e expostas a condições toxicológicas não esclarecidas (SOUZA-MOREIRA; SALGADO; PIETRO, 2010).

Segundo Moreira e colaboradores (2014), investigações do potencial carcinogênico de fitoterápicos são realizadas apenas em modelo de animal a curto prazo, como ocorre em ratos e camundongos, sem que haja maiores investigações a longo prazo ou investimentos e incentivos de estudos epidemiológicos de genotoxicidade. Tendo em vista a grande preocupação nos últimos anos acerca das investigações sobre segurança alimentar/nutricional a partir dos riscos crescentes de contaminação ambiental (SHAHEEN et al., 2016).

Tabela 14 – Cálculos do quociente de risco (HQ) e índice de risco (HI) das espécies *Echites peltata*, *Cordia salicifolia* e *Chiococca alba* para 2 c. sopa do preparado de chá para adulto (70kg) e Criança (25kg).

Elementos	Cipó Cruz (<i>Chiococa alba</i>)		João da Costa Caule (<i>Echites peltata</i>)		Chá de Bugre (<i>Cordia salicifolia</i>)			
	HQ Adulto (70Kg)	HQ Crianças (25 kg)	HQ Adulto (70Kg)	HQ Crianças (25 kg)	HQ Adulto (70Kg)	HQ Crianças (25 kg)		
Cd	0,21	113.829,8	-	-	0,45	14.112		
Co	-	-	0,012	148.284	-	-		
Cr	0,08	7,08	0,06	2.620,00	0,05	3.333,6		
Cu	0,40	70.70	0,22	29.271,6	0,29	51.566,4		
Na	0,24	295.200	0,23	80.400,00	-	-		
Fe	-	-	-	--	0,06	11.417,14		
Pb	0,36	85.793,14	0,26	32.225,14	0,16	33.942,86		
Se	0,40	29.008,8	0,62	67.320,00	0,46	51.487,2		
Zn	0,09	13.320	0,00	480,00	0,05	12.840,00		
HI total	1,78	627.618,32	HI total	1,402	360.600,85	HI total	1,52	178.699,2

CONCLUSÃO

Pela primeira vez na literatura através desse estudo, foi realizado a quantificação dos macroelementos e microelementos na raiz da *Brudemeyera floribunda* Willd, folhas da *Cordia salicifolia*, ramos da *Echites peltata* Lockhart, lenho da *Chiococca alba* (L.) Hitch. (Cainca) e, através de Espectrometria de Emissão Óptica de Plasma Acoplado Indutivamente (ICP-OES).

De acordo com os resultados uma porção equivalente a 30 g de raiz raspada de *B. floribunda* é uma excelente fonte de Cr, Cu, Mn e Se para pessoas de 19 a 50 anos de idade. No entanto, o teor de Cu e Fe está acima do limite estabelecido para plantas medicinais estipuladas por outros países. Os teores de K, Mg, P, Na e Zn na raiz da planta estão abaixo de 5% de RDA.

Os resultados comparativos indicam que a concentração de Ni encontrada na raiz da *B. floribunda* está acima do limite permitido estabelecido pela Agência de Proteção Ambiental (EPA), enquanto a concentração de Al está acima da Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA). A concentração de Se na raiz de *B. floribunda* está acima do limite estabelecido pela UL e Cr acima do limite permitido pela OMS para plantas medicinais.

O estudo revelou que não há limites estabelecidos pela UL para K, Mg, Ni, Al e Cr para homens, mulheres e mulheres em lactação, assim como não existem valores para K, Mg, Ni, Cu, Fe, Al, Na, Se e Zn estipulados pela OMS para plantas medicinais.

A composição mineral em plantas medicinais tem um papel importante na definição da dosagem de usos seguros e no máximo benefício à saúde. Dessa forma, o uso de *B. floribunda* nessa quantidade de 30 g é seguro para o consumo de alguns dos elementos determinados.

O uso popular de *B. floribunda*, para aumentar a imunidade e como fortificante, para aumentar a energia é sustentado pelo conteúdo elementar da planta, rica em cobre, manganês e ferro, elementos que estão ligados à energia celular e à defesa imunológica. Embora não seja observada toxicidade em relação à população adulta, o uso de *B. floribunda* pela população brasileira é muito extenso; portanto, mais estudos devem ser realizados para garantir a segurança de crianças e mulheres grávidas.

Os estudos considerando a planta medicinal *Echites peltata*, *Cordia salicifolia* e *Chiococca alba*, constataram a presença de Cd, Co, Cr, Cu nas folhas secas de *Cordia*

salicifolia, lenho da *Chiococca alba* e ramos de *Echites peltata*, sendo que tais valores estão abaixo da concentração oral de impurezas elementares estabelecida pela Convenção de Farmacopeia dos Estados Unidos (USP). Não há limite de concentração de impurezas elementares, como Fe, Na e Zn, em substâncias e excipientes medicamentosos estabelecidos pela USP. Todas as partes das plantas acumularam Pb acima da concentração oral de impurezas elementares estabelecida pela Convenção de Farmacopeia dos Estados Unidos (USP). Assim, a ingestão da planta em cápsulas ou comprimidos pode ser prejudicial à saúde.

Os chás de 40 g de folhas de *Cordia salicifolia* e ramos de *Chiococca alba* acumulam Cd acima do valor de exposição diária estabelecido pela USP. Por outro lado, as plantas acumularam Co, Cr, Cu abaixo dos valores de exposição diária permitida por via oral (EDPs) estabelecidos pela USP. As exposições diárias orais permissíveis de PDEs / USP para Fe, Na e Zn ainda não foram definidas. O nível de Pb nos chás de plantas ficou acima do valor recomendado pela USP.

Em relação ao cálculo da avaliação de risco à saúde humana, realizados nas plantas *Chiococca alba*, *Echites peltata* e *Cordia salicifolia*. Todos os valores do Quociente de Risco (HI) registrados neste estudo foram superiores a 1. Essa preocupação é para adultos e crianças expostos a decocções preparadas a partir dessas plantas por ingestão, embora existam incertezas associadas às estimativas dos valores de toxicidade como tempo médio para não-cancerígenos (AT) e frequência de exposição (EF), o risco à saúde a longo prazo e o efeito adverso cancerígeno não são desprezíveis.

As plantas medicinais não são classificadas como drogas pela lei brasileira, a ingestão de plantas medicinais e seus produtos requer controle rigoroso da presença de metais pesados, rotulagem de doses, contra-indicações, técnicas de fabricação e principalmente uma lista de toda a composição. Embora as plantas medicinais sejam eficazes no tratamento de algumas doenças, seu uso contínuo e descontrolado é motivo de preocupação em muitos países, incluindo o Brasil.

Assim, os dados comparativos de nossos estudos têm informações relevantes para o uso de plantas medicinais que podem ser incluídas nos dados sobre as espécies vegetais incluídas no Renisus (Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse para o SUS). Além de servir como monografias para o SUS e as políticas públicas de plantas medicinais. O conhecimento limitado da população, treinamento de

profissionais de saúde sobre os efeitos de plantas medicinais apresenta um desafio e um problema de saúde pública no Brasil e em outros países.

Futuras pesquisas devem ser desenvolvidas abordando a possível toxicidade em humanos e/ou modelo animais. A ingestão de plantas medicinais pode interferir no tratamento de algumas doenças, no desenvolvimento de outras, podendo ser tóxicas para crianças, adolescentes, grávidas, mães que amamentam e idosos. Assim o grupo GEBABS tem por objetivo a continuidade das pesquisas para melhor esclarecimentos das lacunas presentes nos estudos das plantas medicinais.

REFERÊNCIAS

- ABABNEH, F.A. The hazard content of cádmium, lead, and other trace elements in some medicinal herbs and their water infusions. **International Journal of Analytical Chemistry**, p. 1-8, 2017.
- ABRANTES, H.F.L.; AGRA, M.F. Estudo etnomedicinal das Boraginaceae na caatinga paraibana, Brasil. **Revista Brasileira de Farmacologia**, p. 7-12, v. 85, 2004.
- ACHMAD, R.T.; BUDIAWAN; AUERKARI, E.I. Effects of chromium on human body. **Annual Research & Review in Biology**, p. 1-8, v. 13, 2017.
- AGADZHANIAN, N.A.; SKALNY, A.V. **Chemical elements in the environment and the human ecological portrait**. Moscow: KMK, p. 83, 2001.
- AGNETA, F.F.; ANNIKA, H.; KATARINA, V.; MARGARETA, W.; WALLEN, M. Assessment factors – applications in health risk assessment of chemicals. **Environmental Research**, p. 108-127, v. 104, 2006.
- AGRA, M.F.; SILVA, K.N.; BASÍLIO, I.J.L.D.; FREITAS, P.F.; BARBOSA-FILHO, J.M. Survey of medicinal plants used in the region Northeast of Brazil. **Brazilian Journal Pharmacognosy**, p. 472-508, v. 18, 2008.
- AGUIAR, A.C.A.; ARANHA FILHO, J.L.M. A família Polygalaceae na planície litorânea de Picinguaba, Ubatuba, São Paulo, Brasil. **Revista Brasileira de Biociências**, p. 321-328, v. 6, 2008.
- ALEXANDRE, K.P.; YASUDA, F.S.; MARQUES, L.C.; GONÇALVES, C.P.; VEIGA, R.S.; OLIVEIRA, S.M.L.; MARCUCCI, M.C. Guaçatonga (*Casearia sylvestris* SW) e porangaba (*Cordia salicifolia* ou *Cordia ecalyculata* Vell / Boraginaeae) possuem ação no emagrecimento? **Brazilian Journal of Natural Sciences**, p. 3-15, v. 3, 2018.
- ALMONDES, K.G.S.; LEAL, G.V.S.; COZZOLNO, S.M.F.; PHILIPPI, S.T.; RONDO, P.H.C. O papel das selenoproteínas no câncer. **Revista Associação Médica Brasileira**, p. 484-448, v. 56, 2010.
- ALVES, A.N.L.; ROSA, H.V.D. Exposição ocupacional ao cobalto: aspectos toxicológicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, p. 129-139, v. 39, 2003.
- ALVES, N.T.Q. **Estudo da atividade antiofídica do extrato de Bredemeyera floribunda willd.** Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, 2012.

ALVES, N.T.Q. **Efeito do extrato das raízes de *Bredemeyera floribunda* Willd sobre ação local do veneno de *Bothrops jararacussu* em camundongos.** Dissertação apresentada ao programa de pós-graduação em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará, 2013.

ALVES, N.T.Q.; XIMENES, R.M.; JORGE, R.J.B.; SILVEIRA, J.A.M.; SANTOS, J.V.A.; RODRIGUES, F.A.P.; COSTA, P.H.S.; XAVIER JR, F.A.F.; EVANGELISTA, J.S.A.M.; HAVT, A.; SOARES, V.C.G.; TOYAMA, M.H.; OLIVEIRA, A.N.A.; ARAUJO, R.M.; ALVES, R.S.; MONTEIRO, H.S.A.; Anti-ophidian activity of *Bredemeyera floribunda* Willd. (Polygalaceae) root extract on the local effects induced *Bothrops jararacussu* venom. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, p. 1-8, v. 52, 2019.

AMARANTE, C.B.; SILVA, J.C.F.; MULLER, R.C.S.; MULLER, A.H. Avaliação da composição mineral do chá da folha senescente de *Montrichardia linifera* (arruda) shott (Araceae) por espectrometria de absorção atômica com chama (FAAS). **Química Nova**, p. 419-423, v. 34, 2011.

ANDRADE, E.C.B.; TAKASE, S.P.A. Avaliação de uso de ervas medicinais como suplemento nutricional de ferro, cobre e zinco. **Ciência e Tecnologia de Alimento**, p. 591-596, v. 25, 2005.

ANKE, M. **Essential and toxic effects of macro, trace and ultratrace elements in the nutritional of man.** In: ANKE, M.; MERIAN, E.; IHNAT, M.; STOEPPLE, M. Elements and their compounds in the environment. Vol. 1, Weinheim: Wiley-VCH, p. 343-367, 2004.

ANSELMO, A.L.F.; JONES, C.M. **Fitorremediação de solos contaminados – o estado da arte.** XXV Encontro Nacional de Engenharia de Produção – Porto Alegre/RS, 2005.

ANYANWU, E.D.; IHEDIWAH, S.U. Drinking water quality of Iyinna spring, Umuriaga, Ikwuano Local Government Area, Abia State, Nigeria. **Journal of Aquatic Sciences**, p. 317-328, v. 30, 2015.

ANYANWU, E.D.; ONYELE, O.G. Human health assessment of some heavy metals in a rural spring, Southeastern Nigeria. **African Journal of Environmental and Natural Science Research**, p. 15-23, v. 1, 2018.

ANVISA. Agência nacional de vigilância sanitária. **Regulamento Técnico Sobre a Ingestão Diária Recomendada (IDR) de Proteína, Vitaminas e Minerais**, RDC n. 269, de 22 de setembro de 2005 6p. 2005.

ARANTES, F.P.; SAVASSI, L.A.; SANTOS, H.B.; GOMES, M.V.T.; BAZZOLI, N. Bioaccumulation of Mercury, cádmium, zinc, chromium, and lead in muscle, liver, and spleen tissues of a large commercially valua blecat fish species from Brazil. **Annals of the Brazilian Academy of Sciences**, p. 137-147, v. 88, 2016.

ARAUJO, M.C.; BEZERRA, I.N.; BARBOSA, F.S.; JUNGER, W.L.; YOKOO, E.M.; PEREIRA, R.A.; SICHIERI, R. Consumo de macronutrientes e ingestão inadequada de micronutrientes em adultos. **Revista de Saúde Pública**, p. 177S-189S, v. 47, 2013.

ARREDONDO, M.; NÚÑEZ, M.T. Iron and copper metabolism. **Molecular Aspects of Medicine**, p. 313-327, v. 26, 2005.

ARTWELL, K.; FRANCE, N.; FLORENCE, K. Investigation of some metals in leaves and leaf extracts of *Lippia javanica*: Its daily intake. **Journal of Environmental and Public Health**, p. 1-9, v. 2017, 2017.

ARTWELL, K.; FRANCE, N.; FLORENCE, K. Investigation of some metals in leaves and leaf extracts of *Lippia javanica*: its daily intake. **Journal of Environmental and Public Health**, p. 1-10, 2017.

ASSONUMA, M.M. **Determinação de alantoína e avaliação farmacológica de *Cordia ecalyculata* Vell (chá de bugre)**. Dissertação, Universidade Estadual Paulista. Araraquara: SP, 2009.

ATSDR - Agency for Toxic Substances and Disease Registry. **Public Health Service**. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; Toxicological Profile for Lead, 1999.

ATSDR - Agency for Toxic Substances and Disease Registry. **Toxicological Profile for Zinc**. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2005.

ATSDR - Agency for Toxic Substances and Disease Registry. **Toxicological profile of zinc**. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2015.

ATSDR - Agency for Toxic Substances and Disease Registry. **Toxicological profile for Lead**. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2017.

AVTSYN, A.P.; ZHAVORONKOV, A.A.; RISH, M.A.; STRCHKOVA, L.S. **Human microelementoses: etiology, classification, organopathology**. Moscow: Meditsina, p. 496, 1991.

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

AYODEJI, F.B.; OLORUNSOLA, O.E. Siam weed along highways, herbal medicine or poison? **Toxicological & Environmental Chemistry**, p. 487-493, v. 93, 2011.

BAERLOCHER, K.; SOLIOZ, M. Disorders of copper, zinc and iron metabolism. **Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Disease**, p. 631-658, 2003.

BAIERLE, M.; VALENTINI, J.; PANIZ, C.; MORO, A.; BARBOSA JUNIOR, F.; GARCIA, S.C. Possíveis efeitos do cobre sanguíneo sobre parâmetros hematológicos em idosos. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, p. 463-470, v. 46, 2010.

BALDWIN, D.R.; MARSHALL, W.J. Heavy metal poisoning and its laboratory investigation. **Annals of Clinical Biochemistry**, p. 267-300, v. 36, 1999.

BARATTO, L.C. **Estudo químico-analítico e morfoanatômico de espécies medicinais brasileiras da família Apocynaceae: *Himatanthus lancifolius* (Müller. ARG.) Woodson e *Rauvolfia fassella* Müll. ARG.** Dissertação apresentada ao programa de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Paraná, 2010.

BARBOSA, A.P.; SZTAJNBOK, J. Distúrbios hidroeletrolíticos. **Jornal de Pediatria**, p. 223-233, v. 75, 1999.

BEMPAH, C.K.; EWUSI, A. Heavy metals contamination and human health risk assessment around Obuasi gold mine in Ghana. **Environmental Monitoring and Assessment**, p. 261, v. 188, 2016.

BENOIT, S.L.; MAIER, R.J. **Nickel ions in biological systems**. In: Kretsinger, R.H.; Uversky, V.N.; Permyakov, E.A. (eds) *Encyclopedia of Metalloproteins*. Springer, New York, NY. p. 1501-1505, 2013.

BERGMAN, C.; GRAY-SCOTT, D.; CHEN, J.J.; MAEACHAM, S. What is next for the dietary reference intakes for bone metabolism related nutrients beyond calcium: phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride? **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, p. 136-144, v. 49, 2009.

BERNDT, T.; KUMAR, R. Novel mechanisms in the regulation of phosphorus homeostasis. **Physiology**, p. 17-25, v. 24, 2009.

BEVEVINO, L.H.; VIEIRA, F.S.A.; CASSOLA, A.C.; SANIOTO, S.M.L. Effect of crude extract of roots of *Bredemeyera floribunda* Willd. Effect on arterial blood pressure and renal excretion in the rat. **Journal of Ethnopharmacology**, p. 197-201, 43, 1994.

BEVEVINO, L.H.; VIEIRA, F.S.A.; CASSOLA, A.C.; SANIOTO, S.M.L. Effect of crude extract of roots of *Bredemeyera floribunda* Willd. I. Effect on arterial blood pressure and renal excretion in therat. **Journal Ethnopharmacolical**, p. 197-201, v. 43, 1994.

BLICHARSKA, E.; KOMSTA, L.; KOCJAN, R.; GUMIENICZEK, A.; ROBAK, A. A preliminar study on the effects of mineralization parameters on determination of metals in viscum álbum species. **Central European Journal of Chemistry**, p. 264-268, v. 8, 2010.

BOADU, A.A.; ASASE, A. Documentation of herbal medicines used for the treatment and management of human diseases by some communities in Southern Ghana. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, 1-12, v. 2017, 2017.

BOGDEN, J.D.; KLEVAY, L.M. **Clinical nutrition of the essential trace elements and minerals: the guide for health professionals**. Totawa NJ: Human Press, p. 416, 2010.

BORGES, S.S.O. **Estratégias analíticas para a determinação direta de alumínio, chumbo e cobre em amostras de bebidas por espectrometria de absorção atômica em forno de grafite**. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Federal de Uberlândia. Minas Gerais, 2016.

BRANDÃO, M.G.L.; COSENZA, G.P.; CESAR, I.C.; TAGLIATI, C.A.; MARQUES, L.C. Influência do método de preparação na baixa eficácia de produtos fitoterápicos: o exemplo do João da Costa e Associações. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, p. 250-255, v. 20, 2010.

BRASIL. **Resolução RDC n. 42**, de 29 de agosto de 2013. Dispõe sobre o Regulamento Técnico MERCOSULL sobre Limites Máximos de Contaminantes Inorgânicos em Alimentos. Órgão emissor: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

_____. **Secretaria de Ciência, tecnologia e insumos estratégicos**. Departamento de Assistência farmacêutica. Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

Brigelius-Flohé, R. **Selenium in Human Health and Disease: An Overview**. In: Michalke B. (eds) *Selenium. Molecular and Integrative Toxicology*. Springer, Cham. 2018.

BRONNER, F.; PANSU, D. Nutritional aspects of calcium absorption. **Journal of Nutrition**, p. 9-12, v. 129, 1999.

BROWN, A.J.; KRITS, I.; ARMBRECHT, H.J. Effect of age, vitamin D, and calcium on the regulation of rat intestinal epithelial calcium channels. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, p. 51-58, v. 437, 2005.

BUENO, N.R.; CASTILHO, R.O.; COSTA, R.B.; POTT, A.; POTT, V.J.; SCHEIDT, G.N.; BATISTA, M.S. Medicinal plants used by the Kaiowá and Guaraní indigenous populations in the Caarapó Reserve, Mato Grosso do Sul, Brazil. **Acta Botânica Brasileira**, p. 39-44, v. 19, 2005.

BUHA, A.; WALLACE, D.; MATOVIC, V.; SCHWEITZER, A.; OLUIC, B.; MICIC, D.; DJORDJEVIC, V. Cadmium exposure as a putative risk factor for the development of pancreatic cancer: three different lines of evidence. **BioMed Research International**, p. 1-8, v. 2017, 2017.

CAMPAGNA, M.; LUCCHINI, R.G.; ALESSIO, L. **Manganese toxicity**. In: Kretsinger, R.H.; Uversky, V.N.; Permyakov, E.A. (eds) *Encyclopedia of Metalloproteins*. Springer, New York, NY. p. 1303-1308, 2013.

CAMPBELL, N.R.C.; JOHSON, J.A.; CAMPBELL, T.S. Sodium consumption: na individual's choice? **International Journal of Hypertension**, p. 1-6, v. 2012, 2012.

CAMPBELL, N.R.C.; TRAIN, E.J. A Systematic Review of Fatalities Related to Acute Ingestion of Salt. A Need for Warning Labels? **Nutrients**, p. 648, v. 9, 2017.

CANCARINI, A.; FOSTINELI, J.; NAPOLI, L.; GILBERTI, M.E.; APOSTOLI, P.; SEMERARO, F. Trace elements and diabetes: assessment of levels in tears and sérum. **Experimental Eye Research**, p. 47-52, v. 154, 2016.

COMINETTI, C. Recomendações de nutrientes. In: Cristiane Cominetti, Silvia M. Franciscaato Cozzolino. 2ª ed. São Paulo: **OLSI Brasil-Internacional Life Sciences Institute do Brasil**, 2017.

CANRARELLI, M.A.; PELLERANO, R.G.; DEL VITTO, L.A.; EDUARDO, J.; MARCHEVSKY, E.J.; CAMINA, J.M. Characterisation of two South American food and

medicinal plants by chemometric methods based on their multielemental composition. **Phytochemical Analysis Annals**, p. 550-555, v. 21, 2010.

CAPARROZ-ASSEF, S.M.; GRESPAN, R.; COELHO, F.B.R.; BERSANI-AMADO, F.A.; BARONI, S.; DANTAS, J.A.; NAKAMURA, C.R.K.; BERSANI-AMADO, C.A. Toxicity studies of *Cordia salicifolia* extract. **Acta Scientiarum Health Science**, p. 41-44, v. 27, 2005.

CARDOZO, S.; BONA, I. R.; BARBOZA, L. T.; ANDREOLLA, H. F.; BOECK, R.; VIEIRA, V.; FRANTZ, M. A.; MORISSO, F. D. P.; COITINHO, A. S.; TAVARES, R. G. Atividade hipolipidêmica do extrato de *Cordia salicifolia* em camundongos submetidos a dieta hiperlipidêmica. **Revista da AMRIGS**, p. 182-186, v. 52, 2008.

CARRANZA-ÁLVAREZ, C.; ALONSO-CASTRO, A.J.; MALDONADO-MIRANDA, J.J.; MORALES, A.H. Quantitation of Cd, Pb and Fe in three medicinal plants (*Justicia spicigera*, *Arnica montana* and *Hamelia pantens*) from environmentally diverse locations of Huasteca Potosina, Mexico. **Acta Universitaria Multidisciplinary Scientific Journal**, p. 24-30, v. 26, 2016.

CATHCART, S.J.; SOFRONESCU, A.G. Clinically distinct presentations of copper deficiency myeloneuropathy and cytopenias in a patient using excessive zinc-containing denture adhesive. **Pathology & Microbiology**, p. 733-736, v. 50, 2017.

CHANG, T.P.; RANGAN, C. Iron poisoning: a literature-based review of epidemiology, diagnosis, and management. **Pediatric Emergency Care**, p. 978-985, v. 27, 2011.

CHEN, Z.S. Metal contamination of flooded soils, rice plants and surface water in Asia. In: Adriano D.C. (Ed.) Biogeochemistry of trace metals. **Lewis Publisher Inc**, p. 85-93, 1992.

CODE – Egyptian, Using treated sewage water in agriculture field, national centre for housing and building research, Ministry of Housing, Utilities and Urban Communities, Egypt, 2005.

COMBS, G.F. **Geological impacts on nutrition**. In: Essentials of medical geology: Ed by O. Selinus et al. Springer, p. 179-195, 2013.

CONCEIÇÃO, G.M.; RUGGIERI, A.C.; ARAÚJO, M.D.F.V.; CONCEIÇÃO, T.T.M.M.; CONCEIÇÃO, M.A.M.M. Plantas do cerrado: comercialização, uso e indicação terapêutica fornecida pelos raizeiros e vendedores. **Science Plena**, v. 7, 2012.

Corrêa, M.F. **Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas**. Brasília: IBDF, 1984.

COZZOLINO, S.M.F. **Biodisponibilidade de nutrientes**. 4ª Ed. Barueri: Editora Manole, 2012.

CSEM - Agency for Toxic Substances and Disease Registry Case Studies in Environmental Medicine. Chromium Toxicity. U.S. Department of Health and Human Services Agency for Toxic Substances and Disease Registry Division of Toxicology and Environmental Medicine Environmental Medicine and Educational Services Branch, 2011.

DESCANIO PASTORE, J.F.B.; SILVEIRA, J.B. Flora das cangas da Serra dos Carajás, Pará, Brasil: Polygalaceae. **Rodriguésia**, p. 1451-1458, v. 67, 2016.

DESHPANDE, S.; DURGAGI, S.; NOSKOV, S.Y. **Potassium in biological systems**. In: **Kretsinger, R.H.; Uversky, V.N.; Permyakov, E.A.** (eds) Encyclopedia of Metalloproteins. Springer, New York, NY. p. 1799-1804, 2013.

DEV, S.; BABITT, J.L. Overview of iron metabolism in health and disease. **Hemodialysis International**, p. S6-S20, v. 21, 2017.

DEVENTER, T.E.; SAUNDERS, R.; REPACHOLI, M.H. WHO health risk assessment process for static fields. **Progress in Biophysics and Molecular Biology**, p. 355-363, v. 87, 2004.

DEVI, C.B.; NANDAKISHORE, T.; SANGEETA, N.; BASAR, G.; DEVI, N.O.; JAMIR, S.; SINGH, M.A. Zinc in human health. **Journal of Dental and Medical Sciences**, p. 18-23, v. 13, 2014.

DGHAIM, R.; KHATIB, S.A.; RASOOL, H.; KHAN, M.A.; Determination of heavy metals concentration in traditional herbs commonly consumed in the United Arab Emirates. **Journal of Environmental and Public Health**, p. 1-6, v. 2015, 2015.

DHIR, B.; SHARMILA, P.; SARADHI, P.; NASIM, S.A. Physiological and antioxidant responses of *Salvinia natans* exposed to chromium-rich wastewater. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, p. 1790-1797, v. 72, 2009.

DI BONA, K.R.; LOVE, S.; RHODES, N.R.; McADORY, S.; SINHA, S.H.; KERN, N.; KENT, J.; STRIKLAND, J.; WILSON, A.; BEAIRD, J.; RAMAGE, J.; RASCO, J.F.; VICENT, J.B. Chromium is not an essential trace element for mammals: effects of a "low-chromium" diet. **Journal Biological Inorganic Chemistry**, p. 381-390, v. 16, 2011.

DIACONU, D.; DAICONU, R.; NAVROTESCU, T. Estimation of heavy metals in medicinal plants and their infusions. **Ovidius University Annals of Chemistry**, p. 115-120, v. 23, 2012.

DIAS, T.G. **Estudo farmacognóstico de Porangaba (CordiaecalculataVell. – Boraginaceae) e identificação de adulterações**. Dissertação apresentada ao programa de pós-graduação em Fármaco e Medicamentos da Universidade de São Paulo, 2004.

DIEM, K.; LENTNER, C.; eds. Documenta Geigy. Scientific tables, 7th ed. Basel, Ciba-Geigy, p. 688, 1970.

DONKOR, A.; KURANCHIEA, C.; OSEI-FOSUA, P.; NYARKOA, S.; DOAMEKPORA, L. Assessment of essential minerals and toxic trace metals in popularly consumed tea products in Ghana, a preliminar study. **Research Journal of Chemical and Environmental Sciences**, p. 49-55, v. 3, 2015.

DRISCOLL, C.T.; SCHECHER, W.D. The chemistry of aluminum in the environment. **Environmental Geochemistry and Health**, p. 28-49, v. 12, 1990.

EKHATOR, O.C.; UDOWELLE, N.A.; IGBIRI, S.; ASOMUGHA, R.N.; IGWEZE, Z.N.; ORISAKWE, O.E. Safety evaluation of potential toxic metals exposure from street foods consumed in mid-west Nigeria. **Journal of Environmental and Public Health**, p. 1-8, v. 2017, 2017.

ELEKES, C.C.; DUMITRIU, I.; BUSUIOC, G.; ILIESCU, N.S. The appreciation of mineral elemento accumulation level in some herbaceous plants species by ICP-AES method. **Environmental Science and Pollution Research**, p. 1230-12336, v. 17, 2010.

ERNST, E. Heavy metals in traditional Indian remedies. **European Journal of Clinical Pharmacology**, p. 891-896, v. 57, 2002.

EXLEY, C. **Aluminum in biological systems**. In: Kretsinger, R.H.; Uversky, V.N.; Permyakov, E.A. (eds) Encyclopedia of Metalloproteins. Springer, New York, NY. p. 33-34, 2013.

FAGUNDES, N.C.A.; OLIVEIRA, G.L.; SOUZA, B.G. Etnobotânica de plantas medicinais utilizadas no distrito de Vista Alegre, Claro das Poções – Minas Gerais. **Revista Fitos**, p. 62-80, v. 11, 2017.

FAIA, R.; LEMOS, L.M.; MOURÃO-JUNIOR, C.A.; ANDREAZZI, A.E. Metabolismo de cobre e doença de Wilson: uma revisão. **Revista Médica Minas Gerais**, p. 1-4, v. 26, 2017.

FAIRWEATHER-TAIT, S.J.; BAO, Y.; BROADLEY, M.R.; COLLINGS, R.; FORD, D.; HESKETH J.E.; HURST, R. Selenium in human health and disease. **Antioxidants & Redox Signaling**, p. 1337-1383, v. 14, 2011.

FAO/WHO - **Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants**. Geneva, World Health Organization. Seventy-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 2011.

FAO/WHO - **Expert Consultation on Human Vitamin and Mineral Requirements. Vitamin and mineral requirements in human nutrition: report of a joint FAO/WHO expert consultation**. 2^a Ed Bangkok: Food Agriculture Organization of the United Nations, 2004.

FAO/WHO - **Evaluation of certain food additives and contaminants**. Forty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Geneva, World Health Organization, (WHO Technical Report Series, No. 837), 1993.

FAQUIM, V. **Nutrição mineral de plantas**. Especialização em Solos e Meio Ambiente – Universidade Federal de Lavras, Minas Gerais, 2005.

FIGUEIREDO, A.P. **Análise da solidificação de ligas de magnésio para aplicação na fabricação de motores**. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia de Minas, Metalúrgica e de Materiais, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, 2008.

FDA. U.S. Food and Drug Administration, 2015. Disponível em: www.fda.gov/food. Acesso em: 01 de dezembro de 2019.

FNB – Food Nutrition Board, Institute of Medicine Chromium: dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. National Academy Press, Washington, p. 197-223, 2014.

FRANCO, M.J.; CAETANO, I.C.S.; CAETANO, J.; DRAGUNSKI, D.C. Determinação de metais em plantas medicinais comercializadas na região de Umuarama-PR. **Arquivos de Ciências da Saúde**, p. 121-127, v. 15, 2011.

FRGA, C.G. Relevance, essentiality and toxicity of trace elements in human health. **Molecular Aspects of Medicine**, p. 235-244, v. 26, 2005.

FRISTACHI, A.; CHOUDHURY, H. **Cadmium**. In: International Encyclopedia of Public Health (Second Edition), 2017.

FRYDMAN, J.N.G.; ROCHA, V.C.; BENARROZ, M.O.; ROCHA, G.S.; PEREIRA, M.O.; FONSECA, A.S.; BERNARDO-FILHO, M. Assesment of effects of a *Cordia salicifolia* extract on the radio labeling of blood constituents and on the morphology of red blood cells. **Journal of Medicinal Food**, p. 767-772, v. 11, 2008.

GARG, N.; KUMAR, A.; NAIR, A.G.C.; REDDY, A.V. Analysis of some Indian medicinal herbs by INAA. **Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry**, p. 611-619, v. 271, 2007.

GAZDA, V.R.; GOMES-CARNEIRO, M.R.; BARBI, N.S.; FRANCISCO, J.R. Toxicological evaluation of na ethanolic extract from *Chiococca alba* roots. **Journal of Ethnopharmacology**, p. 187–195, v. 105, 2006.

GJORGIEVA, D.; KADIFKOVA-PANOVSKA, T.; BACEVA, K.; STAFILOV, T. Content of toxic and essential metals in medicinal herbs growing in polluted and unpolluted áreas of Macedonia. **Arhiv za Higijenu Rada i Toksikologiju**, p. 297-303, v. 61, 2010.

GONÇALVES JR, A.C.; YOSHIHARA, M.M; CARVALHO, E.A.; STREY, L.; MORAES, A.J. Teores de nutrientes e metais pesados em plantas de estragão submetidas a diferentes fertilizações. **Revista Ciência Agronômica**, p. 233-240, v. 46, 2015.

GONÇALVES, D.A.; SOUZA, I.D.; ROSA, A.C.G.; MELO, E.S.P.; GONÇALVES, A.B.; OLIVEIRA, L.C.S.; NASCIMENTO, V.A. Multi-wavelength calibration: determination of trace toxic elements in medicine plants by ICP-OES. **Microchemical Journal**, p. 381-386, v. 146, 2019.

González-Parra, E.; Gracia-Iguacel, C.; Egido, J.; Ortiz, A. Phosphorus and Nutrition in Chronic Kidney Disease. **International Journal of Nephrology**, p. 1-5, v. 2012, 2012.

GRABEKLIS, A.R.; SKALNY, A.V.; NECHIPORENKO, S.P.; LAKAROVA, E.V. Indicator ability of biosubstances in monitoring the moderate occupational exposure to toxic metals. **Journal of Trace in Medicine and Biology**, p. S41-S44, v. 25, 2011.

GRANDTNER, M.M.; CHEVRETTE, J. **Dictionary of trees: South America: nomenclature, taxonomy and ecology**. Academic Press, Elsevier, p. 72, 2013.

GROTTO, H.Z.W. Fisiologia e metabolismo do ferro. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, p. 8-17, v. 32, 2010.

GUIDELINE - Guideline for elemental impurities - International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use. Q3D(R1), p. 35, 2018.

GUIDELINE: Sodium Intake for Adults and Children, Geneva: World Health Organization; publications of the World Health Organization are available on the WHO, 2012.

HAAS, J.D.; BROWNLIE, T. Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. **Journal of Nutrition**, p. 676S-690S, v. 131, 2001.

HABASHI, F. **Calcium, physical and chemical properties**. In: Kretsinger, R.H.; Uversky, V.N.; Permyakov, E.A. (eds) Encyclopedia of Metalloproteins. Springer, New York, NY. p. 510, 2013a.

HABASHI, F. **Copper, physical and chemical properties**. In: Kretsinger, R.H.; Uversky, V.N.; Permyakov, E.A. (eds) Encyclopedia of Metalloproteins. Springer, New York, NY. p. 729-731, 2013d.

HABASHI, F. **Iron, physical and chemical properties**. In: Kretsinger, R.H.; Uversky, V.N.; Permyakov, E.A. (eds) Encyclopedia of Metalloproteins. Springer, New York, NY. p. 1033-1034, 2013e.

HABASHI, F. **Lead, physical and chemical properties**. In: Kretsinger, R.H.; Uversky, V.N.; Permyakov, E.A. (eds) Encyclopedia of Metalloproteins. Springer, New York, NY. p. 1196-1197, 2013c.

HABASHI, F. **Magnesium, physical and chemical properties**. In: Kretsinger, R.H.; Uversky, V.N.; Permyakov, E.A. (eds) Encyclopedia of Metalloproteins. Springer, New York, NY. p. 1281-1283, 2013b.

HABASHI, F. **Manganese, physical and chemical properties**. In: Kretsinger, R.H.; Uversky, V.N.; Permyakov, E.A. (eds) Encyclopedia of Metalloproteins. Springer, New York, NY. p. 1314-1316, 2013f.

HABASHI, F. **Nickel, physical and chemical properties**. In: Kretsinger, R.H.; Uversky, V.N.; Permyakov, E.A. (eds) Encyclopedia of Metalloproteins. Springer, New York, NY. p. 1520-1520, 2013g.

HABASHI, F. **Selenium, physical and chemical properties.** In: Kretsinger, R.H.; Uversky, V.N.; Permyakov, E.A. (eds) Encyclopedia of Metalloproteins. Springer, New York, NY. p. 1924-1025, 2013h.

HABASHI, F. **Zinc, physical and chemical properties.** In: Kretsinger, R.H.; Uversky, V.N.; Permyakov, E.A. (eds) Encyclopedia of Metalloproteins. Springer, New York, NY. p. 2537-2538, 2013i.

HAESE, P.C. **Aluminum, biological effects.** In: Kretsinger, R.H.; Uversky, V.N.; Permyakov, E.A. (eds) Encyclopedia of Metalloproteins. Springer, New York, NY. p. 47-53, 2013.

HAIDU, D.; PARKANYI, D.; MOLDOVAN, R.I.; SAVII, C.; PINZARU, I.; DEHELEAN, C.; KURUNCZI, L. Elemental characterization of Romanian crop medicinal plants by neutron activation analysis. **Journal of Analytical Methods in Chemistry**, p. 1-12, v. 2017, 2017.

HARRIS, E.D. **Copper, biological functions.** In: Kretsinger, R.H.; Uversky, V.N.; Permyakov, E.A. (eds) Encyclopedia of Metalloproteins. Springer, New York, NY. p. 718-723, 2013.

HAUNG, M.L.; ZHOU, S.L.; SUN, B.; ZHAO, Q.G. Heavy metals in wheat grain: assessment of potential health risk for inhabitants in Kunshan, China. **Science of the Total Environment**, p. 54-61, v. 405, 2008.

HAY, R.W. Bio-inorganic chemistry, Ellis Horwood Ltd, p. 1-397, 1984.

HAYASHI, K.; HAYASHI, T.; MORITA, N.; NIWAYAMA, S. Antiviral activity of an extract of *Cordia salicifolia* on herpes simplex virus type 1. **Planta Medicinal**, p. 439-443, v. 56, 1990.

HE, K.; LIU, K.; DAVIGLUS, M.L.; MORRIS, S.J.; LORIA, C.M.; VAN HORN, L.; JACOBS, D.R. Jr.; SAVAGE, P.J. Magnesium intake and incidence of metabolic syndrome among young adults. **Circulation**, p. 1675-1682, v. 113, 2006.

HEFNAWY, A.; ELKHAIAT, H. The importance of copper and the effects of its deficiency and toxicity in animal health. **International Journal of Livestock Research**, p. 1-20, v. 5, 2015.

HERRERA-ESTRELLA, L.R.; GUEVARA-GARCIA, A.A. **Heavy metal adaptation.** ELS Encyclopedia of Life Sciences. John Wiley & Sons, 2009.

HORN, R.C.; VARGAS, V.M.F. Antimutagenic activity of extracts of natural substances in the *Salmonella* micro some assay. **Mutagenesis**, p. 113-118, v. 18, 2003.

HSU, M.J.; SELVARAJ, K.; AGORAMOORTHY, G. Taiwan's industrial heavy metal pollution threatens terrestrial biota. **Environmetal Pollution**, p. 327-334, v. 143, 2006.

INGLE, A.P.; PARALIKAR, P.; SHENDE, S.; GUPTA, I.; BISWAS, J.K.; MARTINS, L.H.S.; RAI, M. **Copper in Medicine: Perspectives and Toxicity**. In: Rai M., Ingle A., Medici S. (eds) Biomedical Applications of Metals, Springer, Cham, 2018.

IVES, A.R.; CARDINALE, B. Food-web interactions govern the resistance of communities ather non-random extinctions. **Nature**, p. 174-177, v. 429, 2004.

IVEY, M.; ELMEN, G. **Nutritional supplements, mineral and vitamin production in Handbook of nonprescription Drugs**, 8th Ed. American Pharmaceutical Association, Washington DC, p. 1-215, 1986.

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

JANNARDHANAN, S.K.; JONNALAGADDA, R.R.; NAIR, B.U. **Chromium and leather**. In: Kretsinger, R.H.; Uversky, V.N.; Permyakov, E.A. (eds) Encyclopedia of Metalloproteins. Springer, New York, NY. p. 616-622, 2013.

JIBRIL, S.A.; HASSAN, S.A.; ISHAK, C.F.; WAHAB, P.E.M. Cadmium toxicity affects phytochemicals and nutrient elements composition of Letuce (*Lactuca sativa* L.). **Advances in Agriculture**, p. 1-7, v. 2017, 2017.

JOHNSON, S. The multifaceted and widespread pathology of magnesium deficiency. **Medical Hypotheses**, p. 163-170, v. 56, 2001.

KASOZI, K.I.; NATABO, P.C.; NAMURIBU, S.; TAYEBWA, D.S.; TAMALE, A.; BAMAIYI, P.H. Food safety analysis of milkt and beef in southwestern Uganda. **Journal of Environmental and Public Health**, p. 1-7, v. 2018, 2018.

KAYNE, L.H. Intestinal magnesium absorption. **Mineral Electrolyte Metabolism**, p. 210-217, v. 19, 1993.

KHAIRUL, I.; WANG, Q.Q.; JIANG, Y.H.; WANG, C.; NARANMANDURA, H. Metabolism, toxicity and anticâncer activities of arsenic compounds. **Oncotarget**, p. 23905-23926, v. 8, 2017.

KIELISZE, M.; BLAZEJAK, S.; Current knowledge on the importance of selenium in food for living organisms: a review. **Molecules**, p. 2-16, v. 21, 2016.

KODAMA, H., FUJISAWA, C., GU, Y.H., SHIGA, K. Copper metabolism and copper transport disorders. **Biomedical Research Trace Elements**, p. 249-254, v. 18, 2007.

KOHZADI, S.; SHAHMORADI, G.E.; LOQMANI, H.; MALEKI, A. Concentration, source, and potential health risk of heavy metals in the commonly consumed medicinal plants. **Biological Trace Elemental Research**, p. 41-50, v. 187, 2019.

KOITHAN, M.; NIEMEYER, K. Using herbal remedies to maintain optimal weight. **Journal for Nurse Practitioners**, p. 153-154, v. 6, 2010.

KOSALEC, I.; CVEK, J.; TOMIC, S. Contaminants of medicinal herbs and herbal products. **Arhiv za Higijenu Rada i Toksikologiju-Archives**, p. 485-501, v. 60, 2009.

KRETSINGER, R.H.; UVERSKY, V.N.; PERMYAKOV, E.A. **Encyclopedia of metalloproteins**. Springer: New York, 2013.

KUILA, A.; MUKHOPADHYAY, M.; BANERJEE, R. **Selenium: Beneficial and toxic effect on human**. In book: Human and animal health. Environmental Perspectives, Publisher: Satish Serial Publishing House, Editors: SR Garg, p. 111-120, 2012.

KUO, C.C.; HOWARD, B.V.; UMANS, J.G.; GRIBBLE, M.O.; BEST, L.G.; FRANCESCONI, K.A. Arsenic exposure, arsenic metabolism, and incident diabetes in the Strong heart study. **Diabetes Care**, p. 620-627, v. 38, 2015.

LALOO, R.C.; KHARLUKHI, L.; JEEVA, S.; HISHRA, B.P. Status of medicinal plants in the disturbed and the undisturbed sacred forests of Meghalaya, northeast India: population structure and regeneration efficacy of some important species. **Current Science**, p. 225-231, v. 90, 2006.

LARISON, J.R.; LIKENS, E.; FITZPATRICK, J.W.; CROCK, J.G. Cadmium toxicity among wildlife in the Colorado rocky mountains. **Nature**, p. 181-183, v. 406, 2000.

LEAL, A.S.; PRADO, G.; GOMES, T.C.B.; SEPE, F.P.; DALMÁZIO, I. Determination of metals in medicinal plants highly consumed in Brazil. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, p. 599-697, v. 49, 2013.

LEE, S.R. Critical role of zinc as either an antioxidant or a prooxidant in cellular systems. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, p. 1-11, v. 2018, 2018.

LEWIS, M.R.; KOKAN, L. Zinc gluconate: acute ingestion. **Journal of Toxicological: Clinical Toxicology**, p. 99-101, v. 36, 1998.

LEYSENS, L.; VINCK, B.; STRAETEN, C.V.D.; WUYTS, F.; MAES, L. Cobalt in humans – a review of the potential sources and systemic health effects. **Toxicology**, p. 43-56, v. 387, 2017.

LI, K.; WANG, X.F.; LI, D.Y.; CHEN, Y.C.; ZHAO, L.J.; LIU, X.G.; GUO, Y.F.; SHEN, J.; LIN, X.; DENG, J.; ZHOU, R.; DENG, H.W. The good, the bad, and the ugly of calcium supplementation: a review of calcium intake on human health. **Clin Interv Aging**, p. 2443-2452, v.13, 2018.

LIMA, I.G.; ALBUQUERQUE, A.M.L.; DIAS, A.C.A.A.; LOIOLA, M.I.B. Flora do Ceará, Brasil: Polygalaceae. **Rodriguésia**, p. 673-692, v. 69, 2018.

LIMA, J.N.L.O.; SCARELI-SANTOS, C. Espécies vegetais tóxicas da família Apocynaceae: uma análise sobre a distribuição e os casos de intoxicação registrados em Araguaína, TO. **Revista Desafios**, p. 3-11, v. 3, 2016.

LIMA, N.V. **Determinação total de macro e microelementos nutricionais dos frutos das Campomanesia adamantium (Cambess): planta do cerrado brasileiro, 2018.** Dissertação (Mestrado em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste) Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, 2018.

LIMA, N.V.; ARAKAKI, D.G.; TSCHINKEL, P.F.S.; SILVA, A.F.; GUIMARÃES, R.C.A.; HIANE, P.; FERREIRA JUNIOR, M.A.; NASCIMENTO, V.A. First comprehensive study on total determination of nutritional elements in the fruit of the Campomanesia adamantium (Cambess): brazilian cerrado plant. **International Archives of Medicine**, p. 1, 2016.

LIMA, N.V.; ARAKAKI, D.G.; TSCHINKEL, P.F.S.; SILVA, A.F.; GUIMARÃES, R.C.A.; HIANE, P.; FERREIRA JUNIOR, M.A.; NASCIMENTO, V.A. **Investigation of Campomanesia Components: a fruit of Brazilian Cerrado.** In: Active Ingredients from Aromatic and Medicine Plants, Ed. Hany El-Shemy, 2016.

LINDH, U. **Biological functions of the elements.** In: SELINUS et al., Editors. Essentials of medical geology: revised edition. Springer Science Business Media Dordrecht, p. 129-177, 2013.

LINHARES, J.F.P.; HORTEGAL, E.V.; RODRIGUES, M.I.A.; SILVA, P.S.S. Etnobotânica das principais plantas medicinais comercializadas em feiras e mercados de São Luís, estado de Maranhã, Brasil. **Revista Pan-Amazônica Saúde**, p. 39-46, v. 5, 2014.

LIONE, A. Aluminum toxicology and the aluminum-containing medications. **Pharmacology & Therapeutics**, p. 255-285, v. 29, 1985.

LOPES, M.F.G.; ALMEIDA, M.M.B.; NOGUEIRA, C.M.D.; MORAIS, N.M.T.; MAGALHÃES, C.E.C. Estudo mineral de plantas medicinais. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, p. 115-116, v. 12, 2002.

LUDTKE, R.; SOUZA-CHIES, T.T.; MIOTTO, S.T.S. Bredemeyera Willd. e Securidaca L. (Polygaceae) na Região Sul do Brasil. **Brazilian Journal of Biosciences**, p. 69-79, v. 6, 2008.

MAcFARQUHAR, J.K.; BROUSSARD, D.L.; MELSTROM, P.; HUTCHINSON, R.; WOLKIN, A.; MARTIN, C.; BURK, R.F.; DUNN, J.R.; GREEN, A.L.; HAMMOND, R.; SCHAFFNER, W.; JONE, T.F. Acute selenium toxicity associated with a dietary supplement. **Archives of Internal Medicine**, p. 256-261, v. 170, 2010.

MAGRI, E.G.; NEVES, F.T.A.; KANESHIMA, E.N.; SILVA, J.C.; ANTUNES, V.S.; COSTA, F.P.; ROCHA, O.A.; TAGLIATI, C.A.; MARQUES, L.C. Toxicological evaluation of the João da Costa e Associações on Beagle dogs. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, p. 109-114, v. 22, 2011.

MAHAN, L.K.; ESCOTT-STUMP, S.; RAYMOND, J.L.; **Krause: alimentos, nutrição e dietoterapia**, 13ª Ed. Elsevier, 2013.

MAIGA, A.; DIALLO, D.; BYE, R.; PAULSEN, B.S. Determination of some toxic and essential metal nos in medicinal and edible plants from Mali. **Journal of Agriculture and Food Chemistry**, p. 2316-2321, v. 53, 2005.

MARET, W. **Zinc and zinc ions in biological systems**. In: Kretsinger, R.H.; Uversky, V.N.; Permyakov, E.A. (eds) Encyclopedia of Metalloproteins. Springer, New York, NY. p. 2396-2400, 2013.

MARQUES, M.C.M. Revisão das espécies do gênero BredemeyeraWilld. (Polygalaceae) do Brasil. **Rodriguésia**, p. 269-321, v. 32, 1980.

MARQUES, N.; LOSCHI, R. **Fitoterapia Funcional aplicada à prática esportiva**. São Paulo: Valéria Paschoal Editora Ltda., 2017.

MARTINEZ-FINLEY, E.J.; CHAKRABORTY, S.; ASCHNER, M. **Manganese in biological systems**. In: Kretsinger, R.H.; Uversky, V.N.; Permyakov, E.A. (eds) Encyclopedia of Metalloproteins. Springer, New York, NY. p. 1297-1303, 2013.

MASON, L.H.; HARP, J.P.; HAN, D.Y. Pb Neurotoxicity: Neuropsychological Effects of Lead Toxicity. **BioMed Research International**, p. 1-8, v. 2014, 2014.

MATAKI, P.; ZUMERLE, S.; MASTROGIANNAKI, M.; EL BALKHI, S.; DELGA, S.; MATHIEU, J.R.R.; CANONNE-HERGAUX, F.; POUPON, J.; SHARP, P.A.; VAULONT, S.; PEYSSONNAUX, C. Copper deficiency leads to anemia, duodenal hypoxia, upregulation of HIF-2 α and altered expression of iron absorption genes in mice. **PlosOne**, p. e59538, v. 8, 2013.

MATOZINHOS, C.N.; KONNO, T.U.P. Diversidade taxonômica de Apocynaceae na Serra Negra, MG, Brasil. **Hoehnea**, p. 569-595, v. 38, 2011.

MEENA, A.K.; BANSAL, P.; KUMAR, S.; RAO, M.M.; GARG, V.K. Estimation of heavy metals in commonly used medicinal plants: a Market basket survey. **Environmental Monitoring and Assessment**, p. 657-660, v. 170, 2010.

MENDES-GONÇALVES, R.B. **Prática de saúde: processos de trabalho e necessidades**. In: AYRES, J.R.C.M.; SANTOS, L. Organizadores. Saúde, sociedade e história: uma revista às contribuições de Ricardo Bruno Mendes-Gonçalves. São Paulo: Hucitec; Porto Alegre: Editora da Rede Unida, 2017.

MENGHINI, L.; EPIFANO, F.; LEPORINI, L.; PAGIOTTI, R.; TIRILLINI, B. Phytochemical investigation on leaf extract of *Cordia salicifolia* Cham. **Journal of Medicinal Food**, p. 193-194, v. 11, 2008.

MERTZ, W. Review of the scientific basis for establishing the essentiality of trace elements. **Biological Trace Elemental Research**, p. 185-191, v. 66, 1998.

MIGUEL, P.S.B.; GOMES, F.T.; ROCHA, W.S.D.; MARTINS, C.E.; CARVALHO, C.A.; OLIVEIRA, A.V. Efeitos tóxicos do alumínio no crescimento de plantas: mecanismos de tolerância, sintomas, efeitos fisiológicos, bioquímicos e controles genéticos. **CES Revista**, p. 13-29, v. 24, 2010.

MIHAYLOVA, D.; VRANCHEVA, R.; PETKOVA, N. OGNYANOV, M.; DESSEVA, I.; INANOV, I.; PAPOVA, M.; POPOVA, A. Carotenoids, tocopherols, organic acids,

carbohydrate and mineral content in different medicinal plant extracts. **Zeitschrift fur Naturforschung C Journal of Biosciences**, p. 439-448, v. 27, 2018.

MOHAMMADI, A.A.; ZAREI, A.; MAJIDI, S.; GHADERPOURY, A.; HASHEMPOUR, Y.; SAGHI, M.H.; ALINEJAD, A.; YOUSEFI, M.; HOSSEINGHOLIZADEH, N.; GHADERPOORI, M. Carcinogenic and non-carcinogenic health risk assessment of heavy metals in drinking water of Khorramabad, Iran. **MethodsX**, p. 1642-1651, v. 6, 2019.

MONTEIRO, C.P.; LAIRES, M.J. **Magnesium in health and disease**. In: Kretsinger, R.H.; Uversky, V.N.; Permyakov, E.A. (eds) Encyclopedia of Metalloproteins. Springer, New York, NY. p. 1264-1269, 2013.

MONTEIRO, M.I.C.; FRAGA, I.C.S.; YALLOUZ, A.V.; OLIVEIRA, N.M.M.; RIBEIRO, S.H. Determination of total chromium traces in tannery effluents by electro thermal atomic absorption spectrometry, flame atomic absorption spectrometry and UV – visible spectro photometric methods. **Talanta**, p. 629-633, v. 58, 2002.

MOREIRA, D.L.; TEIXEIRA, S.S.; MONTEIRO, M.H.D.; DE-OLIVEIRA, A.C.A.X.; PAUMGARTTEN, F.J.R.; Traditional use and safety of herbal medicines. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 24, p. 248-257, 2014.

MOREIRA, F.R.; MOREIRA, J.C. Os efeitos do chumbo sobre o organismo humano e seu significado para a saúde. **Revista Panamericana Salud Publica**, p. 229-129, v. 15, 2004.

MOROKAWA, R. **Apocynaceae s. str. do parque nacional da Serra da Canastra (MG) e anatomia floral de *Condylo carponisthmicum* (Vell.) A. DC. (rauvolfioideae)**. Dissertação (Mestrado em Biologia Vegetal) Universidade Estadual de Campinas: São Paulo, 2009.

MORS, W.B.; RIZZINI, C.T.; PEREIRA, N.A. **Medicinal Plants of Brasil**. Reference Publications, Inc. Algonac, Michigan, 2000.

MUNTEANU, C.; ILIUTĂ, A. The role of sodium in the body. **Balneo-Research Journal**, p. 70-74, v. 2, 2011.

Musso, C.G. **Magnesium metabolism in health and disease**. Int Urol Nephrol, p. 357-362, v. 41, 2009.

NARENDHIRAKNNAN, R.T.; SUBRAMANIAN, S.; KANDASWAMY, M. Mineral content of some medicinal plants used in the treatment of diabetes mellitus. **Biological Trace Elemental Research**, p. 109-115, v. 103, 2005.

NASCIMENTO, M.; LOUREIRO, F.E.L. **Fertilizantes e sustentabilidade: o potássio na agricultura brasileira, fontes e rotas alternativas**. Rio de Janeiro: CETEM/MCT, 2004.

NASIM, S.A.; DHIR, B. **Heavy metals alter the potency of medicinal plants**. In: Whitacre DM, Ed., 2010.

NAWROT, T.S.; STAESSEN, J.A.; ROELS, H.A.; SMEETS, K.; VANGRONVELD, J. **Cadmium and health risks**. In: Kretsinger, R.H.; Uversky, V.N.; Permyakov, E.A. (eds) Encyclopedia of Metalloproteins. Springer, New York, NY. p. 338-342, 2013.

NEWBERRY, S.J.; CHUNG, M.; ANDERSON, C.A.M.; CHEN, C.; FU, Z.; TANG, A.; ZHAO, N.; BOOTH, M.; MARKS, J.; HOLLANDS, S.; MOTALA, A.; LARKIN, J.K.; SHANMAN, R.; HEMPEL, S. Sodium and potassium intake: effects on chronic disease outcomes and risks. **Comparative effectiveness review**, 2018.

NOLI, F.; TSAMOS, P. Concentrations of heavy metals and trace elements in soils, water and vegetables and assessment of health risk in the vicinity of a lignite-fired power plant. **Science of the Total Environmental**, p. 377-385, v. 563, 2016.

NOSKOV, S.Y. **Potassium, physical and chemical properties**. In: Kretsinger, R.H.; Uversky, V.N.; Permyakov, E.A. (eds) Encyclopedia of Metalloproteins. Springer, New York, NY. p. 1807-1809, 2013b.

NOSKOV, S.Y. **Sodium, physical and chemical properties**. In: Kretsinger, R.H.; Uversky, V.N.; Permyakov, E.A. (eds) Encyclopedia of Metalloproteins. Springer, New York, NY. p. 2095-2096, 2013.

NRIAGU, J.O.; PACYNA, J.M. Quantitative assessment of world wide contamination of surface water and soils by trace metals. **Nature**, p. 134-139, v. 333, 1988.

NUNES, G.P.; SILVA, M.F.; RESENDE, U.M.; SIQUEIRA, J.M. Plantas medicinais comercializadas por raizeiros no Centro de Campo Grande, Mato Grosso do Sul. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, p. 83-92, v. 13, 2003.

NUNES, G.P.; SILVA, M.F.; RESENDE, U.M.; SIQUEIRA, J.M. Plantas medicinais comercializadas por raizeiros no centro de Campo Grande, Mato Grosso do Sul. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, p. 83-92, v. 13, 2003.

OBERLEAS, D.; HARLAND, B.; SKALNY, A. Biological role of macro and trace elements in humans and animals. **Saint Petersburg**, p. 544, 2008.

OBIAJUNWA, E.I.; ADEBAJO, C.A.; OMOBUWAJO, O.R. Essential and trace element contents of some Nigerian medicinal plants. **Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry**, p. 473-476, v. 252, 2002.

ODS - Office of Dietary Supplements of the National Institutes of Health (NIH): Magnesium: Fact Sheet for Health Professionals. Acessado em: 22 de Agosto de 2019.

OLIVEIRA, A.K.M.; OLIVEIRA, N.A.; RESENDE, U.M.; MARTINS, P.F.R.B. Ethnobotany and traditional medicine of the inhabitants of the Pantanal Negro sub-region and the raizeiros of Miranda and Aquidauna, Mato Grosso do Sul, Brazil. **Brazilian Journal of Biology**, p. 1-7, v. 71, 2011.

OLIVEIRA, A.K.M.; OLIVEIRA, N.A.; RESENDE, U.M.; MARTINS, P.F.R.B.; Ethnobotany and traditional medicine of the inhabitants of the Pantanal Negro sub-region and the raizeiros of Miranda and Aquidauna, Mato Grosso do Sul, Brazil, **Brazilian Journal of Biology**, p. 283-289, v. 71, 2011.

OMS – Organização Mundial da Saúde. Cuidados Primários de Saúde. Relatório da Conferência Internacional Sobre Cuidados da Saúde: Alma-Ata, 1979.

OTUNOLA, G.A.; AFOLAYAN, A.J. Proximate and elemental composition of leaf, corn, root and peel of *Hypoxis merocallideai*: Southern African multi purpose medicinal plant. **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, p. 535-539, v. 32, 2019.

PANTANO, G.; GROSSELI, G.M.; MOZETO, A.A.; FADINI, P.S. Sustentabilidade no uso do fósforo: uma questão de segurança hídrica e alimentar. **Química Nova**, p. 732-740, v. 39, 2016.

PANIZZA, S.T. **Como prescrever ou recomendar plantas medicinais e fitoterápicos**. 1ª ed. São Luiz: COMBRAFITO, 2010.

PARAB, N.; WIGHT, W. Determination of some trace elements and macro minerals of *Sesbania bispinosa* (Jacq.) W.F. Wight. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Research**, p. 1-19, v. 6, 2016.

PASCHOAL, V.; MARQUES, N.; BRIMBERG, P.; DINIZ, S. **Suplementação funcional magistral dos nutrientes aos compostos bioativos**. São Paulo: Valéria Paschoal Editora Ltda, 2008.

PASTORE, J.F.B.; SILVEIRA, J.B. Flora das cangas da Serra dos Carajás, Pará, Brasil: Polygalaceae. **Rodriguésia**, p. 1451-1458, v. 67, 2016.

PATIL, G.; IRGAN, A. Heavy metal contamination assesmet of Kanhargon dam water near Chhindwara city. **Acta Chimica and Pharmaceutica Indica**, p. 7-9, v. 1, 2011.

PEDRO, F.G.G.; ARRUDA, G.L.; OLIVEIRA, J.C.; SANTOS, A.D.; SIGARINI, K.S.; HERNANDES, T.; VILLA, R.D.; OLIVEIRA, A.P. Composição centesimal e mineral de plantas medicinais comercializadas no mercado do porto de Cuiabá, Mato Grosso, Brasil. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, p. 297-306, v. 18, 2016.

PEEK L., ABRAMSON, D.M.; COX, R.S.; FOTHERGIL, A.; TOBIN, J. **Children and disasters**. In: Handbook of disaster research: Springer; 2018, v. 8, p. 243-262.

PENNINGTON, J.A.T.; SHOEN, S.A. Estimates of dietary exposure to aluminium. **Food Additives & Contaminants**, p. 119-128, v. 12, 1995.

PEREIRA, B.M.R.; DAROS, M.D.R. PARENTE, J.P.; MATOS, F.J.D.A. Bredemeyeroside D, a novel triterpenoid saponin from *Bredemeyera floribunda*: A potente snake venom antidote activity on mice **Phytotherapy Research.**, p. 666-669, v. 10, 1996.

PEREIRA, G.A.P.; GENARO, P.S.; PINHEIRO, M.M.; SZEJNFELD, V.L.; MARTINI, L.A. Cálcio dietético – estratégias para otimizar o consumo. **Revista Brasileira de Reumatologia**, p. 164-180, v. 49, 2009.

PEREIRA, Z.V.; FERNANDES, S.S.L.; SANGALLI, A.; MUSSURY, R.M. Usos múltiplos de espécies nativas do bioma Cerrada no Assentamento Lagoa Grande, Dourados, Mato Grosso do Sul. **Revista Brasileira de Agroecologia**, p. 126-136, v. 7, 2012.

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

PETENATTI, M.E.; PETENATTI, E.M.; VITTO, L.A.D.; TEVES, M.R.; CAFFINI, N.O.; MARCHEVSKY, E.J.; PELLERANO, R.G. Evaluation of macro and microminerals in crude drugs and infusions of five herbs widely used as sedatives. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, p. 1144-1149, v. 21, 2011.

PICHTTEL, J.; SALT, C.A. Vegetative growth and trace metal accumulation on metalliferous wastes. *Journal of Enveronmental Quality*, p. 618-624, v. 27, 1998.

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

POSHENRIEDER, C.; BARCELÓ, J. **Aluminum in plants**. In: Kretsinger, R.H.; Uversky, V.N.; Permyakov, E.A. (eds) Encyclopedia of Metalloproteins. Springer, New York, NY. p. 34-38, 2013.

QUERALT, I.; OVEJERO, M.; CARVALHO, M.L.; MARQUES, A.F.; LLABRÉS, J.M.; Quantitative determination of essential and trace element content of medicinal plants and their infusions by XRF and ICP techniques. **X-Ray Spectrometry**, p. 213-217, v. 34, 2005.

QUINET, C.G.P.; ANDREATA, R.H.P. Estudo taxonômico e morfológico das espécies de Apocynaceae Adans. na reserva Rio das Pedras, município de Mangaratiba, Rio de Janeiro, Brasil. **Pesquisa Botânica**, p. 13-74, v. 56, 2005.

RAJURKAR, N.S.; DAMAME, M.M. Elemental analysis of some herbal plants used in the treatment of cardiovascular disease by NAA and ASS. **Journal of Radioanalytical of Nuclear Chemistry**, p. 77-80, v. 219, 1997.

RAHMATI, S.; AZAMI, M.; DELPISHEH, A.; AHMADI, M.R.H.; SAYEHMIRI, K. Total Calcium (Dietary and Supplementary) Intake and Prostate Cancer: a Systematic Review and Meta-Analysis. **Asian Pac J Cancer Prev**, p. 1449-1456, v. 19, 2018.

RAVEN, J.A. RNA function and phosphorus use by photosynthetic organisms. **Front Plant Sci**, p. 536, v. 4, 2013.

REHMAN, K.; NARANMANDURA, H. Arsenic metabolism and thioarsenicals. **Metallomics**, p. 881-892, v. 4, 2012.

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.; NASCINEMTNO, V.A. Evaluation of level of essential elements and toxic metal in the medicinal plant *Hymenaea martiana* Hayne (Jatobá) used by mid-west population of Brazil. **Scientific World Journal**, p. 1-7, v. 2019, 2019.

ROCHA, L.S.; ARAKAKI, D.G.; BOGO, D.; MELO, E.S.P.; LIMA, N.V.; SOUZA, I.D.; GARRISON-ENGBRECHT, A.J.; GUIMARÃES, R.C.A.; NASCIMENTO, V.A. Evaluation of level of essential elements and toxic metal in the medicinal plant *Hymenaea*

martiana Hayne (Jatobá) used by mid-west population of Brazil. **The Scientific Word Journal**, p. 1-7, v. 2019, 2019.

ROCHA, L.S.; **Avaliação das concentrações de macro e microelementos das folhas e cascas in natura e no chá das folhas e cascas de Hymenaea martiana Hayne (Fabaceae)**. Dissertação (Mestrado em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste), Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, 2018.

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

ROCHA, L.S.; GONÇALVES, D.A.; ARAKAKI, D.G.; TSCHINKEL, P.F.S.; LIMA, N.V.; OLIVEIRA, L.C.S.; GUIMARÃES, R.C.A.; NASCIMENTO, V.A. Data on elemental composition of the medicinal plant Hymenaea martiana Hayne (Jatobá). **Data in Brief**, p. 58, v. 120, 2018.

ROSSELLI, W.; KELLER, C.; BOSCHI, K. Phytoextraction capacity of trees growing on a metal contaminated soil. **Plant soil**, p. 265-272, v. 256, 2003.

ROY, P.; SAHA, A. Metabolism and toxicity of arsenic: a human carcinogen. **Current Science**, p. 38-45, v. 82, 2002.

SAITO, M.L.; OLIVEIRA, F. Morfodiagnose e identificação cromatográfica em camada delgada de chá de bugre – *Cordia ecalyculata* Vell. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, p. 1-16, v. 67, 1986.

SALAHINEJAD, M.; AFLAKI, F. Toxic and essential mineral elements content of black tea leaves and their infusions consumed in Iran. **Biological Trace Elemental Research**, p. 109-117, v. 134, 2010.

SALGUEIRO, L.; MARTINS, A.P.; CORREIA, H. Raw materials: the importance of quality and safety. A review. **Flavour and Fragrance Journal**, p. 253-271, v. 25, 2010.

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

SANTOS, M.A.C.; ELISABETSKY, E. Etnofarmacologia como ferramenta na seleção de espécies de plantas medicinais para triagem de atividade antitumoral. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, p. 7-17, v. 2, 1999.

SANTOS, M.C.A.; FREITAS, S.P.; AROUCHA, E.M.M.; SANTOS, A.L.A. Anatomia e histoquímica de folhas e raízes de vinca (*Catharanthus roseus* (L.) G. Don). **Revista de Biologia e Ciências da Terra**, p. 1-7, v. 9, 2009.

SARMA, H.; SARMA, C.M. Alien traditionally used plants species of Manas Biosphere Reserve, Indo-Burma hotspot. **Zeitschrift Fur Arznei and Gewurzpflanzen**, p. 117-120, v. 13, 2008.

SATTAR, A.; RAZAQUE, G.; AHMED, N.; JAN, S.U.; MUSTAFA, G.; QADIR, A.; RASHEED, Q.; AKHTAR, B.; SHAH, W. Toxic metal detection in natural/herbal products in the market of Quetta, Pakistan. **Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences**, p. 4083-4087, v. 4, 2017.

SEALE, L.A.; BERRY, M.J. **Selenium in human health and disease**. In: Kretsinger, R.H.; Uversky, V.N.; Permyakov, E.A. (eds) Encyclopedia of Metalloproteins. Springer, New York, NY. p. 1914-1919, 2013.

SEREBRYANSKY, E.P.; SKALNY, A.V.; KUZNETZOV, V.V. **Rapid ICP-OES determination of up to 20 essential and toxic elements in human hair for estimation of human microelemental status**. In: Proc of 21st Workshop on Macro and Trace Elements, Jena, Germany, p. 19-24, 2002.

SHAHEEN, N.; IRFAN, N.M.; KHAN, I.N.; ISLAN, S.; ISLAN, M.S.; AHMED, M.K. Presence of heavy metals in fruit and vegetables: health risk implications in Bangladesh. **Chemosphere**, p. 431-438, v. 152, 2016.

SHARMA, H.; RAWAL, N.; MATHEW, B.B. The characteristics, toxicity and effects of cádmium. **International Journal of Nanotechnology and Nanoscience**, p. 1-9, v. 3, 2015.

SHEDED, G.M.; PULFORD, I.D.; HAMED, I.A. Presence of major and trace elements in seven medicinal plants growing in the South-Eastern Desert, Egyptian. **Journal of Arid Environmental**, p. 210-217, v. 66, 2006.

SHEKHAWAT, K.; CHATTERJEE, S.; JOSHI, B. Chromium toxicity and its health hazards. **International Journal of Advanced Research**, p. 167-172, v. 3, 2015.

SHLYKOV, M.A.; CHAN, H.; SAIER JR, M.H. **Lead toxicity**. In: Kretsinger, R.H.; Uversky, V.N.; Permyakov, E.A. (eds) Encyclopedia of Metalloproteins. Springer, New York, NY. p. 1191-1196, 2013.

SILVA, A.C.N.G.; AMARANTE, C.B. Determinação de metais nas folhas e chás de pariri (*Arrabidaea chica*), por espectroscopia de absorção atômica, oriundas da feira do Ver-o-Peso e distrito de Mosqueiro (PA). **Enciclopédia Biosfera**, p. 1-15, v. 16, 2019.

SILVA, A.L.O.; BARROCAS, P.R.G.; JACOB, S.C.; MOREIRA, J.C. Dietary intake and health effects of selected toxic elements. **Brazilian Journal of Plant Physiology**, p. 79-93, v. 17, 2005.

SILVA, B.; FAUSTINO, P. An overview of molecular basis of iron metabolism regulation and the associated pathologies. **Biochemica et Biophysica Acta**, p. 1347-1359, v. 1852, 2015.

SILVA, J.B. **A implementação das políticas de plantas medicinais e de fitoterápicos em municípios com programas estruturados**. Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem e Saúde Pública da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

SILVA, N.C.D.; TELES, T.L.; BORGES, I. Macrominerais: deficiência e interações com a produção e nutrição de ruminantes. **Scientia Agraria Paranaensis**, p. 263-271, v. 17, 2018.

SILVEIRA, E.R.; FALCÃO, M.J.C.; MENEZES JR.; KINGSTON, D.G.I.; GLASS, T.R. Penta oxygenated xanthenes from *Bredemeyera floribunda*. **Phytochemistry**, p. 1433-1436, v. 39, 1995.

SKALNY, A.V. Bioelementology as an interdisciplinary integrative approach in life sciences: terminology, classification, perspectives. **Journal of Trace Elements and Biology**, p. S2-S10, v. 255, 2011.

SKALNY, A.V.; KARGANOV, M.Yu.; SKALNAYA, M.G.; GRAKLIS, A.R.; LOBANOVA, Yu.N.; MEDVEDEVA, U.S.; CHEREPOV, A.V. **Polysystemic investigation of children, living in a megalopolis: environmental aspects**. In: Polysystemic approach to school, sport and environment medicine. Ed by: Mikhail Karganov. Foster City: OMICS, p. 93-117, 2014.

SKALNY, A.V.; KUDRIN, A.V. **Radiaton, trace elements, antioxidants and immunity (trace elements in restoration of health of Chernobyl veterans)**. Moscow: Lir Maket, p. 421, 2000.

SKALNY, A.V.; SKALNAYA, M.G. **Epidemiology of microelementoses in Russian children**. In: Proc of 19th Symp Mengen und Spurenelemente, jena, Germany, p. 925-931, 1999.

SKALNY, A.V.; SKALNAYA, M.G. **The multielement hair analysis as a tool for preliminar evaluation of severe technogenic pollution effects on the children's health**. In: Proc of 4th International Symp on Trace Elements in Human: New Perspectives, Athens, Greece, p. 333-344, 2003.

SOUZA, I.D.; ARRUDA, A.L.A.; SILVA, A.F.; ROSA, R.H.; FERREIRA JUNIOR, M.A.; NASCIMENTO, V.A.; GUIMARÃES, R.C.A. Identification of macroelements and microelementos in the leaves of the *Synadenium grantii* Hook used as medicinal plant in the Brazil. **International Archives of Medicine**, p. 1-12, v. 10, 2017.

SOUZA, I.D.; **Avaliação das concentrações de macro e microelementos das folhas de *Synadenium grantii* Hook. f. (Euphorbiaceae)**. Dissertação (Mestrado em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste), Universidade Federal de Mato Grosso do sul, 2017.

SOUZA-MOREIRA, T.M.S.; SALGADO, H.R.N.; PIETRO, R.C.L.R. O Brasil no contexto de controle de qualidade de plantas medicinais. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, p. 435-440, v. 20, 2010.

SRIVASTAVA, N.; SINGH, S.; GUPTA, A.C.; SHANKER, K.; BAWANKULE, D.U.; LUQMAN, S. Aromatic ginger (*Kaempferia galanga* L.) extracts with ameliorative and protective potential as a functional food, beyond its flavor and nutritional benefits. **Toxicology Reports**, p. 521-528, v. 6, 2019.

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

SUSSULINI, A.; ARRUDA, M.A.Z. Determinação do cromo (VI) por espectrometria de absorção atômica com chama após a extração e pré concentração no ponto de nuvem. **Eclética Química**, p. 73-80, v. 31, 2006.

TEMPLE, V.J.; MASTA, A. Zinc in human health. **Papua New Guinea Medicinal Journal**, p. 146-158, v. 47, 2004.

TIWARI, S.; THIPATHI, I.P.; TIWARI, H.L. Effectsof lead on environment. **Emerging Research in Management & Technology**, p. 1-5, v. 2, 3013.

TSCHINKEL, P.F.S.; MELO, E.S.P.; DUTRA, Z.M.; LIMA, N.V.; ARAKAKI, D.G.; ROSA, R.H.; GONÇALVES, D.A.; SOUZA, I.D.; GUIMARÃES, R.C.A.; BOGO, D.; NASCIMENTO, V.A. Data on ICP-OES and emulsion stability of Bredemeyera floribunda root extratc: medicinal plant used by the Brazilian rural population to treat snakebites. **Data in Brief**, p. 103940, v. 24, 2019.

US – Food and Drug Administration. Food Labeling: Revision of the Nutrition and Supplement Facts Labels, p. 33894-33895, v. 81, 2016.

USEPA. **Supplementary Guidance for Conducting Health Risk Assessment of Chemical Mixtures**. Risk Assessment Forum Technical Panel EPA/630/R-00/002, USEPA, Washington, DC, USA, 2000.

USGS. **Mineral commodity summaries, cádmium**. United States Government Printing Office, Washington, 2008.

USP, Official from December 1, 2017. Copyright (c) The United States Pharmacopeial Convention. All rights reserved, 2017.

VAHTER, M.; CONHA, G. Role of metabolismo in arsenic toxicity. **Pharmacology & Toxicology**, p. 1-5, v. 89, 2001.

VARGAS, L.M. **Efeitos do cádmio e do seleno-furanosídeo sobre a atividade da amino levulinato desidratase de ovário in vitro e ex vivo**. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade Federal de Pampa, Uruguaiana, 2014.

VASQUEZ, S.P.F.; MENDONÇA, M.S.; NODA, S.N. Etnobotânica de plantas medicinais em comunidades ribeirinhas do município de Manacapuru, Amazonas, Brasil. **Acta Amazônica**, p. 457-472, v. 44, 2014.

VIEIRA, D.D.; CONCEIÇÃO, A.S.; MELO, I.M.; STAPF, M.N.S. A família Boraginaceae sensu lato na APA Serra Branca/Raso da Catarina, Bahia, Brasil. **Roriguésia**, p. 151-168, v. 64, 2013.

VITAL, F.A.Z.; SOUZA, T.V.; MANSANARES, M.E. A família Apocynaceae Juss. no município de Lavras, Minas Gerais. **Scientific Eletronic Archives**, p. 15-25, v. 10, 2017.

VITORINO, A.C.T.; FERREIRA, M.M.; CURI, N.; LIMA, J.M.; SILVA, M.L.N.; MOTTA, P.E.F. Mineralogia, química e estabilidade de agregados do tamanho de silte de solos da região sudeste do Brasil. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, p. 133-141, v. 38, 2003.

VULCANO, I.R.C.; SILVEIRA, J.N.; ALVAREZ-LEITE, E.M. Teores de chumbo e cádmio em chás comercializados na região metropolitana de Belo Horizonte. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, p. 425-431, v. 44, 2008.

WADA, D. What are trace elements? Their deficiency and excess states. **Japan Medical Association Journal**, p. 351-358, v. 47, 2004.

WHO - Working Group on Sodium, Chlorides, and Conductivity in Drinking-Water (1978: Hague, Netherlands.), World Health Organization. Regional Office for Europe, WHO Working Group on Sodium, Chlorides and Conductivity in Drinking-Water and WHO Working Group on Sodium, Chlorides, and Conductivity in Drinking-Water (1978 : Hague, Netherlands) Sodium, chlorides, and conductivity in drinking-water : report on a WHO working group, The Hague, 1-5 May 1978. World Health Organization, Regional Office for Europe, Copenhagen, 1979.

WHO - World Health Organization. Guidelines for Drinking-Water Quality, 4th ed.; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2011.

WHO (world Health Organization) **Cadmium review**. Nordic Council of Ministers, 2003.

WHO. Trace elements in human nutrition and health. Geneva: World Health Organization, p. 343, 1996.

WHO - World Health Organization. Permissible limits of heavy metals in soil and plants. Geneva, Switzerland, 1996b.

WHO - Environmental Health Criteria 184 — Aluminium. International Programme on Chemical Safety Geneva, World Health Organization, 1997.

WHO. Traditional medicine strategy 2002-2005, Geneva, 2002.

WHO - Quality Control Methods for Medicinal Plant Materials, Revised, Wong, M.K., Tan, P., Wee. Geneva, 2005.

WONGSASULUK, P.; CHOTPANTARAT, S.; SIRIWONG, W.; ROBSON, M. Heavy metal contamination and human risk assessment in drinking water from shallow

groundwater wells in an agricultural área in Ubon Ratchathani province, Thailand. **Environmental Geochemistry and Health**, p. 169-182, v. 36, 2014.

YI, Y.J.; YANG, Z.F.; ZHANG, S.H. Ecological risk assessment of heavy metals in sediment and human health risk assessment of heavy metals in fish in the middle and lower reaches of the yangtze river basin. **Environmental Pollution**, p. 2575-2585, v. 159, 2011.

YOSHIDA, M. Is chromium and essential trace element in human nutrition? **Nihon Eiseigaku Zasshi**, p. 485-491, v. 67, 2012.

YUEN, H.W.; BECKER, W. **Iron Toxicity**. [Updated 2019 Jun 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.

ZENDRON, R. Mecanismos de neurotoxicidade e doenças neurológicas relacionadas à intoxicação por metais pesados. **Revista Brasileira de Nutrição Funcional**, p. 45-51, v. 64, 2015.

ZHANG, J. WANG, H.M.; ZHAO, Y.L.; ZUO, Z.T.; WANG, Y.Z.; JIN, H. Comparison of mineral element content in a functional food Maca (*Lepidium meyenii* Walp.) from Asia and South America. **Journal of Analytical Methods in Chemistry**, p. 1-4, v. 2015, 2015.

ZHU, L.; CULLEN, W.R. Effects of some heavy metals on cell suspension cultures of *Catharanthus roseus*. **Journal of Environmental Sciences**, p. 60-65, v. 7, 1995.

ONU - **Organização das Nações Unidas**. Declaração Universal dos Direitos Humanos da ONU. Disponível em : <https://nacoesunidas.org/> Acesso em :02/03/2020.

World Health Organization. **Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee**. Geneva: Switzerland; 1995.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Atenção Primária à Saúde. **Guia alimentar para crianças brasileiras menores de 2 anos/** Ministério da Saúde, Secretárias de Atenção Primária à Saúde, Departamento de Promoção da Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

ANEXO 1 - Data on ICP OES and emulsion stability of *Bredemeyera floribunda* root extract: Medicinal plant used by the Brazilian rural population to treat snakebites

Data in brief 24 (2019) 103940



Contents lists available at ScienceDirect

Data in brief
journal homepage: www.elsevier.com/locate/dib



Data Article

Data on ICP OES and emulsion stability of *Bredemeyera floribunda* root extract: Medicinal plant used by the Brazilian rural population to treat snakebites



Paula Fabiana Saldanha Tschinkel ^a,
Elaine Silva de Pádua Melo ^a, Zizelina Mendes Dutra ^b,
Nayara Vieira de Lima ^a, Daniela Granja Arakaki ^a,
Rafaela Henriques Rosa ^a, Daniel Araujo Gonçalves ^c,
Igor Domingos de Souza ^a,
Rita de Cassia Avellaneda Guimarães ^b, Danielle Bogo ^b,
Valter Aragão do Nascimento ^{a,*}

^a Group of Spectroscopy and Bioinformatics Applied Biodiversity and Health (GEBABS), School of Medicine, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande/MS, Brazil, S/N, Campo Grande, 79070-900, Brazil

^b Unidade de Tecnologia de Alimentos e Saúde Pública, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, 79100, Campo Grande, MS, Brazil

^c Department of Chemistry, Minas Gerais State University, UEMG, Ituiutaba, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 4 March 2019

Received in revised form 30 March 2019

Accepted 15 April 2019

Available online 23 April 2019

Keywords:

Bredemeyera floribunda

Traditional medicine

Elemental content

Emulsion stability

ABSTRACT

Bredemeyera floribunda Willd (*B. floribunda*) is a medicinal plant used by the Brazilian rural population to treat snakebites, but there are no data on the elemental composition and stability of the emulsion of extract of this plant. In this article, we present for the first time data on contents obtained the roots of the medicinal plant *B. floribunda* by using inductively coupled plasma optical spectrometry (ICP OES), as well as the data on preliminary stability tests of emulsions formulated with aqueous extract of this plant. The first set of data shows a total of 13 elements (Al, Ca, Cr, Fe, K, Mg, Mn, Na, Ni, P, Cu, Se and Zn) detected in the roots of the plant. The second set of data shows that the extract data of the *B. floribunda* roots presented an emulsifying potential. In addition, the article provides information on the heating program for microwave oven digestion and ICP OES operating conditions. The data

* Corresponding author.

E-mail address: valter.aragao@ufms.br (V.A. do Nascimento).

<https://doi.org/10.1016/j.dib.2019.103940>

2352-3409/© 2019 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Specifications Table

Subject area	Biochemistry
More specific subject area	Plant medicine
Type of data	Table
How data was acquired	Microwave oven (Speedwave four, Berghof, Eningen, BW, Germany) and ICP OES (iCAP 6300 Duo, Thermo Fisher Scientific, Bremen, Germany) Drying oven (Lawes 880X52T); Thermostatic Bath (FISATOM series, 034365 model: 550); pH meter (HANNA, Model pH 21).
Data format	Raw roots, Analyzed
Experimental factors	Pretreatment methods for the digestion of samples: (i) The roots underwent a process of drying (samples were drying for 24 h in a hot oven at 40 °C); (ii) The dried roots were triturated using the Thermomix TM5 equipment (Vorwerk LLC, USA); (iii) In 0.25 g of triturated roots was added 3 ml of HNO ₃ (65% Merck), 1 ml of H ₂ O ₂ (35% Merck) and 2.0 ml of high-purity water; Preparation of the aqueous extract of the <i>B. floribunda</i> root. (i) Roots were washed with high-purity water, and later ground in a knife mill; (ii) Subsequently the crushed roots were oven dried at 40 °C for 48 hours; (iii) The aqueous extract was obtained by the hot maceration technique, subsequently the material is left in contact with the extracting solvent (distilled water) for 30 minutes;
Experimental features	Determination of concentration levels of contents (Al, Ca, Cr, Fe, K, Mg, Mn, Na, Ni, P, Cu, Se and Zn) in the root of the medicinal plant <i>B. floribunda</i> . Development and evaluated the physical stability of emulsions formulated with aqueous extract of the <i>B. floribunda</i> root.
Data source location	Bebedouro settlement, Nova Alvorada do Sul, Mato Grosso do Sul, Brazil, W -21.467389; S -54.383361, identified by Dr. Flávio Macedo Alves and Geraldo Damasceno Júnior
Data accessibility	Deposited in the herbarium of Federal University of Mato Grosso do Sul under the number CGMS 54366 available in: www.splink.org.br/form?lang=pt&collectioncode=CGMS
Related research article	Rocha et al. [1], Data on elemental composition of the medicinal plant <i>Hymenaea martiana</i> Hayne (Jatobá), Data in Brief, 19(2018), pp. 959–964.doi: 10.1016/j.dib.2018.05.142

Value of the data

- The elemental quantification is useful in preventing accidental toxicity in use of *B. floribunda* roots as a medicine.
- The data obtained of elemental contents of *B. floribunda* can be compared with other results published in the literature on medicinal plants.
- The extract data of the *B. floribunda* roots presented an emulsifying potential and can be inserted in the alimentary area, providing a new alternative to the allergic individuals to certain already commercialized emulsifiers.
- This data may be useful for the pharmaceutical industry and assist in the development of new herbal medicines.

1. Data

The data presented in subsection 1.1 include results on elemental content in *Bredemeyera floribunda* Willd (Polygalaceae) roots detected by inductively coupled plasma optical atomic emission spectrometer (ICP OES) referred in Table 1, presented in mg/Kg according to international standardization.

In subsection 1.2 we presented data on the characterization studies performed with the measurement of pH, and de-emulsification index for 240 minutes, centrifugations test at 1000, 2500 and 3500 rpm and thermal stress from 40 to 80 °C (Table 2). The latter data (subsection 1.3, Table 3) includes the Freeze-thaw cycle in a total of 6 cycles, each one consisting by the cooling the samples to 4 °C for 24 h and then heating it to 45 °C for 24 h; initial pH, final pH and accelerate stability test for 30 days.

1.1. Data analysis by ICP OES

In Table 1, a total of 13 elements (Al, Ca, Cr, Fe, K, Mg, Mn, Na, Ni, P, Cu, Se and Zn) were quantified in the roots of the *B. floribunda*. The data in Table 1 show that Co level was below limit of detection in root samples. The experiments were analyzed by ICP OES after digestion procedures (Tables 4 and 5).

1.2. Data on physical stability obtained from macroscopic analysis, de-emulsification index tests, centrifugations test, thermal stress and pH analysis

1.2.1. Macroscopic analysis and emulsifying capacity

Macroscopic analysis of the tested formulations revealed that the aqueous extracts of the plant roots had a creamy, white, shiny appearance. Analysis of the emulsion type determination test and study of the emulsifying capacity revealed that the emulsion presented an aqueous external phase, characterized as O/A (oil/water) type emulsion. However, such extract may be used in O/A or A/O (water/oil) formulations, since the amount of the dispersed (oil) phase should be high in volume to

destabilize the emulsion. In carrying out the emulsion type test and emulsifying ability study, it was found that 680 ml of oil is required to totally destabilize the emulsion. On the other hand, an amount of 560 ml of oil is required to initiate the disestablishment of 35 ml of the aqueous extract. The pure extract (E1) presented superior characteristics when compared to standard (egg white (P1)) in the expansion versus volume aspect. By means of this test, it was possible to analyze that 10 mL of emulsion of the pure extract with sugar (E2) (1: 1 v/v) presented expansion volume of 150 mL, whereas 10 mL of the standard (egg white (P1)) with sugar (1: 1 v/v) presented the final volume of 30 mL.

Table 1

Analytical data on elemental content present in the *B. floribunda* roots detected in ICP OES (in units of mg/Kg $\pm$ standard deviation of triplicate).

Elements	<i>B. floribunda</i> mg/Kg
Al	238.30 $\pm$ 7.80
Ca	2843.9 $\pm$ 92.12
Co	< LOD
Cr	2.70 $\pm$ 0.04
Cu	18.79 $\pm$ 1.86
Fe	387.07 $\pm$ 9.50
K	551.50 $\pm$ 16.80
Mg	318.40 $\pm$ 9.24
Mn	20.80 $\pm$ 0.50
Na	177.75 $\pm$ 6.40
Ni	0.80 $\pm$ 0.02
P	546.60 $\pm$ 11.50
Se	458.90 $\pm$ 15.85
Zn	8.13 $\pm$ 0.16

< LOD - Analyte concentrations were below the limits of detection.

4

P.F.S. Tschinkel et al. / Data in brief 24 (2019) 103940

Table 2

Data obtained from de-emulsification index tests, centrifugations test, thermal stress and pH analysis of the formulations containing the *B. floribunda* extract and their respective standards.

Avaliations	E1	E2	E3	P1	P2	P3
De-emulsification index (ml)						
0 min.	0	0	0	0	0	0
15 min.	0	0	0	0	0	0
30 min.	0	0	0	0	0	0
60 min.	0	0	1.36 ml	0	0	0
120 min.	1.91 ml	0	3.36 ml	0	0	1.63 ml
240 min.	3.9 ml	0	5.4 ml	0	0	2.7 ml
Total de-emulsification	5.81 ml	0	10.12 ml	0	0	4.33 ml
Centrifugations test	Stable	Stable	Partly stable	Stable	Stable	Partly Stable
Thermal stress (Temperature)	N (40–80 °C)	N (40–80 °C)	PD (40–80 °C)	N (40–80 °C)	N (40–80 °C)	PD (40–80 °C)
Final pH ¹⁾	3.6	4.0	3.42	—	8.45	8.76

E1 = pure extract, E2 = extract and sugar; E3 = extract and sodium chloride; P1 = standard (egg white); P2 = standard (egg white) and sugar, P3 = standard (egg white) and sodium chloride; Final pH¹⁾ = thermal stress; PD = partial destabilization; N = normal (there were no changes).

1.2.2. De-emulsification index tests

Data on physical stability obtained from de-emulsification index tests, centrifugations test, thermal stress and pH analysis of the formulations containing the *B. floribunda* extract and their respective standards are presented in Table 2. For 30 minutes after the emulsions were elaborated, no sample had de-emulsification. After 60 minutes the E3 (extract and sodium chloride) sample showed initial de-emulsification. Samples P3 (standard (egg white) and sodium chloride) and E1 showed initial de-

emulsification after 120 minutes of emulsion preparation. On the other hand, E3 after 120 minutes presented intermediate de-emulsification index. At the end of the 240 minutes, only samples P2 (standard (egg white) and sugar) and E2 did not present de-emulsification, E3 and P3 presented total de-emulsification, and sample E1 presented an intermediate de-emulsification index.

Table 3

Data obtained from Freeze-thaw cycle tests, accelerated stability tests and pH analysis of the formulations containing the *B. floribunda* extract and their respective standards.

Avaliations	E1	E2	E3	P2	P3
Freeze-thaw cycle (ml)					
1° cycle	<1 ml	0	<1 ml	0	<1 ml
2° cycle	3 ml	<1 ml	3.58 ml	1.46 ml	2.33 ml
3° cycle	5.06 ml	2.50 ml	5.70 ml	3.33 ml	5.53 ml
4° cycle	8.33 ml	3.66 ml	10.46 ml	5.16 ml	8.23 ml
5° cycle	6.40 ml	6.66 ml	DT	8.33 ml	DT
6° cycle	DT	7.23 ml	—	10.51 ml	—
Initial pH ²⁾	3.8	4.03	3.44	8.52	8.81
Final pH ³⁾	4.0	4.3	3.5	8.0	8.5
Accelerated stability tests					
3rd day (ml)	<1.0	<1.0	5.4	<1.0	4.5 ml
7th day (ml)	3.0	2.5	DT	3.0	DT
15th day (ml)	4.5	4.25	DT	4.5	DT
30th day (ml)	4.5	4.25	DT	4.5	DT
Initial pH ⁴⁾	3.8	4.03	3.44	8.52	8.81
Final pH ⁵⁾	3.4	5.2	3.0	8.64	7.4

E1 = pure extract, E2 = extract and sugar; E3 = extract and sodium chloride; P2 = standard (egg white) and sugar, P3 = standard (egg white) and sodium chloride; Initial pH²⁾ = Freeze-thaw cycle, Final pH³⁾ = Freeze-thaw cycle; DT = de-emulsification; initial pH⁴⁾ = accelerated stability testing, final pH⁵⁾ = accelerated stability testing.

Table 4

Operating program for the microwave digestion system.

Step	Power (%) ^a	Temperature (°C)	Time (min)	Pressure (Bar)
1	90	160	5	35
2	90	190	10	35
3	0	50	10	0

^a 100% power correspond to 1450 W.

1.2.3. Centrifugations test

The formulations E1, E2, P1 and P2 were approved in the centrifugation test; however the formulation with the plant extract showed higher resistance to centrifugation compared to the standard.

1.2.4. Thermal stres

Samples with sodium chloride addition (E3 and P3) did not withstand the process, i.e. the formulations were intensively modified after the centrifugation test (Table 2). Samples P3 and E3 are partially stable according to the temperature rise from 40 °C to 80 °C, in fact, the process interfered in the stability of the samples, which released water, occurring phase separation. It is observed in Table 2 that some samples (E1, E2, P1 and P2) submitted to thermal stress were stable and no phase separation occurred.

1.3. Data on physical stability obtained from freeze-thaw cycle tests, accelerated stability tests and pH analysis

1.3.1. Freeze-thaw cycle tests

The data in Table 3 show the results obtained from Freeze-thaw cycle tests, accelerated stability tests and pH analysis of the formulations containing the *B. floribunda* extract and their respective standards. As shown in Table 3, only the E2 and P2 samples were stable at the end of the Freeze-thaw

cycle tests. The E2 sample had a lower de-emulsification index compared to P2 (Table 3). There was a variation of the pH of the samples, however, occurring with higher intensity in the samples with egg white.

1.3.2. Accelerated stability tests

The results of the accelerated stability study revealed that on the 3rd day only the E3 and P3 samples had de-emulsification index >1 mL ($E3 = 5.4$ mL and $P3 = 4.5$ mL). In addition, on day 7 samples E3 and P3 had a total de-emulsification index and were discarded.

According to the data in Table 3, samples E1, E2 and P2 remained stable after the end of 30 days. The E2 sample has the lowest de-emulsification rate within 30 days (4.25 mL). However, samples E1 and P2 reached the same de-emulsification index (4.5 mL) over the course of 30 days. After the 15th day, there was no de-emulsification of samples E1, E2 and P2, which is interesting from the commercial point of view, since the functional characteristics of a final product can influence its shelf life without any retrogradation or release of liquids from the product over time.

2. Experimental design, materials and methods

2.1. Plant material

Bredemeyera floribunda Willd was collected in June 2016 from (rural region) in the Nova Alvorada region/Brazil (Coordinates: $21^{\circ}46'73.89''S$; $54^{\circ}38'33.61''W$. Altitude 510 m). The specimen (deposit number 54366 CGMS) was deposited on June 4th 2017 at Biology Department of Biology Herbarium (UFMS). The plant was identified by biologists Flávio Macedo Alves and Geraldo Alves Damasceno Junior. The project was registered in the National System of Genetic Resource Management and Associated Traditional Knowledge (SisGen, nº A7716EC).

6

P.F.S. Tschinkel et al. / Data in brief 24 (2019) 103940

2.2. Microwave-assisted digestion

The roots were subjected to a drying process for 24 h in a hot oven at $40^{\circ}C$. Subsequently, the dried samples were crushed and sieved (stainless steel sieve, 200 μm granulometry). Approximately an amount of 0.25 g roots of *B. floribunda* was digested with 3.0 mL of HNO_3 (65%, Merck), 1.0 mL of high-purity water (18 M Ω cm, Milli-Q, Millipore, Bedford, MA, USA) and 2.0 mL of H_2O_2 (35%, Merck) in microwave digestion system (Speedwave four, Berghof, Eningen, BW, Germany), according to the digestion program presented in Table 4 [1]. The resulting solutions were cooled and diluted to 30 mL with high-purity water. A similar digestion was performed for standard reference material, trace elements in Pine Needles (SRM 1575a), and certificate by National institute of standards and technology - NIST.

After digestion step, the samples were analyzed by ICP OES. High purity argon 99,996% (White-Martins-Praxair) was utilized to purge the optic, plasma generation.

2.3. Process of data analysis by ICP OES

The contents of macro and microelements (Al, Ca, Co, Cr, Cu, Fe, K, Mg, Mn, Na, Ni, P, Se and Zn) in *B. floribunda* were determined by ICP OES (iCAP 6300 Duo, Thermo Fisher Scientific, Bremen, Germany). The calibration curves and stock solution to mineral detection were set up with high-purity water and nitric acid. The concentrations of the different elements in these samples were measured using the corresponding multi elementary standard solution (100 mg L^{-1}) containing Al, Ca, Co, Cr, Cu, Fe, K, Mg, Mn, Na, Ni, P, Se and Zn (Specsol, São Paulo, Brazil). Axial view was used for elements determination and 3 replicates were used to measure the analytical signal. All glassware were soaked in nitric acid ($10\% v v^{-1}$) during 24 h for decontamination. ICP OES operating conditions are summarized in Table 5.

Table 6 show limit of detection (LODs) calculated according to IUPAC as 3 times standard deviation from blank sign (SB) divided by calibration curve slope (m): $LOD = 3*SB/m$ [2]. The limit of quantification (LOQs) were calculated in the same way, but, $LOQ = 10*SB/m$. The correlation coefficient (R^2)

obtained from the calibration curves reached values of 0.999 for all analytes.

The trueness of data obtained by the proposed method, using standard Reference Material - SRM 1575a (Pine Needles) is presented in Table 7. According to the t-test, there was no statistical difference between the values of the contents quantified by ICP OES and stipulated by the reference material. The use of certified reference materials is an important pillar for the assessment of the quality of any acquired analytical data.

2.4. Preparation of the aqueous extract of the *B. floribunda* root

The roots collected from the plant were sanitized and ground in a knife mill, and then placed in a drying oven, ventilated, thermostatically controlled, operating at 40 °C for 48 hours. The aqueous extract was obtained by the hot maceration technique, in which the material is left in contact with the extracting solvent (distilled water) for 30 minutes in a thermostatic bath (FISATOM series 034365 mod. 550) at 65 °C or until the extract reaches the Soluble solids content of 0.3° BRIX. After this time, the solution was gauze filtered. The volume of extracting solvent used was 800 ml for each 200 g of material for extraction.

The egg whites were used as the comparative standard. The following formulations were performed and tested: E1 pure extract, E2 extract and sugar (10 g), E3 extract and sodium chloride (1 g), P1 standard (egg white), P2 standard (egg white) and sugar (10 g), P3 standard (egg white) and sodium chloride (1 g).

2.5. Macroscopic analysis of the formulations

The macroscopic observation of the formulations was performed after 24 hours of sample preparation. It was observed the organoleptic characteristics and the homogeneity of the formulations in order to identify the probable process of instability such as cream, flocculation, coalescence and principally de-emulsification index [3].

Table 5
Operating conditions for ICP OES analysis.

Parameters	Setting
RF Power (W)	1250
Sample flow (L min ⁻¹)	0.45
Replicates	3
Plasma flow rate (L min ⁻¹)	12
Integration time (s)	15
Stabilization time (s)	20
Nebulization pressure (psi)	20
Plasma View	Axial
Analytes/Wavelength	Al 396.100 nm; Ca 422.673 nm; Co 228.616 nm; Cr 267.716 nm; Cu 324.754 nm; Fe 259.940 nm; K 766.490 nm; Mg 279.553 nm; Mn 257.610 nm; Na 588.995 nm; Ni 221.647 nm; P 214.914 nm; Se 196.09 nm; Zn 213.856 nm;

2.6. Determination of extracts pH

The pH values of the formulations were determined directly in the samples just after preparation of emulsions using a pH meter (HANNA, Model pH 21) at 25 ± 1 °C. All experiments were replicated three times.

2.7. Determination of the type of emulsion and study of the emulsifying capacity

Experimental part performed in order to identify the oil-in-water (O/W) or water-in-oil (W/O) types of emulsion [4]. The emulsifying capacity of formulations was determined considering the volume (ml) of oil added until reaching the point of inversion of the emulsion using 35 ml of the aqueous extract.

2.8. Preliminary stability tests

Preliminary stability tests were replicated five times. The emulsions classified macroscopically as stable after 24 hours of manipulation were subjected to the following preliminary stability tests:

Table 6

Analytical characteristics of ICP OES method: Limit of detection (LODs), limit of quantification (LOQs) and correlation coefficient (R^2).

Elements	LOD (mg L ⁻¹)	LOQ (mg L ⁻¹)	R^2
Al	0.020	0.006	0.9998
Ca	0.010	0.050	0.9990
Co	0.002	0.008	0.9998
Cr	0.010	0.040	0.9998
Cu	0.002	0.005	0.9998
Fe	0.002	0.006	0.9998
K	0.002	0.006	0.9999
Mg	0.009	0.030	0.9990
Mn	0.002	0.005	0.9999
Na	0.040	0.100	0.9999
Ni	0.002	0.007	0.9999
P	0.020	0.060	0.9997
Se	0.001	0.003	0.9993
Zn	0.001	0.003	0.9990

8

P.F.S. Tschinkel et al. / Data in brief 24 (2019) 103940

Table 7

Comparison of results obtained by ICP OES with values of the reference certified material (SRM).

Elements	ICP OES	SRM 1575a	t-test ^a
Al	550.16 ± 30.00	580.00 ± 30.00	1.4334
Ca	2090.80 ± 290.69	2500.0 ± 100.0	2.3054
Cd	0.230 ± 0.006	0.230 ± 0.004	0.1227
Cd	0.054 ± 0.014	0.061 ± 0.002	0.8040
Cr	0.440 ± 0.130	0.3–0.5 ^b	
Cu	2.89 ± 0.31	2.8 ± 0.2	0.4517
Fe	42.17 ± 2.90	46.0 ± 2.0	1.8839
K	3530.48 ± 364.76	4170.0 ± 70.0	2.9822
Mg	872.90 ± 15.41	1060.0 ± 160.0	2.0160
Mn	422.62 ± 50.0	488.0 ± 12.0	2.7764
Na	64.63 ± 4.47	63.0 ± 1.0	0.6161
Ni	1.07 ± 0.27	1.47 ± 0.10	2.3798
P	1018.06 ± 2.04	1070.0 ± 80.0	1.1241
Zn	36.0 ± 0.14	38.0 ± 2.0	1.7505

^a Critical t = 4.3026.

^b Mass fraction information values (dry base) SRM 1575a Concentration expressed in mg/Kg ± standard deviation, n = 3.

- Centrifugation test: For the centrifugation test, 25 mL formulations were submitted to three different rotation speeds: 1000, 2500 and 3500 rpm for 15 minutes at room temperature (FANEM EXCELSA II mod. 206 BL) [5].
- Thermal stress test: This methodology was adapted from Ref. [5]. The test emulsions were conditioned in polystyrene plastic bottles and subjected to heating in a thermostated bath in the temperature range of 40–80 °C (FISATOM series 034365 models 550). Every 30 minutes there was temperature increase of 10 ± 1 °C. Analyses were taken after the sample reached 80 °C, and after the samples were cooled to room temperature. To verify possible changes in the stability of the

emulsions, the samples that remained macroscopically stable were evaluated from the following parameters: macroscopic analysis and determination of the pH value.

- Freezing and thawing cycle test was applied for investigate our samples [6,7]. The formulations were placed in a refrigerator at $4 \pm 2^\circ\text{C}$ for 24 h and then in an oven at $45 \pm 2^\circ\text{C}$ for 24 hours (Refrigerator duplex, Model CRM51AK. Consul), thereby completing one cycle. The first day corresponds to 24 hours after preparation of the formulations. The analyses were performed before the start of the test and at the end of the 6th cycle (12 days). To verify the possible changes in emulsion stability, macroscopic analysis and determination of pH were used.
- Accelerated stability test: The formulations were conditioned in polystyrene plastic bottles and then subjected to the following temperature conditions: 1st day at $4 \pm 2^\circ\text{C}$ (Refrigerator duplex, Model CRM51AK. Consul), 2nd day at $25 \pm 2^\circ\text{C}$ (Controlled Environment Temperature), 3rd day at $37 \pm 2^\circ\text{C}$ and 4th day at $45 \pm 2^\circ\text{C}$. Analyses were performed before the start of the test (24 hours after the preparation of the formulations) and at the 7th, 15th, and 30th days. The parameters evaluated were visual macroscopic characteristics and pH value.

Acknowledgements

We would like to thank National Council for Scientific and Technological Development, Brazil, for the financial support (CNPq: Process No 311336/2017-5). The authors thank Daniel A. Gonçalves for the technical support (CAPES, Brazil, Grant No 1744738).

Transparency document

Transparency document associated with this article can be found in the online version at <https://doi.org/10.1016/j.dib.2019.103940>.

References

- [1] L.S. Rocha, D.A. Gonçalves, D.G. Arakaki, P.F.S. Tschinkel, N.V. de Lima, L.C.S. de Oliveira, R.C.A. Guimarães, V.A. Nascimento, Data on elemental composition of the medicinal plant *Hymenaea martiana* Hayne (Jatobá), Data in Brief 19 (2018) 959–964, <https://doi.org/10.1016/j.dib.2018.05.142>.
- [2] G.L. Long, J.D. Winefordner, Limit of detection: a closer look at the IUPAC definition, Anal. Chem. 55 (1983) 712a–724a, <https://doi.org/10.1021/ac00258a001>.
- [3] P. Becher (Ed.), Encyclopedia of Emulsion Technology, volume 1: Basic Theory, Marcel Dekker, New York, 1983.
- [4] W. Grimm, K. Krummen (Eds.), Stability Testing in the EC, Japan and the USA: Scientific and Regulatory Requirements, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1993.
- [5] A.R. Pianovski, A.E.G. Vilela, A.A.S. da Silva, C.G. Lima, K.K. da Silva, V.E.M. Carvalho, C.R. de Musis, S.R.P. Machado, M. Ferrari, Rev. Bras. Ciencias Farm. 44 (2008) 249. <https://doi.org/10.1590/S1516-93322008000200010>.
- [6] J.B. Shukla, S.J. Patel, Formulation and evaluation of self micro emulsifying system of candesartan cilexetil, Int. J. Pharm. Pharm. Sci. 2 (2010) 143–146.
- [7] Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos, 10 de maio de 2004. Brasília.

ANEXO 2 - *Bredemeyera floribunda* Willd elemental content and comparison with nutritional recommendation for adults: Medicinal plant used by the Brazilian rural population to treat fatigue and exhaustion



American Journal of Plant Sciences, 2020, 11, 323-343

<https://www.scirp.org/journal/ajps>

ISSN Online: 2158-2750

ISSN Print: 2158-2742

***Bredemeyera floribunda* Wild Elemental Content and Comparison with Nutritional Recommendation for Adults: Medicinal Plant Used by the Brazilian Rural Population to Treat Fatigue and Exhaustion**

Paula Fabiana Saldanha Tschinkel¹, Elaine Silva de Pádua Melo¹, Daniela G. Arakaki¹, Valdir Aragão do Nascimento¹, Melina Ribeiro Fernandes¹, Nayara Vieira Lima¹, Luana Carolina Santos Leite¹, Hugo Santos Pereira², Kassia Roberta Nogueira da Silva², Francisco José Mendes dos Reis¹, Valter Aragão do Nascimento^{1*}.

¹Group of Spectroscopy and Bioinformatics Applied to Biodiversity and Health, School of Medicine, Posgraduation Program in Health and Development in the Midwest Region, Federal University of Mato Grosso do Sul, School of Medicine, Campo Grande, Brazil.

²Institute of Chemistry of the Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Brazil.

Email: aragao60@hotmail.com

How to cite this paper: Tschinkel, P.F.S., Melo, E.S.P., Arakaki, D.G., do Nascimento, V.A., Fernandes, M.R., Lima, N.V., Leite L.C.S., Pereira, S.P., Silva, K.R.N., Reis J.M.R., Nascimento V.A. (2020) *Bredemeyera floribunda* Willd elemental content and comparison with nutritional recommendation for adults: Medicinal plant used by the Brazilian rural population to treat fatigue and exhaustion.

<https://doi.org/10.4236/ajps.2020.113024> Received: February 9, 2020

Accepted: March 10, 2020

Published: March 13, 2020

Copyright © 2020 by author(s) and Scientific Research Publishing Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Bredemeyera floribunda Willd (Polygalaceae), also known as pau-de-ovo is a medicinal plant used to treat snakebites, as tonic and fortifiers to treat fatigue and exhaustion. The aim of the present study was to document the knowledge of herbal sellers in the preparation of the so-called "*B. floribunda* fortifier" and to compare the plant root content with the recommended nutritional values and the permitted limit for medicinal plants. The study revealed that, unlike other regions of Brazil, in the Midwest region the root of the plant is used as food to treat fatigue and exhaustion. The contents in *B. floribunda* root decreased in the following order: Ca > K > P > Na > Fe > Mg > Si > Mn > Zn > Cu. Daily intake of 30 grams of *B. floribunda* roots are considered as an excellent source of Cr, Cu, Mn and Se for people 19 to 50 years of age according to the RDA. In addition, Cu and Fe showed content above the established limit for medicinal plants stipulated by other countries. The root of the plant has low K, Mg, P, Na and Zn content. When the contents in roots of the plant are below the oral dose of reference, consumption of this plant can be considered safe and without risk to human health. On the other hand, concentration of elements such as Cu, Fe, Ni, Al, Cr and Se exceeding the allowable limit may cause serious health problems due to prolonged ingestion and large amounts consumed daily. The Brazilian legislation does not establish a permissible limit of macro- and microelements in medicinal plants, thus, the results presented in this study will contribute to the Brazilian public health policy on medicinal plants.

Keywords: Macroelements, Microelements, *Bredemeyera floribunda* Willd, Pau-de-ovo, ICP OES

1. Introduction

The use of traditional medicine and the remedies employed on it has been encouraged by World Health Organization, since their secular use could confirm their efficacy as medicine [1]. In recent years, traditional medicine has drawn attention from both scientists and general population for various reasons, such the high price of allopathic medicine and the side effects that they could lead, the lack of access to medical clinics and hospitals by the rural population, as well as the realization of the effectiveness of traditional medicine and its treatments [2]. Moreover, the medicinal plants represents over than 50% of all drugs in clinical use in the world [3].

Brazil is considered to be the rich country in terms to plant diversity known to science [4]. *Bredemeyera floribunda* Willd is a Polygalaceae, popular known as raiz-de-cobra (Portuguese for snakeroot) e pau-de-ovo (Portuguse, Brazil) [5]. Nowadays, the most popular use to *B. floribunda* still against snake venom [6], but rural population also uses it to treat amoebic dysentery, rheumatism and as diuretic [7], and as a tonic [5], it use is indicated against dermatitis and insect bites[8]. The fortifying effect is also much sought after by rural population, who use shaved roots added to water to provide energy and boost immunity.

The effects to treat snake venom of *B. floribunda* has been supported by the findings of Pereira *et al* (1996), that isolated a saponin (Bredemeyroside D) with this effect [9]. The use as diuretic and as hypotensive agent was comproved by Bebevino et al (1994), who linked these results to the presence of triterpenoid saponins [7].

breastfeed the baby [32]. Hence, to the best of our knowledge, this researches is the first to describe the nutritional role of *B. floribunda* roots, and the preparation of the so-called "*B. floribunda* fortifier". Here, we investigated aspects of the collection this medicinal plant as well as the modes of preparation and dosage used in folk medicine.

2. Materials and Methods

Traditional knowledge of herb sellers is acquired through the learning and teaching of older people, usually family members or restricted communities that use plants for disease treatment. Although we use the term "herb sellers", in Brazil they are popularly called "raizeiros" [33, 34], that is, most of these people have little formal education, and have no knowledge about the chemical composition and active principles of plants. Thus, in the following four subsections, an ethnopharmacological survey was conducted in the city of Campo Grande, Brazil in order to document the herb sellers' knowledge about the *B. floribunda* plant. The last sub-sections describe the criteria for quantification and comparing of results with others ones.

2.1. Research area

The study to evaluate traditional knowledge of the herb sellers about the use and preparation of medicinal plant *B. floribunda* was carried out in Campo Grande, largest city of Mato Grosso do Sul state, Midwest region of Brazil. Figure 1 shows the map of Brazil with the coordinates of Campo Grande city (Latitude: -20° 26' 34.01" S; Longitude: -54° 38' 47.00" W). It occupies a total surface area of 8,096.051 km² and an urban area of 154.45 km² [35]. The estimated population in 2018 in the state is 2,748,023 people. Campo Grande is located near the Brazilian border with Paraguay and Bolivia. It has semi-humid, hot summers, and notably seasonal with a dry winter season from June through September [36]. In addition to local commerce, livestock and family farming are essential practices for the economic sustainability of this city. The City of Campo Grande is divided into 2 districts, called Anhandui and Rochedinho.

Cattle ranching and agriculture has long been the single economic activities of Mato Grosso do Sul. The vegetation around Campo Grande is a tropical savannah called "Cerrado" (a biodiversity tropical savanna with sandy-soil and low-shrub vegetation). The Cerrado is the second largest biome in Brazil and is rich in traditional medicine [37] [38]. In cerrado, medicinal plants are collected and marketed by herbal sellers and used by indigenous. Studies on medicinal plants from herbal sellers operating in the center of Campo Grande [33] [34], as well as plants used by indigenous people in Mato Grosso do Sul, Brazil, have been conducted in recent years [39]. However, there is no published information on the "fortifying" made from *B. Floribunda* root in Midwest Brazil.

2.2. Selection of herb sellers and data collection

The present study was conducted following the guidelines of the Code of Brazilian law, this research was registered with the National Genetic Resource Management System and Associated Traditional Knowledge (SisGen, No. A7716EC). Selection of the herb sellers was based on studies published in [33] [34] [39] and preliminary investigation unpublished of the last author, which found that herbal sellers in the city of Campo Grande possess traditional knowledge about the use and availability of *B. Floribunda*.

Only fifteen herb sellers from the City of Campo Grande were approached through recommendations. Subsequently, detailed interviews for purposes of information collection were carried out with the two herb sellers that agreed to participate in the study and have signed an individual written prior informed consent (certificate of access compliance –

administrative act by which the responsible agency declares that access to genetic heritage or associated traditional knowledge complied with the requirements of the Law nº 13,123, dated May 20, 2015). For data collection, this manuscript was based on the article published in [29]. Thus, data were collected from the following questions: (1) Which *B. Floribunda* parts are frequently used? (2) Which diseases are commonly treated with the plant? (3) Which place and climate are considered important during harvesting of plants? (4) What are the methods of preparation and routes of administration of the *B. floribunda*?

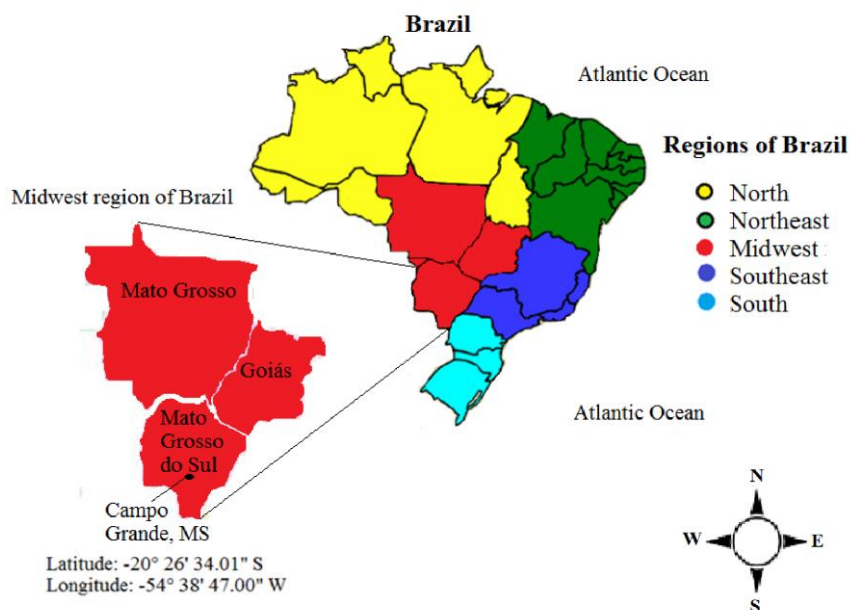


Figure 1. Geographic coordinates of Campo Grande, State of Mato Grosso do Sul, Midwest region of Brazil.

2.3. *Bredemeyera floribunda* Willd

Ethnobotanical information was obtained from a literature search of electronic databases such as Google Scholar, Pubmed and Scopus up to 2019 for publications on *B. Floribunda* used as "tonic or fortifier". *Bredemeyera floribunda* Willd (Polygalaceae) is a shrub, reaching up to 2 – 5 m, with elliptic leaves, flowers with 6.5 – 7.5 mm length, cream color to yellow. This plant grows in Venezuela, Peru, Paraguay and Brazil [40]. This plant has a shrub or lianas shrub with cylindrical, glabrescent, purebulous or villous branches with an indentation of sharp hair. The leaves are simple, alternate, petiolate or subseable. The roots of this plant have almost spongy, bitter and foamy bark when shaken with water [41].

The medicinal use of *B. floribunda* backs to reports of the botanic George Gardner (1812-1849), who travelled around the country studying the local flora. In the time, *B. floribunda* roots rasped down and given in cachaça (cane spirit) were used to treat snakebites [42]. In addition to the paper published in [5], we find in the bibliographic review that only Barbosa Rodrigues (1891) cites the species of the genus *Bredemeyera* as tonic [43].

2.4. Specimen Collection and Plant Identification

Plant specimens containing flowers and roots were collected in a rural region indicated by the interviewees. Thus, the collection was performed in June 2016 at a distance of 110 km from the central region of Campo Grande and near the district of Nova Alvorada do Sul (Figure 2 shows a photo of a collected specimen). The specimen was identified by Flávio Macedo Alves; Geraldo Alves Damasceno - Junior and deposited in the herbarium of the Federal University of Mato Grosso do Sul (UFMS)/Brazil under the number CGMS 54366 [28]. Root collection should be performed at approximately a depth of 30-45 cm, as the roots at this depth are soft and undeveloped (Figure 3).



Figure 2. *B. Floribunda* Willd. collected between the city of Campo Grande and the district of Nova Alvorada do Sul, Brazil (Photo: Paula F. S. Tschinkel and Valter A. do Nascimento).

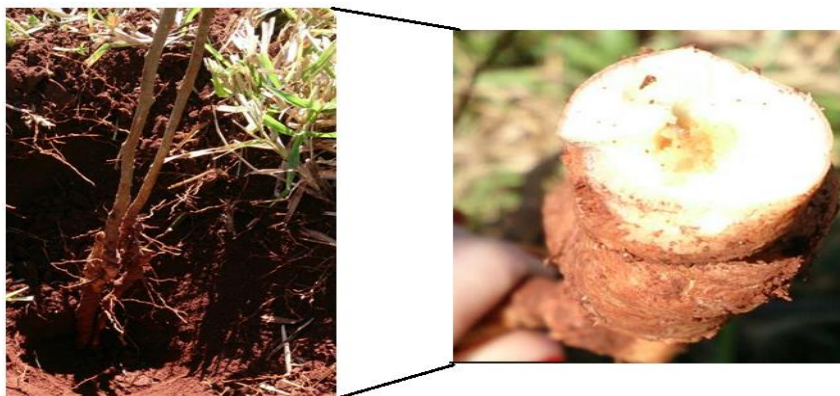


Figure 3. Roots of the *B. floribunda* medicinal plant taken at the above-mentioned collection site (Photo: Paula F. S. Tschinkel and Valter A. do Nascimento).

2.5. Sample Preparation by Microwave Digestion

All solvents and reagents were of the highest commercially available purity grade. The details of the digestion procedure have been published earlier [28]. For microwave digestion, approximately 0.25 g of roots was directly inserted into a microwave closed vessel plus 1.0 mL of high purity water (18 M Ω cm, Milli-Q, Millipore, Bedford, MA, USA), 2 mL of 35% H₂O₂ and 3.0 mL of HNO₃ (65%) solutions were added to each vessel. The heating program was performed in three successive steps as in [28]. Digestions were performed on a focused microwave system (Speedwave four, Berghof, Eningen, BW, Germany). After digestion step, the samples were analyzed by ICP OES.

2.6. Elemental Analysis by ICP-OES Technique

Data on the contents of macroelements (Na, K, Ca, P) and microelements (Fe, Zn, Ni, Cu, Mn, Co, Mo, Cr, Si) in *B. floribunda* roots were obtained by ICP-OES (iCAP 6300 Duo, Thermo Fisher Scientific, Bremen, Germany). For calibration, prepare at least five calibration solutions of different concentrations. Data on calibration parameters of ICP OES, Limits of detection (LOD) and limits of quantification (LOQ) were calculated according to previous studies [28].

2.7. Comparative study

In this paper the values of microelements and macroelements detected in the roots of *B. floribunda* were compared and evaluate to the limit specification of the DRI values: RDA, AI and UL for adult male (19-50 y), female (19-50 y) and lactation (19-50 y). The DRIs are reference that help to guide health professionals in planning and assessing for the nutrient needs of individuals and groups of people, estimating nutrient intakes, without

posing health risks, and for other dietary components to promote health and reduce the risk of chronic disease [30]. Nutritional claims based on FDA, which proposes that foods with 10-19% of the daily value per portion are “good source of” nutrition, while foods that contain 20% or more of the daily values per portion are considered "excellent sources of" nutrition [44]. However, if a food contains less than 5% of the percent daily value (DV), it is considered low in that nutrient [44]. In addition, the content value of each element in *B. floribunda* was compared with the values established by WHO and others countries for medicinal plants [45].

3. Results and discussion

3.1. Data on selection of herb sellers and data collection

Table 1 below shows the data collected about the herbal sellers interviewed. One of the interviewees owns a small farm cultivate their own medicinal plants. It is a local distributor of medicinal herbs to other sellers and homeopathic pharmacies.

Table 1. Data on tradicional herbal sellers interviewed.

Table 1. Data on tradicional herbal sellers interviewed.

Categories	Male	Female
Religion	Christians	Christians
Formal education	high school	secondary education
Age	45	40
Years of practice	20	22
Origin of family, indigenous knowledge about and friends the use of the plant <i>B. floribunda</i>	Knowledge gained from parents and grandparents.	
Where are samples taken from <i>B. floribunda</i> plant?	The plants are collected in rural areas near the Campo Grande.	The plants are collected in rural areas near the Campo Grande. It has a rural property that cultivates various species of medicinal plants, including <i>B. Floribunda</i> .

Table 2 shows the information arranged according to information on the plant part used in the treatment and type of diseases or food, mode of preparation, common route of administration and dosage. According to the herb sellers, the location of the plant in primary production of crops and livestock should be avoided, it is advisable to look for the plant in cerrados. Climate is not a factor to consider for root collection.

The plant leaves are not used as food or to treat diseases. On the other hand, the bark/roots are used to treat diseases such as hypertension, fatigue and exhaustion; however, these parts of the plant are not used as food. What herbal sellers in folk medicine call "fortifying" is mixing the root or bark of the plant with water. According to herb sellers, the root of the plant can be used to treat hypertension, tiredness and exhaustion. In the infusion process it is recommended to use 30-50 grams of root or bark for each 500 ml of boiling water for tea preparation. On the other hand, the roots can be used in food, which is considered as fortifier, the preparation method is performed as follows: an amount of 15-30 grams root scraped or crushed, when mixed with 500 ml water, should be well shaken until it becomes a smooth/creamy paste. In our laboratory we made the creamy paste using 7 grams of scraped root plus 120 ml of water (See Figure 4). According to herbal sellers, the root of the plant "fortifying" when used as creamy paste food can be consumed by breastfeeding women, children and adults.

There is no upper limit on daily intake established by age, sex and weight. However, according to animal studies, at higher doses the extract of the dried roots of *B. floribunda* Willd leads to bradycardia and death [7].

Table 2. Information on *B. Floribunda* arranged according to plant part, diseases, plant parts used as food, methods of preparation, route of administration and dosage.

Plant part	Diseases	Used as food	Methods of preparation	Route of administration	Dosage
Leaf	No	No	No	No	No
Bark/root	Hypertension Fatigue and exhaustion	No	Infusion:30-50 grams plus 500 ml water	Oral	There are not maximum daily dose per weight or age.
Root	Fatigue and exhaustion	Yes	smooth/creamy paste:15-30 grams plus 500 ml water	Oral	There are not maximum daily dose: the goal is to eat until you're

In the Figure 4, there are saponification processes of *B. floribunda* in water. In fact, according to data published in [28], the extract data of the *B. floribunda* roots presented an emulsifying potential and can be inserted as a natural ingredient in order to make products healthier.



Figure 4. Creamy paste obtained with 7 grams of scraped bark plus 120 ml of water: (Photo: Paula F. S. Tschinkel and Valter A. do Nascimento).

3.2. Data on Comparative study

In Table 3, values of mineral concentrations determined in *B. floribunda* roots are presented in mg/30 g of root used in the smooth/creamy paste preparation method (Table 2). In addition, Table 3 shows the daily intake values stipulated by RDA/AI and calculation of the percentage of each element in relation to RDA/AI, as well as maximum tolerance limit (UL). The concentration of macroelements and microelements in the roots decreases in the order: Ca > K > P > Na and Fe > Mg > Si > Mn > Zn > Cu. The discussion of each element is presented as shown in the sequence of Table 3.

Table 3. Macroelements and microelements quantified in the roots of *B. floribunda* compared to RDA/AI* and UL (mg/day) established for children and adults by FDA for adults, children and pregnancy.

Note: ND = Not determined; ^aData published in [28]; ^bRecommended Dietary Allowances

<i>Bredemeyera floribunda</i> . ^a (mg/30 g)		Life stage Group	^b RDA/AI* (mg/day)	UL (mg/day)	Life stage Group	^b RDA/AI* (mg/day)	UL (mg/day)	Life stage Group	^b RDA/AI* (mg/day)	UL (mg/day)
K		Males	3,400*	ND	Females ¹	2,600*	ND	Lactation ¹	2,800*	ND
16.50 ± 0.504	±	19-50 y	(0.48 ± 0.014 %)		19-50 y	(0.634 ± 0.019%)		19-50 y	(0.589 ± 0.018 %)	
Mg		Males	420	350	Females	320	350	Lactation	310	350
9.55 ± 0.277		19-50 y	(2.273 ± 0.065%)		19-50 y	(2.984 ± 0.008%)		19-30 y 31-50 y	320(3.080 ± 0.08%)	
Ca		Males	1,000	2,500	Females	1,000	2,500	Lactation	1,000	2,500
85.317 ± 2.76		19-50 y	(8.531 ± 0.276%)		19-50 y	(8.531 ± 0.276%)		19-50 y	(8.531 ± 0.276%)	
P		Males	700	4,000	Males	700		Lactation	700	4,000
16.398 ± 0.345	±	19-50 y	(2.34 ± 0.049%)		19-50 y	(2.34 ± 0.049%)	4,000	19-50 y	(2.34 ± 0.049%)	
Ni		Males	ND	1.0	Females	ND	1.0	Lactation	ND	1.0
0.024 ± 0.006	±	19-50 y			19-50 y			19-50 y		
Al		Males	ND	ND	Females	ND	ND	Lactation	ND	ND
7.149 ± 0.234	±	19-50 y			19-50 y			19-50 y		
Cr		Males	0.035*	ND	Females	0.025*	ND	Lactation	0.045*	
0.081 ± 0.0012	±	19-50 y	(231.42 ± 3.42%)		19-50 y	(324.0 ± 4.80%)		19-50 y	(180.0 ± 2.66%)	ND
Cu		Males	0.9	10.0	Females	0.9	10.0	Lactation	1.3	10
0.5637 ± 0.055	±	19-50 y	(62.63 ± 6.11)		19-50 y	(62.63 ± 6.11)		19-50 y	(43.36 ± 4.23%)	
Fe		Males	8	45	Females	18	45	Lactation	9	45
11.767 ± 0.285	±	19-50 y	(145.15 ± 3.56%)		19-50 y	(64.51 ± 1.58%)		19-50 y	(129 ± 3.16%)	
Mn		Males	2.3*	11	Females	1.8*	11	Lactation	2.6*	11
0.624 ± 0.015	±	19-50 y	(23.13 ± 0.652%)		19-50 y	(34.66 ± 0.833%)		19-50 y	(24.0 ± 0.57%)	
Na		Male ¹	1,500	2300*	Females	1,500	2300*	Lactation ¹	1,500	2300*
5.332 ± 0.192	±	19-50 y	(0.355 ± 0.012%)		19-50 y	(0.355 ± 0.012%)		19-50 y	(0.355 ± 0.012%)	
Se		Males	0.055	0.4	Females	0.055	0.4	Lactation	0.070	0.4
13.767 ± 0.475	±	19-50 y	(25030.90 ± 863.63%)		19-50 y	(25030.90 ± 863.6%)		19-50 y	(>25030.90 %)	
Zn		Males	11	40	Females	8	40	Lactation	12	40
0.249 ± 0.004	±	19-50 y	(2.21 ± 0.043%)		19-50 y	(3.048 ± 0.06%)		19-50 y	(2.032 ± 0.04%)	

(RDA) [30], * The value for AI is used when there are no calculated values for the RDA.
 ** The ULs for magnesium represent intake from a pharmacological agent only and do not include intake from food and water.

Potassium, K: In Table 3, the content of K observed in roots of the *B. floribunda* (16.50 ± 0.504 mg/30 g) correspond to $0.48 \pm 0.014\%$ of the AI for males (3,400 mg/day), $0.634 \pm 0.019\%$ for females (2,600 mg/day) and $0.589 \pm 0.018\%$ of the AI for lactating women [30]. After comparison of the concentration of K in roots of *B. Floribunda* with those proposed by the AI, it can be concluded that *B. Floribunda* has low K content for males, females and lactating women aged 19 to 50 years old.

The WHO limit for potassium in medicinal plant has not been established yet [45]. In addition, there are yet no established limits for K tolerable upper intake levels (UL). Until date, there have been no reports of toxicity of potassium from consumption in food. In addition, gastrointestinal symptoms were observed in healthy subjects due to ingestion of potassium in supplements [46]. According to FDA, diets containing foods that are a good source of potassium and that are low in sodium may reduce the risk of high blood pressure [47].

Magnesium, Mg: According to data in Table 3, the content of Mg in the root of *B. Floribunda* was 9.55 ± 0.277 mg/30 g, which correspond to $2.273 \pm 0.065\%$ of the RDA for males aged 19-50 years (420 mg/day), $2.984 \pm 0.008\%$ of RDA for females 19-50 years (320 mg/day), and $3.080 \pm 0.08 - 2.984 \pm 0.008\%$ of the RDA for lactating women (310 - 320 mg/day) [30]. From this comparison on the concentration of Mg in roots of *B. Floribunda* with those proposed by RDA, it can be concluded that *B. Floribunda* has low Mg content for males, females and lactating women.

The limit set by WHO for Mg in medicinal plant has not been established yet [45]. For all life stage group presented in Table 3, Mg values were lower than UL values for Mg intake for females, males, children and lactating women (350 mg/day) [30]. Therefore, the consumption of one portion of roots does not confer a risk of adverse effects. According to The Office of Dietary Supplements (ODS) of the National Institutes of Health (NIH) [48], ingestion of foods with high magnesium concentration does not pose a health risk to healthy individuals because the kidneys eliminate excessive amounts of urine [49].

Calcium, Ca: In Table 3, the concentration of Calcium in roots of *B. Floribunda* was 85.317 ± 2.76 mg/30 g, which correspond to $8.531 \pm 0.276\%$ of RDA for males, females and lactating women aged 19-50 years (1,000 mg/day) [30]. The value of Ca concentration in *B. Floribunda* roots compared to those proposed by the RDA showed that this plant has

Ca concentration required for the nutrition of males, females and lactating women aged 19 to 50 years old.

For medicinal plant the WHO limits not yet been established for Ca. The permissible limit set by UL for male, female and lactation was 2,500 mg/day. After comparison, concentration of Ca in roots of the *B. floribunda* with those proposed by UL, it is found that the plant has Ca low this limit. Daily and long-term ingestion of foods or supplements containing large amounts of calcium can cause health damage. According studies, people who consume high amounts of calcium might have increased risks of prostate cancer and others diseases [50]. Although there is a dilemma in calcium supplementation, this element plays an essential role in health [51].

Phosphorus, P: The phosphorus concentration found in *B. floribunda* was 16.398 ± 0.345 mg/30 g, which corresponds to $2.342 \pm 0.049\%$ of the RDA (700 mg/day) for males, females and lactating women aged 19 to 50 years old. Considering the RDA (Tables 3) for P, the *B. floribunda* has contents low of P for males, females and lactation. The concentration of P in the root of *B. floribunda* is lower than the UL limit (4,000 mg/day) [30]. Therefore, this concentration of P in the roots of *B. Floribunda* does not represent a risk of adverse health effects for males, females and lactation. Phosphorus is an essential nutrient for living organisms. It's a key part of ribonucleic acid (RNA) which plays a role in protein synthesis involving mRNA, rRNA and tRNA [52]. However, it is suggested for sick people to adjust their phosphorus intake [53].

Nickel, Ni: There is no established RDA and AI for nickel. In Table 3, the nickel content of *B. floribunda* root (0.024 ± 0.0006 mg/30 g) is lower than the permitted plant Ni limits (10 mg/Kg) established by WHO [45], as well as lower than the tolerable upper intake level (1.0 mg/day) [30].

Food is a major source of exposure for most people. The Environmental Protection Agency (EPA) estimates that an average adult consumes 170 µg of nickel per day [54]. After comparison, contents in the *B. floribunda* root with those proposed by the EPA, it is found that plant accumulate Ni above this limit. It is observed that the *B. floribunda* root has nickel below the value established by UL, but the value of the content above the consumption estimated by EPA. The effects of exposure to any hazardous substance depend on the dose and duration.

Aluminium, Al: The content of Al in roots of *B. Floribunda* was 7.149 ± 0.234 mg/30 g (Table 3), however, there are no daily intake limits set by the RDA, AI and UL for males, females and lactating women. On the other hand, *B. floribunda* root content values are

close to the oral intake value for humans stipulated by some countries which range from 2.5 to 13 mg/day [55]. For medicinal plants the WHO limit not yet been established for Al.

The intake of foods with aluminum is low compared with the amount of aluminium consumed when taking aluminum-containing medication [56]. Daily intakes of aluminium were estimated based on the Food and Drug Administration's (FDA) Total Diet Study dietary exposure model. Thus, estimates of aluminium intakes ranged from 8–9 and 7 mg/day for adult men and women [57]. After comparing, levels of Al in the roots of *B. floribunda* with those proposed by the FDA, it is found this plant accumulates aluminum close to this value. To some extent, exceeding these FDA values over the long term does not mean that there is a serious health hazard. Therefore, the consumption of one portion of root of the *B. floribunda* does not confer a risk of adverse effects for males, females and lactation woman aged 19 to 50 years old.

Chromium, Cr: The content of Cr observed in root of *B. floribunda* was 0.081 ± 0.0012 mg/30 g (Table 3), which correspond to $231.42 \pm 3.42\%$ of the AI for males aged 19-59 years (0.035 mg/day), $324.0 \pm 4.80\%$ of the AI for females aged 19-50 years (0.025 mg/day), and $180.0 \pm 2.66\%$ of the AI for lactation aged 19-50 years (0.045 mg/day) [30]. After comparison, concentration of Cr in roots of *B. floribunda* with those proposed by the AI, it is concluded that roots of this plant are an excellent source off Cr for males, females and lactation woman aged 19 to 50 years old.

The limit has not yet been established by UL of Cr for these populations in study. On the other hand, the concentration of Cr in the *B. floribunda* is low, when compared with the value established by WHO in medicinal plants (1.3 mg/day) [45]. According to studies conducted in Greece on the concentration of heavy metals and trace elements in soils, waters and vegetables, such factors do not denote health risk [58].

There is little clinical and scientific evidence that chromium III is toxic to humans due to ingestion of food or supplements. Although there not a higher safe intake level for Cr (UL), the Food and Nutrition Board acknowledged a potential for adverse effects of high intakes of supplemental trivalent Cr and advised caution [59].

Cooper, Cu: The content of Cooper (Cu) in Table 3 was 0.563 ± 0.005 mg/30 g for roots of *B. floribunda*. Thus, the contents of root of *B. floribunda* correspond to $63.63 \pm 6.11\%$ of RDA for males and females (0.9 mg/day), and $43.36 \pm 4.23\%$ for lactating woman (1.3 mg/day) [30], meaning an excellent source of this element for the life stage group considered in this study.

In Table 3, the content of Cu in root of the *B. floribunda* is below the values stipulated by UL for this group aged 19-50 years (10 mg/day). Therefore, the consumption of one portion (30 g) of roots of this plant not represents a risk of adverse health effects.

The WHO limit has not yet been established for Cu in medicinal plants [45]. However, in countries as China and Singapore, the limit for cooper in medicinal plants at 20 and 150 mg/Kg, respectively [60]. The values obtained in our study when presented in units of mg per kg (18.79 ± 1.86 mg/Kg) are within the values stipulated by these two countries.

Copper is a necessary mineral to energy production and for neurologic and immunologic systems. It's a major contributive in conjunctive tissue maintenance, cooper transportation and metabolism and in antioxidant activity in the organism [61]. Copper deficiency leads to cytopenias, particularly anemia and neutropenia [62] [63].

Iron, Fe: The content of Fe in the analyzed samples was 11.612 ± 0.285 mg/30 g, which correspond to $145.15 \pm 3.56\%$, $64.51 \pm 1.58\%$ and $129.0 \pm 3.16\%$ of RDA for males (8 mg/day), females (18 mg/day) and lactating woman (9 mg/day) [30]. Thus, roots of *B. Floribunda* with 100% RDA or more are considered as excellent sources of iron for male, females and lactating women aged 19 to 50 years old.

The maximum tolerable intake level (UL) of iron for men, women and lactation was 45 mg/day [30]. Therefore, the result of Table 3 for Fe is below UL values for the study group. The consumption of one portion of Fe in root of *B. Floribunda* does not confer a risk of adverse effects. There are no data on limitation of the concentration iron in medicinal plants established by WHO [45]. On the other hand, in Egypt it ranges between 261 mg/Kg to 1239 mg/Kg limit is set for iron in medicinal plants [64]. The value in Table 3 for Fe in units mg per Kg (387.07 ± 9.50 mg/Kg) are within of the values stipulated by Egypt. However, sufficient data to define a sage lower limit for toxic iron ingestions are not available.

Iron is pivotal for the formation of oxygen-carrying proteins, and for the enzymes involved in energy production. In fact, one of the most important biological functions of iron in living systems is its role in energetic metabolism, due to its capacity to donate and receive electrons [65].

Manganese, Mn: In the roots *B. Floribunda* the concentration of Mn was found to be 0.624 ± 0.015 mg/30 g (Table 3). These concentrations correspond to $27.13 \pm 0.652\%$ of the AI for male age 19-50 years (2.3 mg/day), $34.66 \pm 0.388\%$ of the AI for females aged 19-50 years (1.8 mg/day), and $24.0 \pm 0.570\%$ of the AI for lactation woman (2.6 mg/day) [30]. From this comparison, values of the concentration of the root *B. Floribunda* with

those proposed by AI, it is concluded that root *B. Floribunda* is an excellent source of Mn for male, females and lactation women aged 19 to 50 years old.

The tolerable upper intake level (UL) at which no risk of adverse health effects to males, female and lactationg women is 11 mg/day. After comparison of the concentration of Mn in the studied plant with those proposed by UL, it is found that the plant accumulated Mn below this limit. In addition, for *medicinal plants* the WHO limits not yet been established for Mn. However, the permissible limit set by Egypt [66] for medicinal plants (446-338 mg/Kg) is higher than that found in *B. Floribunda* roots (20.80 ± 0.50 mg/Kg).

Manganese is essential to normal immune function, blood sugar regulation, cell energy, reproduction, digestion and carbohydrate metabolism, bone growth and helps in defense mechanisms against free radicals [67].

Sodium, Na: The content of Na observed in root of *B. floribunda* was 5.332 ± 0.192 mg/30 g (Table 3), which correspond to $0.355 \pm 0.012\%$ of the AI for males, female and lactating women aged 19-59 years (1500 mg/day) [30]. After comparison, concentration of Na roots of *B. floribunda* with those proposed by the AI, it is concluded that roots of this plant have below concentration of Na for males, females and lactation women aged 19 to 50 years old. Sodium level in Table 3 (5.332 ± 0.192 mg/30 g) was below the UL values for consuming Na in male, females and lactating women (2,300 mg/day). Therefore, one portion of 30 g of roots not represents a risk of adverse health effects. There are not permissible limit of Na in medicinal plant stipulated by WHO. Foods with low sodium concentrations are nutritionally important, as excessive dietary salt intake is a major health risk worldwide [68].

Selenium, Se: High selenium concentration was found in the root of *B. floribunda* (13.767 ± 0.475 mg/30 g). The obtained results showed that the selenium concentration found in the root of the plant is above $25030.90 \pm 863.63\%$ of RDA for the group of people considered in our study (0.055 mg/day), and is higher than the UL limit (0.4 mg/day) [30]. There are not limit of selenium concentration in medicinal plant in Brazil and World Health organization (WHO). However, manifestation of toxicity symptoms will occur with high Cr intakes in supplements. In fact, according studies, Selenium can have toxic effects at high doses [69]. Thus, daily and continuous ingestion of high selenium plants may cause toxicity in humans.

Zinc, Zn: In Table 3, the content of Zn in roots of the *B. floribunda* (0.2439 ± 0.048 mg/30 g) correspond to $2.21 \pm 0.043 \%$ of the RDA for males (11 mg/day), $3.048 \pm 0.060\%$ for females (8 mg/day) and $2.032 \pm 0.040 \%$ of the RDA for lactationg women (12 mg/day).

After comparing the concentration of Zn in roots of *B. Floribunda* with those proposed by the RDA [30], it can be concluded that *B. Floribunda* has low Zn content for males, females and lactating women. The recommended nutrient intakes for zinc differ depending on whether a low-, moderate-, or high-bioavailability diet is consumed [70]. Acute zinc toxicity from excessive food ingestion is uncommon.

For medicinal plant the WHO limits not yet been established for Zn. The permissible limit set by UL for male, female and lactating was 40 mg/day. After comparison, concentration of Zn in roots of the *B. floribunda* with those proposed by UL, it is found that the plant has Zn low this limit.

Zinc is an essential trace metal for human health; its deficiency is associated in various degenerative diseases of the nervous system. Zinc plays important roles as an antioxidant to combat and suppress oxidative stress [71].

4. Conclusions

In this article, we document the method of preparation and use of medicinal plant *B. Floribunda* used by the rural population of Midwest Brazil as food to treat fatigue and exhaustion. We hope that the information from this study will contribute to conservation development and the inclusion of herbal medicines in the official health services in Brazil.

For the first time, this study evaluated that a 30 g equivalent portion of *B. floribunda* scraped root is an excellent source of Cr, Cu, Mn and Se for people 19 to 50 years old. However, the Cu and Fe content are above the established limit for medicinal plants stipulated by other countries. K, Mg, P, Na and Zn contents in the root of the plant are below 5% RDA. In addition, this does not mean that the plant has no nutritional function for humans.

The results of evaluate in study indicate that the concentration of Ni found in the root of the plant is above the permissible limit set by Environmental Protection Agency (EPA) while the concentration of Al is above the Daily intakes Food and Drug Administration's (FDA). The concentration of Se in root of *B. Floribunda* is above of limit established by UL, and Cr above the permissible limit stipulated by WHO for medicinal plants.

The study revealed that there are no UL established limits for K, Mg, Ni, Al and Cr for male, females and lactation women, as well as there are no values for K, Mg, Ni, Cu, Fe, Al, Na, Se and Zn stipulated by WHO for medicinal plants.

The mineral composition in medicinal plants has an important role to define dosage of secure uses and maximum health benefits. In this way, the use of *B. floribunda* in this quantity of 30 g is safe for the consumption for some the determined elements.

The popular use of *B. floribunda*, to enhance immunity and as a fortifier, to boost energy is supported by the elemental content of the plant, rich in copper, manganese and iron, elements which are linked to cell energy and immune defense.

Although no toxicity could be seen regarding the adult population, *B. floribunda* use by Brazilian population is far extensive, so, further studies should be performed in order to secure children and pregnant women.

Thus, the comparative data of our studies have relevant information for the use of medicinal plants that can be included in the data on the plant species included in the Renisus (National Relation of Medicinal Plants of Interest to SUS).

Acknowledgements

This research was partially supported by the Brazilian Research Council (CNPq) (CNPq: Process No 311336/2017-5). This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior-Brasil (CAPES)- Finance Code 001

References

1. World Health Organization. (2011) The World Medicines Situation. Traditional Medicines: Global Situation, Issues and Challenges. Geneva: WHO, p. 2011.
2. Street, R.A. and Prinsloo, G. (2013), "Commercially Important Medicinal Plants of South Africa: A Review," *Journal of Chemistry*, **vol. 2013**, Article ID 205048, 16 pages, <https://doi.org/10.1155/2013/205048>.
3. Gurib-Fakim, A. (2006) Medicinal plants: Traditions of yesterday and drugs of tomorrow. *Molecular Aspects of Medicine*, **27**, 1–93. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2005.07.008>
4. Forzza, R.C., Baumgratz, J.F., Bicudo, C.E.M., Canhos, D.A.L.C., Anibal, A.C., Marcus, A.N., et al. (2012) New Brazilian floristic list highlights conservation challenges. *Bioscience*, **62**, 39–45. [doi:10.1525/bio.2012.62.1.8](https://doi.org/10.1525/bio.2012.62.1.8)
5. Grandtner, M.M., Chevrette, J. (2013) Dictionary of Trees: South America: Nomenclature, Taxonomy and Ecology. Academic Press, Elsevier. **vol.2**, p.72, 1172 pages, 2013. ISBN 0123969549.

6. Alves, N.T.Q., Ximenes, R.M., Jorge, R.J.B., Silveira, J.A.M., Santos, J.V.A., Rodrigues F.A.P., Costa, P.H.S., Xavier Jr., F.A.F., Evangelista, J.S.A.M., Havt, A., Soares, V.C.G., Toyama, M.H., Oliveira, A.N.A., Araújo, R.M., Alves, R.S. and Monteiro, H.S.A.. (2019) Anti-ophidian activity of *Bredemeyera floribunda* Willd. (Polygalaceae) root extract on the local effects induced by *Bothrops jararacussu* venom. *Brazilian Journal of Medicine and Biological Research*. **52**, pp. e7581. <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431x20187581>.
7. Bevevino, L.H., Vieira, F.S.A., Cassola, A.C. and Sanioto, S.M.L. (1994) Effect of crude extract of roots of *Bredemeyera floribunda* Willd. I. Effect on arterial blood pressure and renal excretion in the rat. *Journal of Ethnopharmacology*, **43**, 197–201. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(94\)90043-4](https://doi.org/10.1016/0378-8741(94)90043-4)
8. Agra, M.F., Silva, K.N., Basílio, I.J.L.D., Freitas, P.F. and Barbosa-Filho, J.M. (2008) Survey of medicinal plants used in the region Northeast of Brazil. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, **18**, 472–508. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-695X2008000300023>
9. Pereira, B.M.R., Daros, M.D.R., Parente, J.P. and Matos, F.J.D.A. (1996) Bredemeyeroside D, a novel triterpenoid saponin from *Bredemeyera floribunda*: A potent snake venom antidote activity on mice. *Phytotherapy Research*, **10**, 666–669. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1573\(199612\)10:8<666::AID-PTR937>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1573(199612)10:8<666::AID-PTR937>3.0.CO;2-H)
10. Speer, T., Schunk, S.J. and Zewinger, S. (2018) Potassium: an ion with dangerous airs and graces, *European Heart Journal*, **39**, 543–1545. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy159>
11. Schwalfenberg, G.K. and Genuis, S.J. (2017) The Importance of Magnesium in Clinical Healthcare. *Scientifica (Cairo)*. 4179326. doi:10.1155/2017/4179326
12. Abbaspour, N., Hurrell, R. and Kelishadi R. (2014) Review on iron and its importance for human health. *Journal of Research in Medical Science*, **19**, 164–174. [Accessed 22 August 2019]
13. Beto J.A. (2015) The role of calcium in human aging. *Clinical Nutrition Research*. **4**, 1–8. doi:10.7762/cnr.2015.4.1.1
14. Vorland, C.J., Stremke, E.R., Moorthi, R.N. and Gallant, K.M.H. (2017) Effects of Excessive Dietary Phosphorus Intake on Bone Health. *Current Osteoporosis Reports*, **15**, 473–482. doi:10.1007/s11914-017-0398-4
15. Dwyer, J.T., Coates P.M. and Smith, M.J. (2018) Dietary Supplements: Regulatory Challenges and Research Resources. *Nutrients*. **10**, 41. Published 2018 Jan 4. doi:10.3390/nu10010041

16. Roohani, N., Hurrell, R., Kelishadi, R. and Schulin, R. (2013) Zinc and its importance for human health: An integrative review. *Journal of Research in Medical Science*, **18**, 144–157. [Accessed 20 August 2019]
17. Brigelius-Flohé, R. (2018) Selenium in Human Health and Disease: An Overview. In: Michalke B. (eds) Selenium. Molecular and Integrative Toxicology. Springer, Cham. 3–26. https://doi.org/10.1007/978-3-319-95390-8_1
18. USEPA, (2000) “Supplementary guidance for conducting health risk assessment of chemical mixtures,” Risk Assessment Forum Technical Panel EPA/630/R-00/002, USEPA, Washington, DC, USA,
19. Sunderman, F.W.Jr., Dingle, B., Hopfer, S.M. and Swift, T. (1988) Acute nickel toxicity in electroplating workers who accidentally ingested a solution of nickel sulfate and nickel chloride. *American Journal of Industrial Medicine*, **14**, 257–266. <https://doi.org/10.1002/ajim.4700140303>
20. Exley, C. (2016) The toxicity of aluminium in humans. *Morphologie*. **100**, 51–55. <https://doi.org/10.1016/j.morpho.2015.12.003>
21. Dghaim, R., Khatib, S.A., Rasool, H. and Khan, M.A. (2015) Determination of Heavy Metals Concentration in Traditional Herbs Commonly Consumed in the United Arab Emirates, *Journal of Environmental and Public Health*, **vol. 2015**, Article ID 973878, 6 pages. <https://doi.org/10.1155/2015/973878>.
22. Haidu, D., Párkányi D., Moldovan R.I., Savii, C., Pinzaru, I., Dehelean, C. and Kurunczi, L. (2017) Elemental Characterization of Romanian Crop Medicinal Plants by Neutron Activation Analysis, *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, **vol. 2017**, Article ID 9748413, 12 pages. <https://doi.org/10.1155/2017/9748413>.
23. Artwell, K., France N. and Florence, K., (2017) “Investigation of Some Metals in Leaves and Leaf Extracts of Lippia javanica: Its Daily Intake,” *Journal of Environmental and Public Health*, **vol. 2017**, Article ID 1476328, 9 pages. <https://doi.org/10.1155/2017/1476328>.
24. Ekhtor, O.C., Udowelle, N.A., Igbiri, S., Asomugha, R.N., Igweze, Z.N. and Orisakwe, O.E. (2017) Safety Evaluation of Potential Toxic Metals Exposure from Street Foods Consumed in Mid-West Nigeria, *Journal of Environmental and Public Health*, **vol. 2017**, Article ID 8458057, 8 pages. <https://doi.org/10.1155/2017/8458057>.
25. Kasozi, K.I., Natabo, P.C., Namubiru, S., Tayebwa, D.S., Tamale, A. and Bamaiyi, P.H. (2018) Food Safety Analysis of Milk and Beef in Southwestern Uganda, *Journal of*

Environmental and Public Health, **vol. 2018**, Article ID 1627180, 7 pages. <https://doi.org/10.1155/2018/1627180>.

26. Rocha, L.S., Arakaki, D.G., Bogo, D., Melo, E.S.P., Lima, N.V., de Souza, I. Garrison-Engbrecht, D.A.J., Guimarães, R.C A. and Nascimento, V.A. (2019) Evaluation of Level of Essential Elements and Toxic Metal in the Medicinal Plant *Hymenaeamartiana* Hayne (Jatobá) Used by Mid-West Population of Brazil,” *The Scientific World Journal*, **vol. 2019**, Article ID 4806068, 7 pages, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/4806068>.

27. Ji Zhang, Han-Mo Wang, Yan-Li Zhao, Zhi-Tian Zuo, Yuan-Zhong Wang, and Hang Jin. (2015) Comparison of Mineral Element Content in a Functional Food Maca (*Lepidium meyenii* Walp.) from Asia and South America, *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, **vol. 2015**, Article ID 530541, 4 pages, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/530541>

28. Tschinkel P.F.S., Melo, E.S P., Dutra, Z.M., Lima, N.V., Arakaki, D.G., Rosa, R.H., Gonçalves, D.A., Souza, I.D., Guimarães, R.C.A., Bogo, D. and Nascimento, V.A.N. (2019) Data on ICP OES and emulsion stability of *Bredemeyera floribunda* root extract: Medicinal plant used by the Brazilian rural population to treat snakebites. *Data in Brief*, **24**, 103940. [10.1016/j.dib.2019.103940](https://doi.org/10.1016/j.dib.2019.103940).

29. Boadu A.A., and Asase, A. (2017) Documentation of Herbal Medicines Used for the Treatment and Management of Human Diseases by Some Communities in Southern Ghana, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **vol. 2017**, Article ID 3043061, 12 pages. <https://doi.org/10.1155/2017/3043061>.

30. United States Department of Agriculture. Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements, Washington, US., Otten JJ, Hellwig JP, Meyers LD, editors; The National Academies Press: Washington, US. 2010.

31. Mousa, A., Naqash, A., Lim, S. (2019) Macronutrient and Micronutrient Intake during Pregnancy: An Overview of Recent Evidence. *Nutrients*. **11**, 443. Published 2019 Feb 20. <https://doi.org/10.3390/nu11020443>

32. Kominiarek, M.A. and Rajan, P. (2016) Nutrition Recommendations in Pregnancy and Lactation. *Medical Clinics of North America*, **100**, 1199–1215. [doi:10.1016/j.mcna.2016.06.004](https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.06.004)

33. Nunes, G.P., da Silva, M.F., Resende, U.M. and de Siqueira, J.M. (2003) Plantas medicinais comercializadas por raizeiros no Centro de Campo Grande, Mato Grosso do Sul.

Revista Brasileira de Farmacognosia [online], **13**, 83–92. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-695X2003000200004>.

34. Oliveira, A.K.M., Oliveira N.A., Resende, U.M. and Martins, P.F.R.B. (2011) Ethnobotany and traditional medicine of the inhabitants of the Pantanal Negro sub-region and the raizeiros of Miranda and Aquidauna, Mato Grosso do Sul, Brazil. *Brazilian Journal of Biology* [online], **vol. 71**, no. 1. <http://dx.doi.org/10.1590/S1519-69842011000200007>.

35. Souza, A., Oliveira, S.S., Aristone, F., Olaofe, Z., Kodicherla, S.P.K., Arsić, M., Ihaddadene, N. and Razika, I. (2018) Modeling of the function of distribution of the ozone concentration of surface to urban areas. *European Chemical Bulletin*, **7**, 98–105. <http://dx.doi.org/10.17628/ecb.2018.7.98-105>

36. Campo Grande climate: Average Temperature, weather by month, Campo Grande weather averages - Climate-Data.org ". en.climate-data.org. [Accessed 19 February 2019].

37. Lima, N.V., Arakaki, D.G., Tschinkel, P.F.S., Silva, A.F., Guimarães, R.A., Hiane, P.A. and Nascimento, V.A. (2017) Investigation of Campomanesia Components: A Fruit of Brazilian Cerrado, Active Ingredients from Aromatic and Medicinal Plants, Editor: Hany A. El-Shemy, IntechOpen, pp. 71–85. <http://dx.doi.org/10.5772/66220>

38. POTT, A., OLIVEIRA, A.K.M., Damasceno-Junior, G.A. and SILVA, J.S.V. (2011) Plant diversity of the Pantanal wetland. *Brazilian Journal of Biology*, [online], **71**, 265–273. <http://dx.doi.org/10.1590/S1519-69842011000200005>

39. Bueno, N.R., Castilho, R.O., Costa, R.B., Pott, A., Pott, V.J., Scheidt, G.N. and Batista, M.S. (2005) Medicinal plants used by the Kaiowá and Guaraní indigenous populations in the Caarapó Reserve, Mato Grosso do Sul, Brazil. *Acta Botanica Brasilica*, **19**, 39–44. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-33062005000100005>.

40. Lüdtke, R., Souza-Chies, T.T. and Miotto, S.T.S. (2008) *Bredemeyera* Willd. e *Securidaca* L. (Polygalaceae) na Região Sul do Brasil. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, **6**, 69–79. <http://www.ufrgs.br/seerbio/ojs/index.php/rbb/article/view/927>

41. MATOS, F.J.A. (2007) Plantas medicinais: guia de seleção e emprego de plantas usadas em fitoterapia no Nordeste do Brasil. 3. ed. Fortaleza: UFC, vol. 1.

42. Fagg, C.W., Lughadha, E.N., Milliken, W., Hind, D.N. and Brandão, M.G. (2015) Useful Brazilian plants listed in the manuscripts and publications of the Scottish medic and naturalist George Gardner (1812–1849). *Journal of Ethnopharmacology*, **1**, 18–29. DOI: [10.1016/j.jep.2014.11.035](http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2014.11.035)

43. Marques, M.C.M. (1980) Revisão das espécies do gênero *Bredemeyera* Willd (Polygalaceae) do Brasil. *Rodriguesia*, Rio de Janeiro, vol. XXXII, no. 54.

44. U.S Food & Drug Administration. Guidance for Industry: A Food Labeling Guide. Updated 2015 August 20. Available from: <http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/LabelingNutrition/ucm064916.htm>
45. World Health Organization (WHO). (1996) Permissible limits of heavy metals in soil and plants. Geneva, Switzerland.
46. Newberry, S.J., Chung, M., Anderson, C.A.M., Chen, C., Fu, Z., Tang, A., Zhao, N., Booth, M., Marks, J., Hollands, S., Motala, A., Larkin, J.K., Shanman, R. and Hempel, S. (2018) Sodium and Potassium Intake: Effects on Chronic Disease Outcomes and Risks. Comparative Effectiveness Review No. 206. (Prepared by the RAND Southern California Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2015-00010-I.) AHRQ Publication No. 18-EHC009-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; June 2018. Posted final reports are located on the [Effective Health Care Program search page](#) DOI: <https://doi.org/10.23970/AHRQEPCCER206>
47. U.S. Food and Drug Administration. [Food Labeling: Revision of the Nutrition and Supplement Facts Labels](#). Federal Register, (2016) **vol. 81**, no. 103, pp. 33894–33895. <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2016-05-27/pdf/FR-2016-05-27.pdf>
48. Office of Dietary Supplements (ODS) of the National Institutes of Health (NIH): Magnesium Fact Sheet for Health Professionals, <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Magnesium-HealthProfessional/#en31>, [Accessed 22 August 2019].
49. Musso, C.G. (2009) Magnesium metabolism in health and disease. *International Urology and Nephrology*, **41**, 357–362. DOI: [10.1007/s11255-009-9548-7](https://doi.org/10.1007/s11255-009-9548-7)
50. Rahmati, S., Azami M., Delpisheh, A., Ahmadi, M.R.H. and Sayehmiri, K. (2018) Total Calcium (Dietary and Supplementary) Intake and Prostate Cancer: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **19**, 1449–1456. [doi:10.22034/APJCP.2018.19.6.1449](https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.6.1449)
51. Li, K., Wang, X.F., Li, D.Y., Chen, Y.C., Zhao, L.J., Liu, X.G., Guo, Y.F., Shen, J., Lin, X., Deng, J., Zhou, R. and Deng, H.W. (2018) The good, the bad, and the ugly of calcium supplementation: a review of calcium intake on human health. *Clinical Interventions in Aging*, **13**, 2443–2452. [doi:10.2147/CIA.S157523](https://doi.org/10.2147/CIA.S157523)
52. Raven. J.A. (2013) RNA function and phosphorus use by photosynthetic organisms. *Front Plant Sci.* **vol. 4**, pp. 536. <https://doi.org/10.3389/fpls.2013.00536>

53. González-Parra, E., Gracia-Iguacel, C., Egido, J. and Ortiz, A. (2012) Phosphorus and Nutrition in Chronic Kidney Disease, *International Journal of Nephrology*, **vol. 2012**, Article ID 597605, 5 pages. <https://doi.org/10.1155/2012/597605>.
54. ATSDR: *Toxicological Profile for Nickel*. Atlanta, GA: Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, CAS#: 7440-02-0, (2005). <https://www.atsdr.cdc.gov/> , [Accessed 15 August 2019].
55. WHO (1997). Environmental Health Criteria 184 — Aluminium. International Programme on Chemical Safety Geneva, World Health Organization. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc194.htm> [Accessed 22 August 2019]
56. Lione. A. (1985) Aluminum toxicology and the aluminum-containing medications. *Pharmacology & Therapy*, **29**, 255–285. [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(85\)90032-4](https://doi.org/10.1016/0163-7258(85)90032-4)
57. Pennington, J.A.T., Schoen, S.A. (1995) Estimates of dietary exposure to aluminium, *Food Additives & Contaminants*, **12**, 119–128. DOI: [10.1080/02652039509374286](https://doi.org/10.1080/02652039509374286)
58. Noli, F. and Tsamos, P. (2016) Concentration of heavy metals and trace elements in soils, waters and vegetables and assessment of health risk in the vicinity of a lignite-fired power plant. *Science of the Total Environment*, **563–564**, 377–385. doi: [10.1016/j.scitotenv.2016.04.098](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.04.098)
59. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine Chromium: Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc National Academy Press, Washington, DC (2001), pp. 197–223.
60. WHO (2005). Quality Control Methods for Medicinal Plant Materials, Revised, Wong, M.K., Tan, P., Wee. Geneva.
61. Ingle, A., Paralikar, P., Shende S., Gupta I., Biswas, J.K., Martins, L. and Rai, M. (2018) Copper in Medicine: *Perspectives and Toxicity*. Biomedical Applications of Metals, Springer International Publishing AG, part of Springer Nature, 95–112, https://doi.org/10.1007/978-3-319-74814-6_4
62. Cathcart, S.J. and Sofronescu, A.G. (2017) Clinically distinct presentations of copper deficiency myeloneuropathy and cytopenias in a patient using excessive zinc-containing denture adhesive. *Clinical Biochemistry*, **50**, 733–736. doi: [10.1016/j.clinbiochem.2017.03.005](https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.03.005).

63. Matak, P., Zumerle, S., Mastrogiannaki, M., El Balkhi, S., Delga, S., Mathieu, J.R.R., Canonne-Hergaux, F., Poupon, J., Sharp, P.A., Vaultont, S. and Peyssonnaud, C. (2013) Copper deficiency leads to anemia, duodenal hypoxia, upregulation of HIF-2 α and altered expression of iron absorption genes in mice. *PLoS One*, **8**, e59538. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059538>
64. Sheded, G.M., Pulford, I.D. and Hamed, I.A. (2006) Presence of major and trace elements in seven medicinal plants growing in the South-Eastern Desert, Egyptian *Journal of Arid Environments*, **66**, 210–217. DOI: [10.1016/j.jaridenv.2005.10.022](https://doi.org/10.1016/j.jaridenv.2005.10.022)
65. Haas, J.D. and Brownlie, T. (2001), Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. *The Journal of Nutrition*. **131**, 676S–690S. <https://doi.org/10.1093/jn/131.2.676S>
66. Egyptian Code, (501), (2005) Using treated sewage water in agricultural field, National centre for housing and building research, Ministry of Housing, Utilities and Urban Communities, Egypt.
67. Fraga, C.G. (2005) Relevance, essentiality and toxicity of trace elements in human health. *Molecular Aspects of Medicine*, **26**, 235–244. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2005.07.013>
68. Campbell, N.R.C., Johnson, J.A. and Campbell, T.S. (2012) Sodium Consumption: An Individual's Choice?, *International Journal of Hypertension*, **vol. 2012**, Article ID 860954, 6 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/860954>
69. MacFarquhar, J.K., Broussard, D.L., Melstrom, P., Hutchinson, R., Wolkin, A., Martin, C., Burk, R.F., Dunn, J.R., Green, A.L., Hammond, R., Schaffner, W. and Jones, T.F. (2010) Acute selenium toxicity associated with a dietary supplement. *Archives of Internal Medicine*; **170**, 256–261, [doi:10.1001/archinternmed.2009.495](https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.495)
70. Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine (2001) Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Boron, chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc, 00-442-501, National Academy Press, Washington, DC.
71. Lee, S.R. (2018) Critical Role of Zinc as Either an Antioxidant or a Prooxidant in Cellular Systems, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **vol. 2018**, Article ID 9156285, 11 pages. <https://doi.org/10.1155/2018/9156285>.

Anexo 3 - The Hazard content of heavy metals in different medicinal plants and their decoctions in water: A public health problem in Brazil

Hindawi
BioMed Research International
Volume 2020, Article ID 1465051, 11 pages
<https://doi.org/10.1155/2020/1465051>



Research Article

The Hazardous Level of Heavy Metals in Different Medicinal Plants and Their Decoctions in Water: A Public Health Problem in Brazil

Paula F. S. Tschinkel,¹ Elaine S. P. Melo,¹ Hugo S. Pereira,² Kassia R. N. Silva,² Daniela G. Arakaki,¹ Nayara V. Lima,¹ Melina R. Fernandes,¹ Luana C. S. Leite,¹ Eliane S. P. Melo,¹ Petr Melnikov,¹ Paulo R. Espindola,¹ Igor D. de Souza,¹ Valdir A. Nascimento,¹ Jorge L. R. Júnior,² Ana C. R. Geronimo,¹ Francisco J. M. dos Reis,¹ and Valter A. Nascimento ¹

¹ Group of Spectroscopy and Bioinformatics Applied to Biodiversity and Health, School of Medicine, Postgraduation Program in Health and Development in the Midwest Region, Faculty of Medicine, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil.

² Institute of Chemistry of the Federal University of Mato Grosso do Sul, Brazil.

* Corresponding author: Valter Aragao do Nascimento; aragao60@hotmail.com

Received: date; Accepted: date; Published: date

Abstract: The determination of Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Na, Zn and Pb by inductively coupled plasma optical emission spectrometry (ICP OES) was performed on dry matter and decoctions of medicinal plants *Cordia salicifolia*, *Chiococca alba* (L.) Hitch and *Echites peltata* used in Brazil as an appetite suppressant and diuretic. The accuracy values were analyzed with and without the spike to test recovery. Results showed that the concentration of seven metals in dry plants (Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Na, and Zn) is below the oral concentration of elemental impurities established by the United States Pharmacopoeia Convention (USP). However, there are no limits for Fe, Na and Zn concentrations established by USP for drug substances and excipients. Levels higher than recommended value by USP were observed in Pb and the lowest for Cd, Co, Cr and Cu, both in dried plants and their decoctions. In the decoctions prepared from these plants were found elements such as Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Na, Zn and Pb. In the decoction of with 40 g *C. salicifolia* leaves and 40 g *C. alba* wood, the content of Cd is above the daily exposure value oral set by USP. Hazard index (HI) for decoctions prepared from these plants exceeded the threshold (1). Given the uncertainties associated with the estimates of toxicity

values and exposure factors, futures researches should address the possible toxicity in humans. Uncontrolled selling and long-term ingestion of medicinal plants can cause toxicity and interfere with the effect of drugs. Limited knowledge of the interaction potential of medicinal plants poses a challenge and public health problem in Brazil and other countries.

Keywords: toxic; medicinal; plants, ICP OES, human, health

1. Introduction

Medicinal plants are widely used in the treatment of several diseases, as cosmetic, pharmaceutical and chemical industries [1]. Medicinal plants are popular due to their low financial cost and easy access to purchase without a prescription. The use of medicinal plants and phytonutrients or nutraceuticals has increased rapidly worldwide in recent years [2]. In Brazil, the use of medicinal plants has been embraced as complementary and alternative medicines [3,4], as well as in the UK and the rest of Europe, North America and Australia [5]. Except for India, Bulgaria and Nepal, few countries have medicinal plant quality and control regulations [6]. The legislation on herbal medicines was revised to prepare new Brazilian standards [7]; however, the limit of heavy metals in medicinal plants not yet established.

Environmental factors that affect plant growth and development include soil, temperature, water, humidity, and pollution [8]. However, effects on human health of some organic compounds and their products present in medicinal plants are not well known. Therefore, controlling the heavy metals concentrations in both medicinal plants and their decoctions or infusions should be made to ensure the safety and effectiveness of herbal products [9].

The quality of medicinal plants regarding their nutritional value and toxicity can be evaluated by the determination of macro- and microelements. Levels elements like Co, Cr, Cu, Fe, Mn, Mo, Se, Zn are necessary for the proper functioning of a living organism. However, excessive metal levels can be damaging to the organism [10, 11]. Elements such as As, Cd, and Pb are essential on account of their toxicity and metabolic role [12].

To date, in Brazil, medicinal plants are freely sold on the open-air markets, at fairs and especially by herbal vendors in the streets with little or no restriction [13]. Based solely on traditional knowledge, the herb sellers or companies marketing medicinal plants do not provide information on the maximum daily dosage that can cause toxicity in children, adults and the elderly [14]. According to a study not published by a Brazilian research group (Spectroscopy and Bioinformatics Applied to Biodiversity and Health Group, Faculty of Medicine, Brazil), the labeling of the packaging (or plastic containers) of several

marketed medicinal plants has similar dosages, i.e., the preparation consists of 2 or 3 tbsps added to one liter of water (decoction process). Also, there is no maximum daily dose per weight or age.

A freely traded medicinal plant is *Cordia salicifolia* Cham. or *Cordia ecalyculata* Vell (Boraginaceae family). In Brazilian folk medicine, *C. salicifolia* is used as an anti-obesity, appetite suppressant and diuretic [13]. *C. salicifolia* is popularly known as “porangaba” or “cafezinho-do-mato” grows abundantly in the central and northeast regions of Brazil and tropical forest areas of Argentina and Paraguay [15]. Another free-trade medicinal plant is *Chiococca Alba* (L.) Hitchc., in which the roots with indications use as diuretic, purgative, hydroponic, snake bites [16]. *C. alba* (L.) Hitchc. (Rubiaceae), commonly known in Brazil as “Cainca” or “cipó-cruz,” is a tropical and sub-tropical shrub distributed in some regions of the Brazilian [17]. Also, *Echites peltata* is a medicinal plant marketed freely in various regions of Brazil. It is used as an anti-inflammatory and indicated for chronic ulcers, diuretic, orchitis to combat uterine cramps and rheumatic and joint pain. A climbing plant with alternating leaves and large clustered flowers. The popular name in Brazil: root of Joao da Costa or Erva Santa. The roots have a thick and bitter bark that froths when struck with water [18].

Although some medicinal plants are used as supplements, foods, and teas to assist in weight control [19], information about their mineral composition is scarce. Until this date, metal values in plants species including *C. salicifolia*, *C. alba* (L.) Hitchc., *E. peltata* and their decoction have never been assessed. This work aimed to determine the content of Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Na, Pb and Zn in three different medicinal plants species including dry samples of the *C. salicifolia*, dry samples of the *C. Alba* (L.) Hitchc. and dry samples of the *E. peltata*, as well as the decoction of all plants, using a high-performance technique of inductively coupled plasma optical emission spectrometry (ICP OES). Metal values detected in the dry plant samples were compared and evaluated with the permitted limits of metal impurities established by the United States Pharmacopoeia Convention (USP) ($\mu\text{g/g}$) [20]. Besides, decoction processed plants were compared with the oral permissible daily exposures established by United States Pharmacopoeia Convention (USP) (mg/day) [20]. To the best of our knowledge, there are no scientific reports available on the human health risk assessment of some metals in these plants. Thus, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Na, Pb and Zn were assessed by evaluating the chronic daily intake (*CDI*) and hazard quotient (*HQ*) to determine the hazard indices (*HI*) in the decoctions of plants in water [21].

2. Materials and Methods

2.1. Samples

A total of 30 samples of various commercially available medicinal plants were randomly purchased from the company "Cha & Cia Produtos naturais" in Brazil during the period 2018- 2019. The plant samples were commercially available in the plastic containers with pieces of leaves (*C. salicifolia*), wood (*C. Alba* (L.) Hitchc.) and branches (*E. peltata*); each plastic container contain 100 g of the herbs raw material.

2.2. Sample Preparation by Microwave Digestion

Microwave digestion for dry plants: For the analysis of the leaves (*C. salicifolia*), wood (*C. alba* (L.) Hitchc. (Cainca)) and branches (*E. peltata*), samples of each plant were subjected to a drying process for 6 hours in a hot oven at 45 °C. Immediately after drying, accurately weighed 100 g of each sample was crushed and sieved (stainless steel sieve, 200 µm granulometry). In the procedure, each sample of the plant (0.25 g) was weighed into the digestion vessels. The amount of mass used in our experiment is following the Brazilian Pharmacopoeia suggestions which are 0.1 to 0.5 g of the sample [22]. The digestion was performed by adding 3.0 mL of HNO₃ (65%, Merck), 1.0 mL of high-purity water (18 MΩ cm, Milli-Q, Millipore, Bedford, MA, USA) and 2.0 mL of H₂O₂ (35%, Merck) to the sample. All vessels with samples of plants were placed in the microwave digestion system (BERGHOF Products + Instruments GmbH - Speedwave 4 - Microwave Digestion System), according to the digestion program as depicted in Table 1 [23, 24]. The microwave oven heating program and pressure performed in three steps.

Table 1. Heating program of the microwave by dry plant

Step	Temperature (°C)	Pressure (bar)	T _{Ramp} (min)	T _{Hold} (min)	Power (W)
1	160	35	1	5	1120
2	190	35	1	10	1120
3	50	0	1	10	0

Microwave digestion for plant teas: Recent methodology for microwave digestion for plant teas is given in Ref. [23, 24]. As an experimental quality control to the methodologies, each tablespoon corresponds to 10 g of the powder sample. In the labeling of plastic packaging of medicinal plants sold by companies, the decoction process happens by adding 2 or 3 tablespoons in a liter of water. However, in our experiment, we consider 1,

2 and 4 tablespoons in a liter of water. We filled three glass beakers (total capacity 2000 ml) with 1000 ml of high-purity water and 10 g, 20 g and 40 g of each plant were added. The samples were boiled under a cover on a heating plate for 10 min. Next, the sample was covered and left at room temperature for 25 min.

After cooling, the extract was filtered through a quantitative filter paper. After this, in each of the teas was added aliquots of 1 ml of concentrated HNO_3 (65% Merck) and 0.5 ml of H_2O_2 (35%, Merck). All analyses were carried out in triplicate and analytical blanks were also prepared following the same procedure used for the samples. Subsequently, the samples of tea were placed on digestion vessels of microwave digestion system (BERGHOF Products + Instruments GmbH - Speedwave 4 - Microwave Digestion System), using the operating program specified in Table 2. The final volume adjusted to 10 mL with ultrapure water (Millipore, Milli-Q Biocel water purification system, Germany).

Table 2. Heating program of the Microwave by tea

Step	Temperature (°C)	Pressure (bar)	T _{Ramp} (min)	T _{Hold} (min)	Power (W)
1	100	30	1	5	840
2	150	30	1	10	1120
3	50	25	1	1	0

2.3. Calibration procedure

The calibration curves and stock solution to mineral detection were set up with high-purity water and nitric acid. The concentrations of the different elements in these samples were measured using the corresponding multi elementary standard solution (100 mg/L, Specsol, São Paulo, Brazil) containing Co, Cu, Fe, Na and Zn, and Ca, Cr, and Pb mono elementary (100 mg/L, Specsol, São Paulo, Brazil). A nine-point calibration curve were generated using the following concentrations: 0.01, 0.025, 0.05, 0.1, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0 and 4.0 ppm of the element standards.

2.4. Elemental Analysis by ICP-OES Technique

After microwave-assisted digestion with a mixture of nitric acid and hydrogen peroxide clear solution were obtained and the analytes were determined by ICP OES (iCAP 6300 Duo, Thermo Fisher Scientific, Bremen, Germany). Table 3 shows the instrumental conditions maintained for the analysis of Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Na, Pb, and Zn. Parameters of the analytical curve for all studied elements are presented in Table 4.

Table 3. ICP-OES instrumental parameters

Parameters	ICP OES
Radiofrequency power	1150 W
Pump flow	50 rpm
Plasma argon flow	12,00 L min ⁻¹
Auxiliary argon flow	0,50 L min ⁻¹
Nebulizer gas flow	0,70 L min ⁻¹
Plasma view	Axial
Analytes	wavelength, nm
Cd	228.8
Co	228.6
Cr	283.5
Cu	324.7
Fe	259.9
Na	588.9
Pb	220.3
Zn	213.8

Regarding validation, the detection limit (LOD) was calculated as three times the standard deviation of the blank expressed in concentration divided by slope of the analytical curve, and the limit of quantification (LOQ) was obtained ten times the standard deviation of the blank divided by slope of the analytical curve according to IUPAC [25]. The equation external calibration and their respective correlation coefficients (R^2) are presented in Table 4. The values of LOD were in the range 0.2 – 2.3 ($\mu\text{g/L}$) and the values of LOQ were 0.7 – 7.7 ($\mu\text{g/L}$) as shown in Table 4.

Table 4. Calibration equations ($A = aC + I$)*, correlation coefficients, LOD, and LOQ obtained by external calibration.

Analyte	Equation external calibration	R^2	LOD ($\mu\text{g/L}$)	LOQ ($\mu\text{g/L}$)
Cd	$A = 18394 C + 140$	0.9999	0.2	0.7
Co	$A = 6790 C + 70$	0.9999	0.5	1.7
Cr	$A = 18636 C + 92$	0.9999	0.3	1.1
Cu	$A = 31716 C + 273$	0.9999	0.4	1.3
Fe	$A = 11560 C + 149$	0.9997	0.8	2.5
Na	$A = 377454 C - 4767$	0.9997	0.9	3
Pb	$A = 947 C + 11$	0.9998	2.2	7.4
Zn	$A = 11563 C + 183$	0.9996	1.2	4.2

* A = absorbance; a = slop; C = concentration ($\mu\text{g.L}^{-1}$); I = intercept.

2.5. Validation of methods

The accuracy of the measurements was determinate by analyzing a spike recovery test by adding 0.5 mg/kg and 1.0 mg/kg of each metal in dry plant samples. The results were obtained as the average of three replicates of each sample and are shown in table 5. As can be seen, the method has good accuracy and the recoveries were between 91 and 127%.

Table 5. Validation of methods using spike concentration samples of plant

Analyte	Spike concentration (%)
Cd	95 - 100
Co	94 - 98
Cr	100 - 04
Cu	98 - 106
Fe	95 - 105
Na	108 - 127
Pb	91 - 95
Zn	97 - 103

2.6 Comparative study

The commercialization of medicinal plants in Brazil occurs in the form of tablets, capsules, powders, teas, extracts, and fresh or dried plants. Thus, the metal contents quantified in the dry plant samples ($\mu\text{g/g}$) were compared with oral concentration obtained from permitted concentration of elemental impurities in drug substances and excipients established by the United States Pharmacopoeia Convention (USP) [20]. Also, the metal values detected in the decoction processes of the plants ($\mu\text{g/L}$) were compared and evaluated with the oral permitted daily exposures (EDPs) according to United States Pharmacopoeia Convention [20].

Acceptable levels of impurities for components (drug substances and excipients) of drug products are established by the United States Pharmacopoeia Convention (USP). USP considers oral permitted daily exposures (EDPs) based on the amounts of elemental impurities in medicinal products. Elemental impurities include catalysts and environmental contaminants that may be present in drug substances, excipients, or drug products [20].

2.7 Estimation of Human Health Risk Assessment

Based on the above information, a risk-based control strategy is appropriate to ensure compliance with this standard. Thus, the risk assessment considering the presence of

elements such as Cadmium (Cd), Cobalt (Co), Chromium (Cr), Copper (Cu), Iron (Fe), Sodium (Na), Lead (Pb) and Zinc (Zn) in substances, excipients or medications.

In order to estimate human health risk associated with heavy metal in tea of each medicinal plants in different concentrations (one tablespoons = 10 g of each sample, two tablespoons = 20 grams of each sample, four tablespoons = 40 grams of each sample), chronic daily intake (CDI) were calculated first using the following equation [21]:

$$CDI = \frac{CP \times IR \times EF \times ED}{Bw \times AT} \quad (1)$$

where *CDI* is the chronic daily intake by ingestion (mg/kg/day) to which consumers might be exposed [21]. *CP* is the chemical concentration in a plant (mg/L); in this study, values obtained by ICP OES. *IR* is the ingestion rate (L/day) [26]; in this study, 1 L/day for adults. *EF* is the exposure frequency (days/year), in this study, 90 days/years. *ED* is the exposure duration (years), in this study, 30 years for adults. *Bw* is the body weight (kg); in this study, 70 kg for adults [27]. The *AT* is the averaging time for non-carcinogens (period over which the exposure is averaged-days), in this study, $AT = ED \times 90$ days = 2700 days [21].

Determination of accurate data from chronic daily intake (*CDI*) is complicated and it usually requires adequacy of exposure frequency (180 - 350 days) and duration among individuals (30, 68.35 and 70 years), body weight (60 - 70 kg), ingestion rate of vegetables or liquids (1-2 L/day) and average time (exposure days within whole lifetime) [21].

2.7.1. Hazard Quotient (*HQ*)

The risk of intake of metal-contaminated medicinal plants to human health was characterized by Hazard Quotient (*HQ*), as shows Equation 2. *HQ* is a ratio of determined dose of a pollutant to the reference dose (*RfD*). If $HQ > 1$, the population will experience health risk, while $HQ < 1$ represents the acceptable level (population will pose no risk). An estimate of the potential hazard to human health (*HQ*) through consumption of medicinal plants grown in metal-contaminated soil is calculated in the following equation below:

$$HQ = \frac{CDI}{RfD} \quad (2)$$

Where *CDI* was chronic daily intake (mg/kg/day) in each plant and different concentrations (Eq. 1), and *RfD* is the chronic oral reference dose for the metal(loid)s (mg/Kg of body weight per day) [28], which does not cause a lifetime deleterious effect.

2.7.2. Hazard Index (HI)

The hazard index is the sum of the hazard quotients, due to the presence of more than one heavy metal in the sample (Equation 3). USEPA developed the hazard index (HI) in 1989 [29]. That is, the hazard index assumes that the magnitude of the adverse effect will be proportional to the sum of several elements exposures. In many studies, risk is assessed assuming the sum of all elements quantified from a specific sample, in which chemical(s) concentration(s) have been measured by equipment as inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) [30, 31], or inductively coupled plasma-optical emission spectrometry (ICP OES) [32].

$$HI = \sum(HQ) = HQ_{Cd} + HQ_{Co} + HQ_{Cr} + HQ_{Cu} + HQ_{Fe} + HQ_{Na} + HQ_{Pb} + HQ_{Zn} \quad (3)$$

If $\sum(HQ) < 1$, it is assumed that chronic risk is unlikely to occur due to tea ingestion of this plant.

2.8 Statistical analysis

Results obtained were reported using Origin 9.0 software (OriginLab Corporation, Northampton, MA, USA.). Concentrations were expressed as mean $\pm$ standard deviation, minimum, and maximum values. One-Way analysis of variance (ANOVA) was used to test for differences in elements levels in the dry plants. The association between elements was examined using analysis Person's correlation coefficient. Significant correlations were declared weak ($r < 0.3$), moderate (r from 0.3 to 0.7), or stronger ($r > 0.7$). Results were considered significant at $p \leq 0.05$.

3. Results and Discussion

3.1. Dry plants

As can be seen in Table 6, the concentration of the metal in leaves of *C. salicifolia* in $\mu\text{g/g}$ decreases in the order of: Na > Fe > Zn > Cu > Pb > Cr > Cr, while those of wood *C. alba* were in the order: Fe > Zn > Na > Cu > Pb > Cr > Cd. The order of decreasing mean metal concentration in branches of the *E. peltata* was found to be as follows: Fe > Na > Cu > Zn > Pb > Cr > Co.

According to ANOVA statistical analysis, the highest concentration of metals is found in the leaves of *C. salicifolia* (66.36 ± 2.9), later in the wood of *C. alba* (37.83 ± 1.21) and lastly on the branches of *E. peltata* (33.05 ± 1.10). There are differences between the concentrations of the metals found in plants. On the other hand, Table 7 presents the Pearson's correlation coefficients for Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Na, Pb, and Zn in the samples of medicinal plants. The matrix shows the strength of the linear relationships between each pair of variables. In this study, significant, moderate, and positive correlations were determined between Zn and Cd ($r = 0.688$), Pb and Cu ($r = 0.58871$), Pb and Fe ($r = 0.4772$), Zn and Na ($r = 0.3160$), Cu and Cd ($r = 0.3054$). Further, correlation analysis showed a significant strong, and positive correlation between Na - Cd ($r = 0.9055$), Fe - Co ($r = 0.8905$), Cu and Cr ($r = 0.8049$), Pb - Cr ($r = 0.9535$), and between Zn - Cu pairs ($r = 0.9007$) in samples. There are a significant, negative, and moderate correlation between Pb and Cd ($r = -0.5899$), Cr-Cd ($r = -0.3192$), Na and Co ($r = -0.5026$), Na and Cr ($r = -0.6912$), Fe and Cu ($r = -0.4295$), Cu and Co ($r = -0.7933$). In addition, significant, strong, and negative correlations between Co and Cd ($r = -0.8220$), Cr and Cd ($r = -0.3192$), Fe and Cd ($r = -0.9911$), Zn and Co ($r = -0.9791$), Na and Fe ($r = -0.8409$), Pb and Na ($r = -0.8769$).

The content of Cd ranged between 0.7 ± 0.1 µg/g in *E. peltata* branches and 0.3 ± 0.06 µg/g in *C. alba* wood (Table 6). The content of Cd in *E. peltata* branches is below of limit of detection (Table 6). The permitted concentration of impurities as Cd (oral concentration) set by USP was 5.0 µg/g [33]. After comparison, the metal limit in the studied medicinal plants with those proposed by USP, it is found that the plants accumulate Cd below this limit [33].

The content of Co in *C. salicifolia* leaves, and *C. alba* wood are below of limit of detection (Table 6). On the other hand, the amount of Co in the branches of *E. peltata* analyzed was 0.4 ± 0.01 µg/g. The permitted concentration of impurities as Co established by USP in drug substances and excipients was 5 µg/g. Thus, Co concentration in the branches of *E. peltata*, obtained in the present study, was below of value established by USP [20].

The lowest content of Cr that is 0.9 ± 0.1 µg/g was in *C. salicifolia* leaves, and determination of maximum concentration was 1.3 ± 0.1 µg/g in *C. alba* wood, and 1.0 ± 0.03 µg/g in branches of *E. peltata* (Table 6). Cr content in plant samples is below the permitted concentration of impurities for drug substances and excipients established by the USP (1100 µg/g) [20].

As shown in Table 6, the range of Cu varied between 9.5 ± 0.8 µg/g in *C. salicifolia* leaves, 13 ± 1.1 µg/g in *C. alba* wood and 7.3 ± 1.0 µg/g in branches of *E. peltata*. Cu concentration in plant samples was below the values permitted concentration of impurities for drug substances and excipients set by the USP for Cu (300 µg/g).

The concentration of Fe in the leaves of *C. salicifolia*, the wood of the *C. alba* and branches of *E. peltata* were 135 ± 10 µg/g, 176 ± 1.7 µg/g and 225 ± 8.3 µg/g, respectively (Table 6). There is no concentration limit of elemental impurities such as Fe in drug substances and excipients established by USP [20].

According to the Table 6, leaves of the *C. salicifolia* accumulate highest Na that is, 135 ± 10 µg/g, *C. Alba* wood accumulate 176 ± 1.7 µg/g and *E. peltata* branches accumulate 225 ± 8.3 µg/g. However, the Na concentration limit as impurities in drug substances and excipients has not yet been set by USP [20].

Table 6 shows the concentration of Pb in the leaves of *C. salicifolia* was 1.8 ± 0.2 µg/g, 1.4 ± 0.005 µg/g for *C. alba* wood and 3.6 ± 0.02 µg/g for branches of *E. peltata*. The concentration of Pb in drug substances and excipients established by USP was 0.5 µg/g [20]. Thus, all plants accumulated Pb at a concentration above the permissible limit.

The concentration of Zinc element was much higher in the wood of the *C. alba* 85 ± 5.9 µg/g than the concentration in leaves of the *C. salicifolia* 68 ± 8.0 µg/g, followed by concentration in branches 5.7 ± 0.2 µg/g of *E. peltata* (Table 6). There are not yet limit of Zn established by USP for drug substances and excipients [20].

Table 6. Comparison of quantified metals in medicinal plants with the permitted limits of metal impurities established by the USP (µg/g).

Metals	Dry plant (µg/g ± SD)			Oral Concentration (ug/g) USP
	<i>Cordia salicifolia</i> leaves	<i>Chiococca Alba (L.)</i> <i>Hitchc.</i> wood	<i>Echites peltata</i> branches	
Cd	0.7 ± 0.1	0.3 ± 0.06	< LOD	5*
Co	< LOD	< LOD	0.4 ± 0.01	5
Cr	0.9 ± 0.1	1.3 ± 0.1	1.0 ± 0.03	1100
Cu	9.5 ± 0.8	13 ± 1.1	7.3 ± 1.0	300
Fe	135 ± 10	176 ± 1.7	225 ± 8.3	-
Na	315 ± 16	23 ± 2.8	$22 \pm 1,3$	-
Pb	1.8 ± 0.2	4.1 ± 0.1	3.0 ± 0.02	0.5
Zn	68 ± 8.0	85 ± 5.9	5.7 ± 0.2	-

< LOD -Analyte concentrations were below the limits of detection

*New values for Cadmium established in Ref. [33]

Table 7 - Pearson's correlation coefficients for Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Na, Pb and Zn in the samples of medicinal plants

	Cd	Co	Cr	Cu	Fe	Na	Pb	Zn
Cd	1							
Co	-0.8220	1						
Cr	-0.3192	-0.2774	1					
Cu	0.3054	-0.7933	0.8049	1				
Fe	-0.9911	0.8905	0.1901	-0.4295	1			
Na	0.9055	-0.5026	-0.6912	-0.1276	-0.8409	1		
Pb	-0.5899	0.0251	0.9535	0.5887	0.4772	-0.8769	1	
Zn	0.6888	-0.9791	0.4671	0.9007	-0.7792	0.3160	0.1790	1

3.2. Plant teas

Table 8 shows the results on teas prepared by 10 min decoction from 10 g, 20 g, and 40 g of both dried plants in glass beakers containing 1000 mL of water. The results obtained from the decoction process performed for the three plants and the respective amounts of tablespoons used to make the teas in µg/L are presented in Table 8. In addition, the quantified metals in the plants were compared to the oral permitted daily exposures (EDPs) values established by USP (mg/day) [20]. In comparison (Table 8), the levels of Cd and Co in some teas were low (below the detection limit).

In the decoction process performed by adding two tablespoon (10 g of each plant sample) in one liter of water (Table 8), the concentration of Cd in *C. salicifolia* leaves was $2.0 \pm 0.1 \mu\text{g/L}$, respectively, which was well below the value of daily oral exposure (PDEs) established by USP for Cd (5 µg/day). For four tablespoons (40 g), the Cd concentration found in *C. salicifolia* leaves tea was $15 \pm 0.1 \mu\text{g/L}$, and for *C. alba* wood it was $7.6 \pm 0.1 \mu\text{g/L}$. After comparison, metal concentration in the teas of the plant (40 g) with those proposed by PDEs/USP, it is found that *C. salicifolia* and *C. alba* accumulate Cd above the daily exposure value oral set by USP [20].

The concentration of Co in the decoction process performed by adding four tablespoons (40 g) of branches of *E. peltata* was $2.9 \pm 0.2 \mu\text{g/L}$ (Table 8). The daily oral intake limits set by PDEs/USP for Co was 50 mg/day and the *E. peltata* branches accumulated Co below this limit [20].

In this study, Cr concentration from the plants in the decoction process varied between $0.7 \pm 0 - 23 \pm 0.3 \mu\text{g/L}$ (Table 8), and USP oral permissible daily exposures (PDEs) is 11000 µg/day [17]. On the other hand, the concentration of Cu from the plants varies widely between $33 \pm 0.4 - 374 \pm 0.3 \mu\text{g/L}$, and the recommended limit by

PDEs/USP is 3000 µg/day. In *C. salicifolia* leaves, *C. alba* wood and *E. peltata* branches studied, the concentration of Cr and Cu accumulated is much lower than permissible levels.

In Table 8, the value of Fe in teas range from 668 ± 8.6 µg/L and 4876 ± 13 µg/L in all parts of the plants. There are no established limits for Fe oral permissible daily exposure set by PDEs/USP. However, the maximum allowed concentration of Fe in drinking water is 1000 µg/L, according to the WHO report [34]. After comparison, the concentration of Fe in plants with those proposed by the WHO, we found that only *E. peltata* branches (1 tablespoon = 10 g) accumulated Fe below this limit while all other plants accumulated Fe above this limit. Until date, there is no plant ingestion related iron poisoning by humans.

However, Iron poisoning can be caused by taking high doses of iron supplements (pediatric patients) for prolonged periods, or by taking a single overdose [35].

The concentration of Na in teas of plant samples varied from 668 ± 6.2 – 7404 ± 43 µg/L (Table 8). The permissible PDEs/USP oral permissible daily exposures for Na have not yet been established. There is no agreement on the minimum daily requirement, and these recommendations have been controversial. However, a high level of sodium in drinking-water seriously aggravates chronic congestive heart failure [36]. The concentration of Na is highest than human and cow's' milk contains 0.180 and 0.770 µg/L [37], respectively. The WHO suggests consuming 2 µg of sodium per day [38]. After comparison, the metal limit in the studied medicinal plant with those proposed by the WHO showed that all parts of plants accumulated Na above this limit.

The level of Pb in teas of plants varied from 9.2 ± 1.1 – 151 ± 0.5 µg/L (Table 8). The permissible value by PDEs/USP is 5µg/day, and the concentration values were all above the recommended value [20]. Lead is classified as a carcinogen by the Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) [39]. Besides, according to recommends of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, the weekly intake of lead should not exceed 25 µg/kg of body weight per week for humans [40, 41]. Based on such cited evidence [40, 41], prolonged ingestion or large daily doses of tea from these plant types can cause toxicity due to the high accumulation of Pb.

The concentration of Zn in teas of plants ranged from 36 ± 0.3 to 2405 ± 4.3 µg/L (Table 8). The permissible PDEs/USP oral permissible daily exposures for Zn have not yet been established. The maximum permissible limit of zinc in the water reported by the WHO is 5000 µg/L [42]. In our study, the concentration of zinc is lower than the maximum permissible limit. On the other hand, according to Agency for Toxic Substances and

Disease Registry (ATSDR), the levels of zinc that produce adverse health effects are much higher than the Recommended Dietary Allowances (RDAs) for zinc of 8–11 mg/day for adults. Thus, the ingestion of large amounts of zinc in the body through food and water can also affect health [43].

3.3. Discussion on Human Health Risk Assessment

The Chronic Daily Intake (*CDI*) and Oral reference dose (*RfD*) of each heavy metal in plant teas are summarized in Table 9. The *CDI* values of 0.0000285 mg/Kg/day and 0.000214 mg/Kg/day for adults respectively were recorded for Cd in *C. salicifolia* leaves while 0.000108 mg/Kg/day was recorded for adults in *C. alba* wood. Also, the Cadmium *CDI* values for adults were below the oral reference dose for Cd (0.0005 mg/Kg/day). It is assumed that the consumption of the plant teas is 1 L per day. However, the consumption of more significant quantities of tea, four or more cups compared to 1 or less, may be detrimental to health. According to studies, cadmium induces cancers in animals and humans [44]. The Cadmium toxicity affects photochemical and nutrient elements composition of lettuce (*Lactuca sativa* L.) [45].

In Table 9, *CDI* value of Cobalt for adults (0.00004142 mg/Kg/day) was below oral reference dose (0.01 mg/Kg/day). Toxicity caused by the ingestion of cobalt by food, water is rare. However, excessive exposure is related to the induction of various adverse health effects [46].

The *CDI* values of Cr for adults ranged within 0.00001–0.00021 mg/Kg/day in teas of *C. salicifolia* leaves, 0.0000414 – 0.000328 mg/Kg/day in teas of *C. alba* wood and 0.000051–0.000134 mg/Kg/day in teas of *E. peltata* branches. All *CDI* values are below oral reference dose (0.0003 mg/Kg/day), except the teas of *C. alba* wood. Cr is an essential nutrient for humans, and foodstuffs (ingestion) generally contain extremely low chromium levels. Chromium (III) can be toxic in large doses [47].

The *CDI* values of Cu for adults in teas of *C. salicifolia* leaves (0.00107 – 0.00420 mg/Kg/Day), teas of *C. alba* wood (0.00135 – 0.005342 mg/Kg/Day) and teas of *E. peltata* branches (0.000471– 0.002571 mg/Kg/day) are below of the values are below oral reference dose (0.01 mg/Kg/day). Copper plays a critical role in the biochemistry of all living organisms. However, Cu ingested in large amounts in the diet may cause toxicity [48].

The *CDI* values of Fe for adults ranged within 0.0196–0.0693 mg/Kg/day in teas of *C. salicifolia* leaves, 0.02131–0.0696 mg/Kg/day in teas of *C. alba* wood and 0.00954–

0.0360 mg/Kg/day in teas of *E. peltata* branches. All *CDI* values of Fe are above the oral reference dose (0.007 mg/kg/day). Iron is an essential trace element in living organisms. This element occurs as a natural constituent in plants. However, iron toxicity from intentional (suicide attempts) or accidental ingestion (potent adult preparations) is a common poisoning [49].

In table 9, the *CDI* values of Na for adults varied in the range between 0.0789 and 0.24860 mg/Kg/day in teas of *C. salicifolia* leaves, 0.0249 and 0.0351 mg/Kg/day in teas of *C. Alba* wood and 0.0111 and 0.0351 mg/Kg/day in teas of *E. peltata* branches. All *CDI* values of Na for adults are above the values oral reference dose (0.05 mg/Kg/day). Salt poisoning is an intoxication resulting from the excessive intake of sodium in dietary. Fatal ingested sodium doses were estimated to be less than 25 g [50].

The *CDI* values of Pb for adults in teas of *C. salicifolia* leaves (0.000185 – 0.00107 mg/Kg/day) and teas of *C. alba* wood (0.000471 – 0.002157 mg/Kg/day) were all below oral reference dose (0.0035 mg/Kg/Day) while the tea of *E. peltata* branches (0.000131 – 0.1265 mg/Kg/Day) are above RfD values. Exposure to lead occurs via inhalation and ingestion of lead-contaminated food and water [51]. A high concentration of Pb can affect the central nervous, cardiovascular and especially the immune systems [43]. The minimal presence of lead in the human body causes various health damages [52].

The values of Zn for adults in the tea of *C. salicifolia* leaves, teas of *C. alba* wood and teas of *E. peltata* branches varied from 0.00824 to 0.0332 mg/Kg/day, 0.00828 to 0.0343 mg/Kg/day and 0.00051 – 0.001771 mg/Kg/day, respectively. The *CDI* values of Zinc for adults in the plant teas were below the oral reference dose (0.3 mg/Kg/day). Zinc is one crucial trace element in biological systems. The principal sources of exposure to zinc include the ingestion of food and drinking water [53]. Zinc poisoning can occur from dietary supplements by accident; toxicity levels can occur at ingestion of greater than 150 mg of zinc per day [54].

Table 10 contains the results of the analysis on Hazard Quotient (*HQ*) and total Hazard index (*HI*) of the heavy metals for the human population (mg/kg/day). The *HQ* of Cd for adults was 0.05714 and 0.4285 in the tea of the *C. salicifolia* leaves, and 0.21714 in the tea of the *C. alba* wood. The *HQ* values of Cd for adults in the tea of plants were below 1.

The *HQ* for Co for adults is 0.00414 in *E. peltata* branch tea, which is less than 1 (Table 10). The *HQ* for Cr for adults varied from 0.0333 to 1.095 in the tea of the plants (Table 10). Only the *HQ* of Cr in *C. alba* wood was higher than 1. The *HQ* value of Cu for

adults in the tea of the plants varies widely between 0.0471 – 0.5342 (Table 10). All *HQ* values of Cr in the tea of plants were over 1.

According to Table 10, the *HQ* value of Fe for adults in teas range from 1.3632 and 9.951 in plants. The Hazard quotient values of the Fe in all tea of the plants were superior to 1.

As Table 10 shows, *HQ* values of Na for adults in teas of plant samples varied from 0.1908–4.9725. The *HQ* value of Na for adults in teas was 1.5785 for *C. salicifolia* leaves (one tablespoon), 2.6948 for *C. alba* wood (two tablespoons) and 4.9725 for *E. peltata* branches (four tablespoons); therefore, these values are above 1.

The *HQ* values of Pb for adults in the teas of plant samples were the range of 0.0375 – 0.6163 (Table 10). All values are greater than 1.

The *HQ* for Zn for adults varied from 0.0017 to 0.1145 in the tea of the plants (Table 10). These values are below 1. *HQ* values of Zn for adults were below the oral reference dose (0.3 mg/Kg/day).

In Table 10, the total hazard index (*HI*) of heavy metals is high for *C. salicifolia* leaves, followed by *C. alba* wood and branches of *E. peltata*. All the total hazard index (*HI*) values recorded in this study were above 1.

Thus, the long-term health risk is high and the non-carcinogenic adverse effect is not negligible. The toxicity from medicinal plants depends on several factors, including the dose, route of exposure, and chemical species, as well as the age, gender, genetics, and nutritional status of exposed individuals.

Table 8. Metals in the samples of plants compared to oral permissible daily exposures established by USP (mg/day).

Analyte	Tea with one tablespoon (10 g) (µg/L ± SD)			Tea with two tablespoons (20 g) (µg/L ± SD)			Tea with four tablespoons (40 g) (µg/L ± SD)			Oral PDE (µg/day) USP
	Plant 1	Plant 2	Plant 3	Plant 1	Plant 2	Plant 3	Plant 1	Plant 2	Plant 3	
Cd	< LOD	< LOD	< LOD	2.0 ± 0.1	< LOD	< LOD	15 ± 0.1	7.6 ± 0.1	< LOD	5
Co	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	2.9 ± 0.2	50
Cr	0.7 ± 0.4	2.9 ± 0.7	< LOD	4.6 ± 0.2	9.8 ± 0.7	3.6 ± 0.9	14 ± 0.3	23 ± 0.3	9.4 ± 0.3	11000
Cu	75 ± 0.5	95 ± 1.2	33 ± 0.4	143 ± 0.04	176 ± 1.0	81 ± 0.2	294 ± 0.3	374 ± 0.3	180 ± 0.8	3000
Fe	1376 ± 10	1492 ± 30	668 ± 8.6	2216 ± 8.4	2473 ± 4.1	1379 ± 4.2	4851 ± 11	4876 ± 13	2524 ± 11	-
Na	5525 ± 53	1745 ± 30	781 ± 8.2	9432 ± 28	2461 ± 45	668 ± 6.2	17404 ± 43	2385 ± 21	1151 ± 4.6	-
Pb	13 ± 0.7	33 ± 1.5	9.2 ± 1.1	33 ± 0.3	83 ± 0.7	31 ± 1.2	75 ± 1.3	151 ± 0.5	68 ± 1.2	5
Zn	577 ± 5.3	580 ± 6.9	< LOD	1065 ± 1.4	1114 ± 2.5	36 ± 0.3	2324 ± 6.8	2405 ± 4.3	124 ± 11	-

< LOD -Analyte concentrations were below the limits of detection; SD = Standard deviation

OBS. Plant 1: *Cordia salicifolia* leaves; Plant 2: *Chiococca Alba* wood; Plant 3: *Echites peltata* branches

Table 9. The Chronic Daily of Heavy Metals (*CDI*)

Analyte	Tea with one tablespoon (10 g)			Tea with two tablespoons (20 g)			Tea with four tablespoons (40 g)			Oral reference dose <i>RfD</i> for heavy metal (mg/Kg/day)
	Plant 1 (<i>CDI</i>)	Plant 2 (<i>CDI</i>)	Plant 3 (<i>CDI</i>)	Plant 1 (<i>CDI</i>)	Plant 2 (<i>CDI</i>)	Plant 3 (<i>CDI</i>)	Plant 1 (<i>CDI</i>)	Plant 2 (<i>CDI</i>)	Plant 3 (<i>CDI</i>)	
Cd	0	0	0	0.0000285	0	0	0.000214	0.000108	0	0.0005*
Co	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0000414	0.01*
Cr	0.00001	0.0000414	0	0.0000657	0.00014	0.000051	0.00021	0.000328	0.000134	0.0003*
Cu	0.00107	0.00135	0.000471	0.002042	0.002514	0.001157	0.00420	0.005342	0.002571	0.01*
Fe	0.0196	0.02131	0.00954	0.0316	0.0353	0.0197	0.0693	0.0696	0.0360	0.007**
Na	0.0789	0.0249	0.0111	0.1347	0.0351	0.0351	0.24860	0.0340	0.0164	0.05*
Pb	0.000185	0.000471	0.000131	0.000471	0.00118	0.1265	0.00107	0.002157	0.000971	0.0035*
Zn	0.00824	0.00828	0	0.0154	0.0154	0.00051	0.0332	0.0343	0.001771	0.3*

*Source ATSDR: Oral reference dose *RfD* for heavy metal (2019) [28]; **Source USEPA IRIS (US Environmental Protection Agency) (2011) [21].
OBS. Plant 1: *Cordia salicifolia* leaves; Plant 2: *Chiococca Alba* wood; Plant 3: *Echites peltata* branches

Table 10. Hazard Quotients (*HQ*) and Total Hazard Index (*HI*) of the Heavy Metals

Analyte	Tea with one tablespoon (10 g)			Tea with two tablespoons (20 g)			Tea with four tablespoons (40 g)		
	Plant 1 (HQ)	Plant 2 (HQ)	Plant 3 (HQ)	Plant 1 (HQ)	Plant 2 (HQ)	Plant 3 (HQ)	Plant 1 (HQ)	Plant 2 (HQ)	Plant 3 (HQ)
Cd	0	0	0	0.05714	0	0	0.4285	0.21714	0
Co	0	0	0	0	0	0	0	0	0.00414
Cr	0.0333	0.1380	0	0.2190	0.4666	0.1740	0.6666	1.095	0.4476
Cu	0.1071	0.1357	0.0471	0.2042	0.2514	0.1157	0.420	0.5342	0.2571
Fe	2.8081	3.0448	1.3632	4.5224	5.0469	2.8142	9.90	9.9510	5.1510
Na	1.5785	0.4985	0.2231	2.6948	0.7031	0.1908	4.9725	0.6814	0.3288
Pb	0.0530	0.1346	0.0375	0.1346	0.3387	0.1265	0.3061	0.6163	0.2775
Zn	0.0027	0.0276	0	0.0507	0.0530	0.0017	0.1106	0.1145	0.0059
HI	4.5827	3.9792	1.6709	7.8257	6.8597	3.4229	16.432	13.420	6.420

OBS. Plant 1: *Cordia salicifolia* leaves; Plant 2: *Chiococca Alba* wood; Plant 3: *Echites peltata* branches

Conclusions

The concentrations Cd, Co, Cr, Cu in the dry *C. salicifolia* leaves, *C. alba* wood, and *E. peltata* branches were below the oral concentration of elemental impurities established by the United States Pharmacopeia Convention (USP).

There is no concentration limit of elemental impurities such as Fe, Na, and Zn in drug substances and excipients established by USP. All parts of plants accumulated Pb at a concentration above the oral concentration of elemental impurities established by the United States Pharmacopoeia Convention (USP). Thus, taking the plant in capsules or tablets can be harmful to health.

The teas of with 40 g *C. salicifolia* leaves and *C. alba* wood accumulate Cd above the daily exposure value oral set by USP. Other plants accumulated Co, Cr, Cu below oral permitted daily exposures (EDPs) values established by USP (mg/day). The permissible PDEs/USP oral permissible daily exposures for Fe, Na, and Zn have not yet been set. The level of Pb in teas of plants was above the recommended value by USP.

Concerning human health risk assessment calculus, the *CDI* values of Cd, Co, Cr, Cu and Zn for adults in plant teas were all below the oral reference dose. On the other hand, the *CDI* values of Cr (Tea with four tablespoons of *C. alba*), Fe, Na and Pb for adults were above oral reference dose. Also, all the hazard index (*HI*) values recorded in this study were above 1. This concern is for adults exposed to decoctions prepared from these plants through ingestion. Although there are uncertainties associated with estimates of toxicity values as the averaging time for non-carcinogens (*AT*) and exposure frequency (*EF*), long-term health risk and the non-carcinogenic adverse effect is not negligible.

Medicinal plants are not classified as drugs by the Brazil law. The ingestion of medicinal plants and their products requires strict control of the presence of heavy metals, the dosage labeling, contraindications, manufacturing techniques, and principally a list of all composition. Although medicinal plants are effective in treating some diseases, their continued and uncontrolled use is of concern in many countries, including Brazil

Funding: This research received no external funding

Acknowledgments

This research was partially supported by the Brazilian Research Council (CNPq) (CNPq: Process No 311336/2017-5). This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001.

Data Availability

The data used to support the findings of this study are available from the corresponding author upon request.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Calixto, J.B. The role of natural products in modern drug discovery. *An Acad Bras Cienc.* 2019, 91(Suppl.3), pp. e20190105, Epub June 03. <https://dx.doi.org/10.1590/0001-3765201920190105>
2. WHO. (2004). *WHO Guidelines on Safety Monitoring of Herbal Medicines in Pharmacovigilance Systems*. Geneva, Switzerland: World Health Organization <https://apps.who.int/medicinedocs/documents/s7148e/s7148e.pdf>
3. BRASIL. Ministério Da Saúde. Portal Da Saúde: Programa Nacional De Plantas Medicinais e Fitoterápicos http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/programa_nacional_plantas_medicinais_fitoterapicos.pdf
4. BRASIL. Ministério Da Saúde: Plantas de interesse ao SUS. Portal Da Saúde [Internet]. Brasília. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/fitoterapia_no_sus.pdf
5. Institute of Medicine (US) Committee on the Use of Complementary and Alternative Medicine by the American Public. *Complementary and Alternative Medicine in the United States*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2005. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83799/> doi: 10.17226/11182
6. Trade in medicinal plants. FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations). Technical document repository by Raw Materials, Tropical and Horticultural Products Service, Commodities and Trade Division, Economic and Social Department, Food and Agriculture Organization (FAO) of the United Nations, Rome. Available from: <http://www.fao.org/docrep /008/af285e/af285e00.HTM> [cited: 29th February 2019].
7. Carvalho, A.C.B.; Ramalho, L.S.; Marques, R.F.O.; Perfeito, J.P.S. Regulation of herbal medicines in Brazil. *J Ethnopharmacol.* 2014, 158(2), pp. 503-506. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.08.019>
8. Haidu, D.; Párkányi, D.; Moldovan, R.I.; Savii, C.; Pinzaru, I.; Dehelean, C.; Kurunczi, L. Elemental Characterization of Romanian Crop Medicinal Plants by Neutron Activation Analysis. *J Anal Methods Chem.* 2017, vol. 2017, Article ID 9748413, 12 pages. <https://doi.org/10.1155/2017/9748413>.
9. Rocha, L.S.; Arakaki, D.G.; Bogo, D.; Melo, E.S. P.; Lima, N.V.; Souza, I.D.; Garrison-Engbrecht, A.J.; Guimarães, R.C.A.; Nascimento, V.A. Evaluation of Level of Essential Elements and Toxic Metal in the Medicinal Plant *Hymenaea martiana* Hayne (Jatobá) Used by Mid-West Population of Brazil. *Sci World J.* 2019, vol. 2019, Article ID 4806068, 7 pages. <https://doi.org/10.1155/2019/4806068>.
10. Singh R, Gautam N, Mishra A, Gupta R. Heavy metals and living systems: An overview. *Indian J Pharmacol.* 2011; 43(3), pp. 246–253. doi: 10.4103/0253-7613.81505
11. Chronopoulos J, Haidouti C, Chronopoulou A, Massas I. Variations in plant and soil lead and cadmium content in urban parks in Athens, Greece. *Sci Total Environ.* 1997, 196, pp. 91–98.
12. Jan, A.T.; Azam, M.; Siddiqui, K.; Ali, A.; Choi, I.; Haq, Q.M.R. Heavy Metals and Human Health: Mechanistic Insight into Toxicity and Counter Defense System of Antioxidants. *Int J Mol Sci.* 2015, 16, pp. 29592-630. doi:10.3390/ijms161226183
13. Lanini, J.; Duarte-Almeida, J.M.; Nappo, S.A.; Carlini, E.A. Are medicinal herbs safe? The opinion of plant vendors from Diadema (São Paulo, southeastern Brazil). *Rev Bras Farmacogn.* 2012, vol.22, no.1, pp.21-28. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-695X2011005000188>.
14. VEIGA JUNIOR, Valdir F.; PINTO, Angelo C.; MACIEL, Maria Aparecida M.. Plantas medicinais: cura segura?. *Quím. Nova*, São Paulo, 2005. vol. 28, no. 3, pp. 519-528. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422005000300026>
15. Cruz, G.L. *Dicionário das plantas úteis do Brasil*. 5. ed. Rio de Janeiro: Bertrand. pp. 599, 1995. <https://www.estantevirtual.com.br/livros/g-l-cruz/dicionario-das-plantas-uteis-do-brasil/3946064968>

16. Ricardo, L.M.; Paula-Souza, J.; Andrade, A.; Brandão, M.G.L. Plants from the Brazilian Traditional Medicine: species from the books of the Polish physician Piotr Czerniewicz (Pedro Luiz Napoleão Chernoviz, 1812–1881). *Rev Bras Farmacogn.* 2017, 27(3), pp. 388–400. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bjp.2017.01.002>
17. Castro, C.C.; Oliveira, P.E.A. M.; Pimentel, R.M.M. Reproductive biology of the herkogamous vine *Chiococca alba* (L.) Hitchc. (Rubiaceae) in the Atlantic Rain Forest, SE Brazil. *Rev Bras Bot.* [online]. 2008, 31, n.2, pp.317–321. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-84042008000200014>.
18. Brandão, M.G.L.; Cosenza, G.P. ; Cesar, I.C.; Tagliati, C.A.; Marques, L.C. Influence of the preparation method on the low efficacy of multi-herb commercial products: the example of João da Costa e Associações. *Rev. Bras. Farmacogn.* 2010, vol.20, n.2, pp.250–255. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-695X2010000200019>.
19. Koithan, M.; Niemeyer, K. Using Herbal Remedies to Maintain Optimal Weight. *J Nurse Pract.* 2010;6(2), pp. 153–154. doi:10.1016/j.nurpra.2009.12.005
20. USP, Official from December 1, 2017. Copyright (c) 2017 The United States Pharmacopeia Convention. All rights reserved.
21. USEPA IRIS (US Environmental Protection Agency)’s Integrated Risk Information System (2011). Environmental Protection Agency Region I, Washington DC 20460. <http://www.epa.gov/iris/>. Accessed 22/10/2019.
22. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Farmacopeia Brasileira, Volume 1, 5ª edição, Brasília, 2010. Home page: www.anvisa.gov.br
23. Rocha, L.S.; Gonçalves, D.A.; Arakaki, D.G.;Tschinkel, P.F.S.; Lima, N.V.; Oliveira, L.C.S.; Avellaneda, R.C.A.; Nascimento V.A. Data on Elemental composition of the medicinal plant *Hymenaea martiana* Hayne (Jatobá). *Data in Brief.* 2018, May 31;19, pp. 959–964. doi: 10.1016/j.dib.2018.05.142.
24. Tschinkel, P.F.S.; Melo, E.S.P.; Dutra, Z.M.; Lima, N.V.; Arakaki, D.G.; Rosa, R.H.; Gonçalves, D.A.; Souza, I.D.; Guimarães, R.C.A.; Bogo, D.; Nascimento, V.A. Data on ICP OES and emulsion stability of *Bredemeyera floribunda* root extract: Medicinal plant used by the Brazilian rural population to treat snakebites, *Data in Brief*, 2019, 24, pp. 103940, <https://doi.org/10.1016/j.dib.2019.103940>.
25. G.L. Long, J.D. Winefordner Limit of detection: a closer look at the IUPAC definition *Anal. Chem.*, 55 (1983), pp. 712a–724a, 10.1021/ac00258a001
26. Qaiyum, M &Shaharudin, M &Syazwan, Aizat & Amiruddin, Abd Muhaimin. (2011). Health Risk Assessment after Exposure to Aluminium in Drinking Water between Two Different Villages. *J. Water Resource Protect.* 3. doi:10.4236/jwarp.2011.34034 Published Online April 2011 (<http://www.scirp.org/journal/jwarp>)
27. O. C. Ekhtor, N. A. Udowelle, S. Igbiri, R. N. Asomugha, Z. N. Igweze, O. E. Orisakwe. Safety Evaluation of Potential Toxic Metals Exposure from Street Foods Consumed in Mid-West Nigeria. 2017 volume 2017, Article ID 8458057, 8 pages <https://doi.org/10.1155/2017/8458057>
28. 28 Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). 2019. Toxicological profile for Lead. (Draft for Public Comment). Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp.asp?id=96&tid=22>, Accessed 2th, October 2019
29. U.S. Environmental Protection Agency [US EPA]. 1989. Risk Assessment Guidance for Superfund: Human Health Evaluation Manual [Part A]: Interim Final. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA [EPA/540/1-89/002]
30. Zheng, N., Liu, J., Wang, Q. and Liang, Z. Health risk assessment of heavy metal exposure to street dust in the zinc smelting district, Northeast China. *Sci Total Environ.* 2010, 408(4), pp. 726–33. doi: 10.1016/j.scitotenv.2009.10.075.
31. Brima, E.I. Toxic Elements in Different Medicinal Plants and the Impact on Human Health. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2017, 14, pp. 1209. doi: 10.3390/ijerph14101209
32. Balkhair, K.S.; Ashraf, M.A. Field accumulation risks of heavy metals in soil and vegetable crop irrigated with sewage water in western region of Saudi Arabia. *Saudi J Biol Sci.* 2016, 23(1), pp. S32–S44. doi: 10.1016/j.sjbs.2015.09.023.
33. International council for harmonization of technical requirements for pharmaceuticals for human use. Guideline for elemental impurities Q3D(R1). 2018. Draft version Endorsed on 18 May 2018. pp. 35.
34. Patil,G.; Irfan, A. Heavy metal contamination assessment of Kanhargaoon Dam water near Chhindwara city” *Acta Chim. Pharm. Indica*, 2011, 1, pp. 7–9.

35. Chang, T.P.; Rangan, C. Iron poisoning: a literature-based review of epidemiology, diagnosis, and management. *Pediatr Emerg Care*. 2011, Oct; 27(10). pp. 978-985. doi: 10.1097/PEC.0b013e3182302604.
36. WHO Working Group on Sodium, Chlorides, and Conductivity in Drinking-Water (1978: Hague, Netherlands.), World Health Organization. Regional Office for Europe, WHO Working Group on Sodium, Chlorides and Conductivity in Drinking-Water and WHO Working Group on Sodium, Chlorides, and Conductivity in Drinking-Water (1978 : Hague, Netherlands) Sodium, chlorides, and conductivity in drinking-water : report on a WHO working group, The Hague, 1-5 May 1978. World Health Organization, Regional Office for Europe, Copenhagen, 1979.
37. Diem, K.; Lentner, C.; eds. Documenta Geigy. Scientific tables, 7th ed. Basel, Ciba-Geigy, 1970. pp. 688
38. Guideline: Sodium Intake for Adults and Children, Geneva: World Health Organization; 2012. ISBN-13: 978-924-150483-6, publications of the World Health Organization are available on the WHO web site (www.who.int)
39. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). 2007. Toxicological profile for Lead. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/TP.asp?id=96&tid=22> (accessed on 29 September 2019).
40. Evaluation of certain food additives and contaminants. Forty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Geneva, World Health Organization, 1993 (WHO Technical Report Series, No. 837).
41. Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. Geneva, World Health Organization. Seventy-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. 2011, 163.
42. World Health Organization (WHO). Guidelines for Drinking-Water Quality, 4th ed.; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2011; Volume Recommendations. Available online: <https://apublica.org/wp-content/uploads/2014/03/Guidelines-OMS-2011.pdf> (accessed on 29 September 2019).
43. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile of zinc. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp60.pdf>. Accessed 19 Aug 2015
44. Buha, A.; Wallace, D.; Matovic, Vesna.; Schweitzer, A.; Oluic, B.; Micic, D.; Djordjevic, V. Cadmium Exposure as a Putative Risk Factor for the Development of Pancreatic Cancer: Three Different Lines of Evidence, *BioMed Research International*, 2017, vol. 2017, Article ID 1981837, 8 pages. <https://doi.org/10.1155/2017/1981837>.
45. Jibril, S.A.; Hassan, S.A.; Ishak, C.F.; Wahab, P.E.M. Cadmium Toxicity Affects Phytochemicals and Nutrient Elements Composition of Lettuce (*Lactuca sativa* L.), *Advances in Agriculture*, 2017, vol. 2017, Article ID 1236830, 7 pages, <https://doi.org/10.1155/2017/1236830>.
46. Leyssens, L.; Vinck, Bart.; Straeten, C.V.D.; Wuyts, F.; Maes, L. Cobalt toxicity in humans—A review of the potential sources and systemic health effects, *Toxicology*, 2017, 387, 15 July, pp. 43-56 <https://doi.org/10.1016/j.tox.2017.05.015>
47. Agency for Toxic Substances and Disease Registry Case Studies in Environmental Medicine (CSEM). Chromium Toxicity. U.S. Department of Health and Human Services Agency for Toxic Substances and Disease Registry Division of Toxicology and Environmental Medicine Environmental Medicine and Educational Services Branch. December 18, 2011 pp. 1.
48. Hefnawy, A.; Elkhayat, H. The importance of copper and the effects of its deficiency and toxicity in animal health. *Int. J. Livest. Res.* 2015, 5, pp. 1-20. doi:10.5455/ijlr.20151213101704
49. Yuen, H.W.; Becker, W. Iron Toxicity. [Updated 2019 Jun 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459224/>
50. Campbell, N.R.C.; Train, E.J. A Systematic Review of Fatalities Related to Acute Ingestion of Salt. A Need for Warning Labels?. *Nutrients*. 2017, 9, pp. 648. Published 2017 Jun 23. doi:10.3390/nu9070648
51. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR. Public Health Service. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 1999. Toxicological Profile for Lead.
52. Mason, L.H.; Harp, J.P.; Han, D.Y. "Pb Neurotoxicity: Neuropsychological Effects of Lead Toxicity," *Biomed Res Int*. 2014, vol. 2014, Article ID 840547, 8 pages, <https://doi.org/10.1155/2014/840547>.
53. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Zinc. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. 2005. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp60.pdf>

54. Lewis, M.R.; Kokan, L. Zinc gluconate: acute ingestion. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1998, 36, pp.99-101.

