

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

ANA CLAUDIA ROCHA GERONIMO

**AVALIAÇÃO DE METAIS PESADOS E METALOIDES EM MEDICAMENTOS
FITOTERÁPICOS (CALMAN®, PASALIX®, SERENUS®, CALMASYN®,
PRAKALMAR® E MARACUGINA PI®) UTILIZADOS PARA O TRATAMENTO DE
ANSIEDADE**

**Campo Grande/MS
2021**

ANA CLAUDIA ROCHA GERONIMO

**AVALIAÇÃO DE METAIS PESADOS E METALOIDES EM MEDICAMENTOS
FITOTERÁPICOS (CALMAN®, PASALIX®, SERENUS®, CALMASYN®,
PRAKALMAR® E MARACUGINA PI®) UTILIZADOS PARA O TRATAMENTO DE
ANSIEDADE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Valter Aragão do Nascimento

**Campo Grande/MS
2021**



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

Aos vinte e seis dias do mês de março do ano de dois mil e vinte e um, às oito horas, na sala de videoconferência - à distância, da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, reuniu-se a Banca Examinadora composta pelos membros: Valter Aragão do Nascimento (UFMS), Caio Fernando Ramalho de Oliveira (UFMS) e Valdir Aragão do Nascimento (ANHANGUERA), sob a presidência do primeiro, para julgar o trabalho da aluna: **ANA CLAUDIA ROCHA GERONIMO**, CPF 77955625153, Área de concentração em Tecnologia e Saúde, do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, Curso de Mestrado, da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, apresentado sob o título "**Avaliação de metais pesados e metaloides em medicamentos fitoterápicos (Calman®, Pasalix®, Serenus®, Calmasyn®, Prakalmar® e Maracugina PI®) utilizados para o tratamento de ansiedade**" e orientação de Valter Aragão do Nascimento. O presidente da Banca Examinadora declarou abertos os trabalhos e agradeceu a presença de todos os Membros. A seguir, concedeu a palavra à aluna que expôs sua Dissertação. Terminada a exposição, os senhores membros da Banca Examinadora iniciaram as arguições. Terminadas as arguições, o presidente da Banca Examinadora fez suas considerações. A seguir, a Banca Examinadora reuniu-se para avaliação, e após, emitiu parecer expresso conforme segue:

EXAMINADOR

Dr. Valter Aragão do Nascimento (Interno)
Dr. Bruno Spolon Marangoni (Interno) (Suplente)
Dr. Caio Fernando Ramalho de Oliveira (Externo)
Dr. Valdir Aragão do Nascimento (Externo)

ASSINATURA

AValiação

Valter Aragão do Nascimento

Aprovada

Caio F. R. de Oliveira

Aprovada

Valdir Aragão do Nascimento

Aprovada

RESULTADO FINAL:

☒ Aprovação

☐ Aprovação com revisão

☐ Reprovação

OBSERVAÇÕES:

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

Assinaturas:

Valter Aragão do Nascimento

Presidente da Banca Examinadora

Ana Claudia Rocha Geronimo

Aluna

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me dado saúde e força para superar as dificuldades enfrentadas durante a minha jornada acadêmica no PPGSD. Deixo aqui registrado o meu agradecimento à faculdade de Medicina da UFMS e aos seus muitos integrantes, em especial aos que exercem suas atividades no laboratório de metabolismo mineral e biomateriais, pelo ambiente criativo e amigável que proporcionou a finalização deste trabalho.

Ao meu orientador, Professor Dr. Valter Aragão do Nascimento, pela orientação, apoio e confiança, pelo empenho dedicado à elaboração deste trabalho. Aos professores do curso de mestrado do Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste/PPGSD/UFMS, grata pelo estímulo nas horas de desânimo; e por dividirem comigo, e com os meus colegas de curso, seus conhecimentos.

Aos meus filhos e esposo, pelo amor, incentivo e apoio incondicional.

Aos amigos do Hospital Universitário, em especial a Ana Gauna, pelo companheirismo e conselhos quando necessários.

A todos que estiveram próximos direta ou indiretamente e fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado.

RESUMO

Os fitoterápicos são extraídos das plantas medicinais e de seus princípios ativos naturais. Até a presente data são escassos estudos envolvendo a quantificação de metais e metalóides presentes em alguns fitoterápicos utilizados no tratamento de ansiedade comercializados no Brasil. Diante do exposto, esta dissertação tem como objetivo quantificar metais (Ba, Cd, Co, Cr, Cu, Fe e Pb) e metalóides (As) nos fitoterápicos Calman[®], Pasalix[®], Serenus[®], Calmasyn[®], Prakalmar[®] e Maracugina PI[®]. Como metodologia será realizada um procedimento de digestão ácida e posteriormente quantificação de elementos químicos via espectrometria de emissão óptica de plasma acoplado indutivamente (ICP OES). De acordo com os resultados, a concentração de As nos fitoterápicos Pasalix, Calmam, Serenus, Calmasyn e Maracugina é próxima aos limites de impurezas estabelecidas pela Farmacopéia Brasileira (FB). A concentração de Fe no fitoterápico Serenus e As no fitoterápico Prakalmar esta acima dos valores estabelecidos pela FB. Com exceção da concentração de Pb no fitoterápico Calmam que é próxima aos valores de limites de impurezas estabelecidos pela FB, todos os outros fitoterápicos possuem concentrações de Pb maiores que os limites propostos pela FB. A concentração Cd, Cr e Cu esta abaixo dos valores estipulados pela FB. Não existem valores para elementos como o Ba e Co como impurezas estabelecidas pela FB. Averiguou-se que a concentração da dosagem mínima e máxima diárias em todos fitoterápicos (Pasalix, Calmam, Serenus, Prakalmar, Calmasyn e Maracugina) estão abaixo dos valores estipulados pela Farmacopéia Americana. O cálculo de estimativa diária de ingestão (*EDI*) máxima para crianças em relação ao fitoterápico Calmasyn para o As estão acima dos valores estipulados pela MRLs. Além disso, a *EDI* mínima e máxima para adultos e crianças revelou que para o fitoterápico Pasalix, Calmasyn, Serenus, Prakalmar, Calman (com exceção da ingestão maxima) e Mracujina, a ingestão diária mínima e máxima de elementos como As, Cr, Co, Cd, Cu e Ba está abaixo dos valores estipulados pelo MRL (Minimal Risk Level). Os cálculos de riscos foram menores que 1, entretanto, a presença de elementos como As, Cd, Co, Cr e Pb podem causar danos à saúde. Estudos envolvendo animais são necessários para averiguar os possíveis riscos de ingestão devido a ingestão de fitoterápicos contendo metais pesados e metalóides.

Palavras-chave: Fitoterápicos. Toxicidade. Metais pesados. Metaloides. Ansiedade. ICP-OES.

ABSTRACT

Herbal medicines are extracted from medicinal plants and their natural active ingredients. To date, there are few studies involving the quantification of metals and metalloids present in some herbal medicines used in the treatment of anxiety marketed in Brazil. Given the above, this dissertation aims to quantify metals (Ba, Cd, Co, Cr, Cu, Fe and Pb) and metalloids (As) in the herbal medicines Calman®, Pasalix®, Serenus®, Calmasyn®, Prakalmar® and Maracugina PI ®. As methodology, an acid digestion procedure will be carried out and then quantification of chemical elements via inductively coupled plasma optical emission spectrometry (ICP OES). According to the results, the concentration of As in the herbal medicines Pasalix, Calmam, Serenus, Calmasyn and Maracugina is close to the limits of impurities established by the Brazilian Pharmacopoeia (BF). The concentration of Fe in the herbal medicine Serenus and As in the herbal medicine Prakalmar is above the values established by BF. With the exception of the concentration of Pb in the phytotherapeutic Calmam, which is close to the values of limits of impurities set by the BF, all other phytotherapeutics have concentrations of Pb higher than the limits proposed by the BF. The concentration of Cd, Cr and Cu are below the values stipulated by the BF. There are no values for elements such as Ba and Co as impurities established by the BF. It was found that the concentration of the minimum and maximum daily dosage in all herbal medicines (Pasalix, Calmam, Serenus, Prakalmar, Calmasyn and Maracugina) are below the values stipulated by the American Pharmacopoeia. The calculation of the maximum daily intake estimate (EDI) for children in relation to the herbal medicine Calmasyn for As are above the values stipulated by the MRLs. In addition, the minimum and maximum EDI for adults and children revealed that for the herbal medicine Pasalix, Calmasyn (with the exception of the EDI maximum), Serenus, Prakalmar, Calman and Mracujina, the minimum and maximum daily intake of elements such as As, Cr, Co , Cd, Cu and Ba are below the values stipulated by the MRL (Minimal Risk Level). The risk calculations were less than 1, however, the presence of elements such as As, Cd, Co, Cr and Pb can cause damage to health. Studies using an animal model are necessary to ascertain the possible toxicity risks due to the ingestion of herbal medicines containing heavy metals and metalloid

Keywords: herbal medicines, toxicity, heavy metals, anxiety, metalloids, ICP-OES.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Mercado Municipal de Campo Grande, MS. Fitoterápicos à venda.....	15
Figura 2 - Fitoterápicos utilizados no tratamento de ansiedade: (a) Calman, (b) Prakalmar, (c) Serenus, (d) Calmasyn, (e) Pasalix, (f) Maracugina	37
Figura 3 - Sistema de digestão por micro-ondas: Speedwave® four	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Informações disponíveis de cada amostra de acordo com o fabricante	21
Tabela 2 - Programa de operação de digestão de micro-ondas	38
Tabela 3 - Condições operacionais para análise de ICP OES.	39
Tabela 4 - Parâmetros de calibração das curvas, Limite de detecção (LODs), limite de quantificação (LOQs) e coeficiente de correlação (R^2)	39
Tabela 5 - Teste de adição e recuperação	40
Tabela 6 - Marca de fitoterápicos, massa (g) de cada amostra e quantidade mínima e máxima de ingestão de acordo com a bula	41
Tabela 7 - Concentração de elementos químicos quantificados ($\mu\text{g g}^{-1}$) no fitoterápico Pasalix	44
Tabela 8 - Concentração de elementos químicos quantificados ($\mu\text{g g}^{-1}$) no fitoterápico Calman	45
Tabela 9 - Concentração de elementos químicos quantificados ($\mu\text{g g}^{-1}$) no fitoterápico Serenus	46
Tabela 10 - Concentração de elementos químicos quantificados ($\mu\text{g g}^{-1}$) no fitoterápico Prakalmar	47
Tabela 11 - Concentração de elementos químicos quantificados ($\mu\text{g g}^{-1}$) no fitoterápico Calmasyn.....	47
Tabela 12 - Concentração de elementos químicos quantificados ($\mu\text{g g}^{-1}$) no fitoterápico Maracugina.....	48
Tabela 13 - Cálculo de EDI de elementos químicos quantificados ($\mu\text{g/kg/dia}$) no fitoterápico Pasalix	52
Tabela 14 - Cálculo de EDI de elementos químicos quantificados ($\mu\text{g/kg/dia}$) no fitoterápico Calman	53
Tabela 15 - Cálculo de EDI de elementos químicos quantificados ($\mu\text{g/kg/dia}$) no fitoterápico Serenus	53
Tabela 16 - Cálculo de EDI de elementos químicos quantificados ($\mu\text{g/kg/dia}$) no fitoterápico Prakalmar	54
Tabela 17 - Cálculo de EDI de elementos químicos quantificados ($\mu\text{g/kg/dia}$) no fitoterápico Calmasyn.....	55

Tabela 18 - Cálculo de EDI de elementos químicos quantificados ($\mu\text{g/kg/dia}$) no fitoterápico Maracugina.....	56
Tabela 19 - Cálculo do quociente de risco (THQ) de elementos químicos quantificados ($\mu\text{g/kg/dia}$) no fitoterápico Pasalix.....	58
Tabela 20 - Cálculo do quociente de risco (THQ) de elementos químicos quantificados ($\mu\text{g/kg/dia}$) no fitoterápico Calman.....	59
Tabela 21 - Cálculo do quociente de risco (THQ) de elementos químicos quantificados ($\mu\text{g/kg/dia}$) no fitoterápico Serenus	60
Tabela 22 - Cálculo do quociente de risco (THQ) de elementos químicos quantificados ($\mu\text{g/kg/dia}$) no fitoterápico Prakalmar.....	61
Tabela 23 - Cálculo do quociente de risco (THQ) de elementos químicos quantificados ($\mu\text{g/kg/dia}$) no fitoterápico Calmasyn	62
Tabela 24 - Cálculo do quociente de risco (THQ) de elementos químicos quantificados ($\mu\text{g/kg/dia}$) no fitoterápico Maracugina	63

LISTA DE ABREVIACÕES, SIGLAS SÍMBOLOS

OMS – Organização Mundial de Saúde

PNPIC – Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares

RENISUS – Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse do SUS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

GEBABS – Grupo de Espectroscopia e Bioinformática Aplicados a Biodiversidade e a Saúde

TAG – Transtorno de ansiedade generalizada

TOC – Transtorno obsessivo-compulsivo

SNC – Sistema Nervoso Central

Mg – miligramas

Mn – Manganês

SWS – slow-wave sleep

REM – Rapid Eye Movement

N – Nitrogênio

P – Fosforo

K – Potássio

Zn – Zinco

Ca – Cálcio

Mg – Magnésio

B – Boro

Cl – Cloro

Al – Alumínio

Ba – Bário

Bi – Bismuto

Cd – Cádmio

Cr – Cromo

Cu – Cobre

Fe – Ferro

Ni – Níquel

Pb – Chumbo

Se – Selênio

Si – Silício

Ti – Titânio

V – Vanádio

µg – Micrograma

mL – Mililitro

% – Porcentagem

ICP – AES Inductively coupled plasma atomic emission spectrometry

ICP – OES Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry

ICP – MS Inductively coupled plasma mass spectrometry

MPL – Nível máximo permissível

HNO₃ – Ácido nítrico

H₂O₂ – Peróxido de hidrogênio

EPA – Environmental Protection Agency

°C – Graus Celsius

Min – Minutos

W – Watt – potência

EDI – Estimation of daily heavy metal intake

Psi – Pound-Force per Square Inch

S – Segundos

Nm – Nanômetros

BW – Body Weight

PPM – Parte por milhão

Kg – kilograma

CDI – Chronic daily intake

THQ – Target Hazard Quotient

HI – Chronic Hazard Index

USP – United States Pharmacopeia

MRLs – Minimal Risk Levels

IUPAC – International Union of Pure and Applied Chemistry

LOQ – Limite de quantificação

LOD – Limite de detecção

DNA – Ácido desoxirribonucleico

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
2.1 Ansiedade	17
2.2 Fitoterápicos utilizados no tratamento da ansiedade	18
2.3 <i>Passiflora incarnata</i> , <i>Crataegus oxyacantha</i> L. e <i>Salix alba</i> L	23
2.4 Metais Pesados e Metaloides.....	26
2.4.1 Arsenio (As) e Cadmio (Cd).....	27
2.4.2 Cromo (Cr)	28
2.4.3 Cobre (Cu)	29
2.4.4 Ferro (Fe).....	30
2.4.5 Chumbo (Pb)	31
2.4.6 Cobalto (Co)	32
2.5 Riscos associados a ingestão de plantas medicinais.....	33
3.0 OBJETIVOS	36
3.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	36
4. MATERIAIS E MÉTODO	37
4.1. Material de coleta	37
4.2. Procedimento de digestão através de Micro-ondas	38
4.3. Quantificação de macro- e microelementos utilizando ICP OES.....	38
4.4 Estimativa da ingestão diária de metais pesados	40
4.5 Avaliação de risco para a saúde.....	42
4.6 Riscos não cancerígenos.....	43
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	44
5.1 Resultados obtidos nos fitoterápicos comparados com os valores estipulados pela farmacopeia América e brasileira	44
5.2 Resultados da estimativa da ingestão diária de metais pesados	49
5.3 Resultados dos cálculos de Riscos não cancerígenos.....	57
6. CONCLUSÕES.....	64
REFERÊNCIAS	65

1. INTRODUÇÃO

A fitoterapia é conhecida como uma prática terapêutica milenar que tem crescido nos últimos anos, especificamente a partir do reconhecimento das potencialidades e da abundância da diversidade biológica em vários países, inclusive o Brasil, detentor da maior variedade de plantas do mundo (FIORAVANTI, 2011; 2016). Um medicamento fitoterápico é obtido empregando-se exclusivamente matérias-primas ativas vegetais, exceto substâncias isoladas, cujo objetivo principal seja profilático, curativo ou mesmo paliativo. Incluem-se nessa categoria medicamentos fitoterápicos e produtos fitoterápicos de matriz sociocultural tradicional, classificados como simples, quando o ativo é oriundo de uma única linhagem vegetal medicinal, ou composto, quando o ativo é obtido de uma ou mais espécies vegetais (BRASIL, 2014). É caracterizado pelo valioso conhecimento popular com informações sobre eficácia e toxicidade de suas propriedades medicinais (BRASIL, 2019).

Atualmente, a utilização das plantas medicinais e fitoterápicas é uma prática mundialmente disseminada, sendo reconhecida e encorajada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), especialmente em países de economia emergente. De fato, as plantas medicinais contêm em suas partes substâncias que podem ser empregadas para fins terapêuticos ou possuem agentes precursores de substâncias utilizadas para tais propósitos (BRASIL, 2017; WHO, 2003).

No Brasil, a finalidade curativa das plantas pode ser atribuída à diversidade de espécies vegetais e biomas e à riqueza étnico-cultural. Dentro desse contexto, o uso da fitoterapia tem motivações diversas, tais como aumentar os recursos terapêuticos, resgatar saberes populares, preservar a biodiversidade e mais recentemente o consumo de produtos considerados *in natura*, devido ao aumento de preço dos medicamentos industrializados (ANTONIO et al., 2014).

O Ministério da Saúde criou a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS (PNPIC) publicação da Portaria 971, de 3 de maio de 2006, e o Decreto 5.813, de 22 de junho de 2006 (BRASIL, 2006a). Posteriormente, também foram criados a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (BRASIL, 2009a). Em 2008, foi publicada a Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse do SUS (RENISUS), contendo 71 plantas (BRASIL, 2009b), o qual foi um marco decisivo para a introdução do uso de plantas medicinais e fitoterápicos no sistema único de saúde (BRASIL, 2006b).

No Brasil, o controle sanitário desses medicamentos é exercido através da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), autarquia do Ministério da Saúde que tem como papel garantir a segurança sanitária de produtos e serviços. Uma das ações realizadas pela ANVISA para garantir a segurança da saúde da população é a realização do registro de medicamentos, etapa na qual os mesmos são avaliados quanto a sua segurança, eficácia e qualidade antes de serem expostos à venda para utilização pela população (BRASIL, 2010a; BRASIL, 2014).

Atualmente no Brasil existe um grande número de fitoterápicos que são comercializados, muitos dentre eles utilizados para o tratamento de asma, bronquite e como adjuvante no combate à tosse (ROCHA et al., 2008). Em adição, também existem aqueles fitoterápicos utilizados no tratamento da ansiedade, como o *Passiflora Incarnata* e *Passiflora* juntamente com *Crataegus oxyacantha* e *Salix alba* (composto), as quais são comercializadas em várias partes do Brasil. Os fitoterápicos de maior circulação são Calman[®], Pasalix[®], Serenus[®], Calmasyn[®], Prakalmar[®] e Maracugina PI[®], vendidos livremente em estabelecimentos como farmácias, feiras e principalmente no Mercado Municipal de Campo Grande, MS (Figura 1).



Figura 1 - Mercado Municipal de Campo Grande, MS. Fitoterápicos à venda

Fonte: Museu do Cerrado. Disponível em: <https://desenvolvimento.museucerrado.com.br/mercado-municipal-ms/>

Conforme constatado em vários estudos realizados pelo Grupo de Espectroscopia e Bioinformática Aplicada à Biodiversidade e à Saúde (GEBABS), algumas espécies de plantas medicinais acumulam metais pesados em sua composição quando utilizadas cruas ou na forma de chás. Diante do exposto e de acordo com o nosso levantamento bibliográfico, até a presente data não existem estudos sobre a composição de minerais dos fitoterápicos Calman[®], Pasalix[®], Serenus[®], Calmasyn[®], Prakalmar[®] e Maracugina PI[®], utilizados no tratamento de ansiedade. Uma vez que tais fitoterápicos são provenientes de plantas, estas podem conter em sua composição metais pesados e metaloides.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Ansiedade

A ansiedade é uma característica comum aos seres humanos, servindo para planejar ações de incontestável relevância para a vida prática dos indivíduos. O problema se caracteriza quando a ansiedade é patológica, isto é, foge à normalidade e provoca sofrimento psíquico às pessoas. Essencialmente, as manifestações que induzem um comportamento anormal estão associadas a situações que envolvem elevados níveis de estresse (DE GUCHT; FISCHLER; HEISER, 2003; JAMES; WELLS, 2002); mas também se associam a componentes de origem genética (COLLIER, 2002). Portanto, influem fatores ambientais e genéticos no desencadeamento dos distúrbios de ansiedade.

A ansiedade não está relacionada diretamente a doenças psicóticas; porém, a ansiedade excessiva pode se tornar um transtorno psiquiátrico, a exemplo do transtorno de ansiedade social; transtorno do pânico; agorafobia e transtorno de ansiedade generalizada. As comorbidades são frequentes nos transtornos de ansiedade, compreendendo no seu espectro sintomas como nervosismo, tremores, tensão muscular, transpiração, sensação de vazio na cabeça, taquicardia, tonturas e desconforto epigástrico (COSTA et al., 2019).

As situações que provocam a ansiedade são muitas e variadas, e quando a ansiedade não é tratada, ou tratada de forma inadequada, os sintomas persistem e algumas vezes são suportados com sofrimento. Os problemas de cunho social são também uma constante em indivíduos acometidos pela ansiedade patológica, visto que o distúrbio impossibilita – no todo ou em parte – no desempenho das atividades laborais e no trato da vida afetiva e emocional. Por receio de apresentar crises de ansiedade em público, muitos deixam de realizar atividades rotineiras e evitam contato social, o que pode afetar a qualidade de vida e diminuir significativamente o grau de independência dos indivíduos ansiosos (RIBEIRO et al., 2019).

Muitos medicamentos originalmente aprovados para o tratamento da depressão também são prescritos para a ansiedade. Em comparação com os benzodiazepínicos, o risco de dependência e abuso é menor. No entanto, os antidepressivos levam de 4 a 6 semanas para começar a aliviar os sintomas de ansiedade, portanto, não podem ser tomados "conforme necessário". Seu uso é limitado a problemas de ansiedade crônicos que requerem tratamento contínuo (BONAFÉ; CARVALHO; CAMPOS, 2016).

De acordo com estudos realizados, o transtorno de ansiedade generalizada (TAG) está entre os transtornos da ansiedade e, conseqüentemente, transtornos mentais, mais encontrados

na clínica (REYES; FERMANN, 2017). Neste contexto, os antidepressivos mais amplamente prescritos para a ansiedade são benzodiazepínicos, buspirona, antidepressivos, betabloqueadores, antipsicóticos e extrato de kava-kava (FIGUEIREDO, 2015).

Alguns medicamentos têm sido usados para tratar o transtorno de ansiedade generalizada (TAG), transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), transtorno do pânico, transtorno de ansiedade social e transtorno de estresse pós-traumático (BONAFÉ; CARVALHO; CAMPOS, 2016). Apesar de sua recomendação e utilização, existem relatos científicos que o seu uso contínuo causa dependência (APA, 1991). Acredita-se que devido aos efeitos de tais medicamentos, alto custo e principalmente fácil acesso, a busca tenha aumentado por fitoterápicos em vários países (AKERELE, 1993), inclusive no Brasil (SOUZA, 2013).

2.2 Fitoterápicos utilizados no tratamento da ansiedade

Alguns fitoterápicos comercializados livremente no Brasil, como o Calman[®] possuem em sua composição extratos de 3 plantas medicinais, extrato seco de *Passiflora incarnata* L. 100 mg, com teor de flavonoides totais expressos em vitexina 0,2 mg, *Crataegus oxyacantha* L. 30 mg, com teor de flavonoide totais expressos em hiperosídeo 0,9 mg e *Salix alba* L. 100 mg, equivalente a salicina 1,5 mg apresentado em comprimido revestido de uso oral adulto e pediátrico, e de acordo com a Bula (Empresa fabricante: Ativus Farmacêutica Ltda), quando associadas, possuem um efeito sedativo e calmante.

Calman é um produto que ajuda a tratar quadros de ansiedade e problemas de sono. Na forma de comprimido é indicado para crianças acima de 5 anos e adultos. Segundo informações da bula/fabricante, não existem estudos conclusivos do uso dessas plantas em gestantes ou lactantes. Além disso, para pacientes com idade superior a 65 anos até a presença data não há relatos clínicos ou estudos científicos de efeitos prejudiciais à saúde. Sendo uso acima de 5 anos com dose mínima de 1 comprimido e dose máxima de 2 dois comprimidos, adultos de 1 a 8 comprimidos por dia (CALMAN, 2021).

Outro fitoterápico como o Pasalix[®] (Empresa fabricante: Marjan Indústria e Comércio Ltda) em comprimidos contém em sua composição a *Passiflora incarnata* que provoca sedação e diminui a ansiedade, além de a *Crataegus oxyacantha* a qual tem ação sedativa no cérebro e a *Salix alba* que tem ação analgésica, antipirética (controle da febre) e anti-inflamatória (diminui a inflamação). Assim, a associação destes 3 extratos fitoterápicos

(*Passiflora incarnata*, *Crataegus oxyacantha* e *Salix alba*) alivia quadros de ansiedade e melhora a qualidade do sono. Pasalix[®] possui o Extrato seco de *Passiflora incarnata* L. 100 mg, com teor de flavonoides totais expressos em isovitexina 0,2 mg, *Crataegus rhipidophylla* Gand. 30 mg, com teor de flavonoide totais expressos em hiperosídeo 0,15 mg e *Salix alba* L. 100 mg, equivalente a salicinas totais em 1,5 mg apresentado em comprimido revestido de uso oral adulto. Sendo usado acima de 12 anos com dose mínima de 1 comprimido e dose máxima de 4 comprimidos. Ao contrário do fitoterápico Calman, a ocorrência de gravidez durante o tratamento deve ser avisada ao médico, e o mesmo é contraindicado para menores de 12 anos. Não devendo ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista (PASALIX[®], 2021).

Calmasyn[®] é indicado para o tratamento da ansiedade leve, como estados de irritabilidade, agitação nervosa, tratamento de insônia e distúrbios da ansiedade. Calmasyn[®] possui em sua composição extrato seco de *Passiflora incarnata* L 300mg, com teor de flavonoides totais expressos em vitexina 3,7 mg e outros excipientes como dióxido de silício, estearato de magnésio, celulose microcristalina, copovidona, corante azul brilhante alumínio laca, dióxido de titânio, álcool polivinílico, macrogol talco e água purificada. Em comprimidos de 300 mg a 900 mg, é usado por adultos e pediátrico acima de 12 anos. Embora seja um produto tradicional fitoterápico e registrado com base no uso tradicional, o seu uso prolongado não é recomendado. Não existem especificações para gestantes, lactantes e idosos. Sendo usado acima de 12 anos com dose mínima de 1 comprimido e dose máxima de 10 por dia (CALMASYN[®], 2021).

Outro fitoterápico utilizado para o tratamento da ansiedade leve como estados de irritabilidade, agitação nervosa, tratamento de insônia e distúrbios da ansiedade trata-se do Prakalmar[®], que por sua vez é um medicamento natural fitoterápico composto por Maracujá, ou seja, *Passiflora incarnata* L. 210 mg, com teor de flavonoides totais expressos em vitexina 21 mg apresentado em comprimido revestido de uso oral adulto. Ao contrário de outros fitoterápicos, este medicamento está contraindicado para menores de 12 anos de idade, mulheres grávidas ou amamentando. Gestantes, nutrizes e crianças, somente devem utilizar Prakalmar[®] sob prescrição médica. Tal fitoterápico é usado acima de 12 anos com dose mínima de 2 comprimido e dose máxima de 6 por dia (PRAKALMAR[®], 2021).

Outro fitoterápico muito utilizado e que também age diretamente em quadros com irritabilidade, agitação nervosa é a Maracugina. Também pode ser utilizado no tratamento de insônia, casos leves de ansiedade e outros problemas causados por picos de ansiedade. Cada comprimido de Maracugina PI[®] (Empresa fabricante: Natulab Laboratórios S.A.) contém 260

mg de extrato seco de *Passiflora Incarnata*. Maracugina é uma forma farmacêutica de fitoterápico composta de Extrato seco de *Passiflora incarnata* L. 260mg, com teor de flavonoides totais expressos em vitexina 9,1 mg apresentado em comprimido revestido de uso oral adulto. Sendo usado acima de 12 anos com dose mínima de 2 comprimido e dose máxima de 4 por dia Mulheres grávidas ou amamentando não devem utilizar este produto, sendo contraindicado para crianças com idade inferior a 12 anos. O paciente deve ingerir dois comprimidos, duas vezes ao dia. O uso contínuo de Maracugina não deve exceder três meses.

O Serenus é também uma forma farmacêutica fitoterápica. Sua composição é constituída de extrato seco de *Passiflora incarnata* L. 13,334 mg, com teor de flavonoides totais expressos em vitexina 0,2 mg, *Crataegus oxyacantha* L. 8,33 mg, com teor de flavonoide totais expressos em hiperosídeo 0,9 mg e *Salix alba* L. 10 mg, equivalente a salicina 1,5 mg, apresentado em comprimido revestido de uso oral adulto e pediátrico. Sendo usado acima de 2 anos com dose mínima de 1 comprimido e dose máxima de 2 dois comprimidos, adultos de 1 a 4 comprimidos por dia.

A Tabela 1 abaixo expõe as informações de acordo com a bula/rótulo dos produtos de algumas empresas que produzem tais fitoterápicos e que foram consideradas em nossa pesquisa, assim como a relação das características envolvendo cada uma das amostras. A norma da ANVISA para a rotulagem dos medicamentos registrados e comercializados no País é a RDC no 71 de 2009. A Lei 6.360 de 1976 também regulamenta a rotulagem no País. Em decorrência dos regulamentos técnicos, as empresas farmacêuticas produtoras de medicamentos fitoterápicos devem seguir vários itens dos produtos. Os rótulos devem estar adequados às normas sanitárias para que veiculem informações claras e de fácil entendimento aos usuários (MOURA; CARVALHO; FALCÃO, 2014).

Tabela 1. Informações disponíveis de cada amostra de acordo com o fabricante.

	CALMAN®	PASALIX®	SERENUS®	CALMASYN®	PRAKALMAR®	MARACUGINA®
Fabricante	Ativus Farmacêutica Ltda	Marjan Indústria e Comércio Ltda	BiolabSanus Farmacêutica Ltda	CIFARMA Científica Farmacêutica Ltda	Aspen Pharma Industria Farmacêutica Ltda	Cosmed Indústria de cosméticos e medicamentos S.A
Licença	Ativus Farmacêutica Ltda	Marjan Indústria e Comércio Ltda	BiolabSanus Farmacêutica Ltda	CIFARMA Científica Farmacêutica Ltda	Aspen Pharma Industria Farmacêutica Ltda	Cosmed Industria de cosméticos e medicamentos S.A
Registro ANVISA	118610017	101550098	109740168	115600201	137640146	178170850
Composição	vitexina Hiperosideo salicina	vitexina Hiperosideo salicina	vitexina Hiperosideo salicina	vitexina	vitexina	vitexina
Precauções	Pode levar a um quadro de sonolência. Não usar concomitante a outros medicamentos	Não usar concomitante medicamentos digitálicos, anticoagulantes e suplemento	Não usar concomitante medicamentos digitálicos, anti-histamínico e anticoagulantes	Não usar concomitante a outros medicamentos Potencializadores psicoativas	Pode levar a um quadro de sonolência. Não usar concomitante a outros medicamentos com efeito sedativo,	Não usar concomitante a outros medicamentos com efeito sedativo, hipnótico e anti-histamínico

	Potencializadores psicoativas, anticoagulantes e suplementos contendo ferro.	contendo ferro			hipnótico e anti-histamínico	
Conservação	Conservar em local seco, abrigo da luz e temperatura (15 °C - 30 °C).	Conservar em local seco, abrigo da luz e temperatura (15 °C - 30 °C).	Conservar em local seco, abrigo da luz e temperatura (15 °C - 30 °C).	Conservar em local seco, abrigo da luz e temperatura (15 °C - 30 °C).	Conservar em local seco, abrigo da luz e temperatura (15 °C - 30 °C).	Conservar em local seco, abrigo da luz e temperatura (15 °C - 30 °C).

Fonte: CALMAN® PASALIX® SERENUS® CALMASYN® PRAKALMAR® MARACUGINA® - bulas disponíveis com a aquisição dos fitoterápicos

2.3 *Passiflora incarnata*, *Crataegus oxyacantha* L. e *Salix alba* L

Apesar das diferentes espécies de *Passiflora* existentes, apenas duas são relatadas na Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010b), *P. edulis* Sims e *P. alata* Curtis, sendo comercializados no Brasil os medicamentos fitoterápicos das espécies: *P. alata* e *P. incarnata*, a última é a mais estudada do ponto de vista farmacológico (GOSMANN; PROVESNSI; COMUNELLO et al., 2011).

A espécie *Passiflora incarnata* Linnaeus é conhecida popularmente como maracujá-vermelho, flor-da-paixão e maracujá, possui distribuição em regiões de clima temperado quente e tropical. Esta planta possui as seguintes sinónimas: *Granadilla incarnata* L, *Passiflora edulis*, *Passiflora incarnata* (ZERAİK et al., 2010).

Sendo originária do sudeste da América do Norte e América Central (FUENTES et al., 2000), atualmente é encontrada nas Américas, desde o sul dos Estados Unidos a América do Sul, Europa, Ásia e Austrália (YOTOKO et al., 2011; WOHLMUTH, PENMAN; PEARSON, 2010). De acordo com informações de Campos, Trivellato e Cabral (2014), existem evidências de cultivo da espécie no Brasil.

A família *Passifloraceae* possui mais de 500 espécies, além de *Passiflora incarnata*, dentre as quais, se destacam *Passiflora alata* (maracujá-doce), *P. edulis* (maracujá-amarelo) e *P. caerulea*, amplamente utilizadas na medicina tradicional em todos os países Europeus e nas Américas pelos relatos de atividade sedativa e ansiolítica (DHAWAN; DHAWAN; SHARMA, 2002).

De acordo com estudos farmacológicos utilizando a *Passiflora incarnata*, baseado em seu uso popular, a mesma apresenta atividade do Sistema Nervoso Central (SNC), sendo utilizado no tratamento de distúrbios de ansiedade (FAUSTINO; ALMEIDA; ANDREATINI, 2010; PEREIRA, 2014). As partes utilizadas de *Passiflora incarnata* são as partes aéreas, no entanto, há relatos do uso medicinal da planta inteira.

Segundo pesquisas realizadas por Lutomski e Malek (1974), a planta possui alcaloides como a harmana e flavonoide vitexina. Os flavonoides descritos nesta espécie são do tipo Cglicosilados, provenientes das agliconas de apigenina e luteolina (ORTEGA, 1995; REHWALD; MEIER; STICHER, 1994). Os alcaloides são do tipo indólicos (β -carbolinas) (LUTOMSKI; MALEK, 1975). Em adição, foi descrita a presença do glicosídeo cianogênico ginocardina (SPENCER; SEIGLER, 1984), e a presença das hidroxycumarinas, escopoletina e umbeliforona (GAVASHELI; ÉRISTAVI; MONIAVA, 1975).

Resultado da avaliação da toxicidade in vitro de *P. incarnata*, mostrou que o extrato etanólico da planta inteira em relação a sua citotoxicidade contra células linfoblastóides Raji, apresentou uma viabilidade celular maior que 60% para concentrações $\leq 10 \mu\text{g/mL}$. Conforme os resultados desse estudo, a viabilidade celular entre 60 e 70% indicou uma toxicidade relativamente baixa dos extratos (KAPADIA; AZUINE; TOKUDA, 2002).

De acordo com as evidências e conclusões de um estudo de revisão realizado por Faustino et al., (2010), apesar do potencial terapêutico dos fitoterápicos no transtorno de ansiedade generalizada, existem poucos ensaios clínicos controlados e destes a maioria apresentando limitações metodológicas. Por outro lado, estudos clínicos envolvendo várias partes da planta como folhas, galhos, sementes e flores foram realizados. Para tal pesquisa, foi utilizado com um modelo de ensaio clínico duplo cego, placebo controlado, de medidas repetidas com pacientes saudáveis. Foi utilizado Saché para chá contendo 2 g de droga vegetal (*P. incarnata*) no qual foram testadas em participantes que receberam o tratamento e que foi feito um diário com um questionário durante os 7 dias do ensaio, no total nesta pesquisa houve 41 voluntários saudáveis de ambos os sexos (NGAN; CONDUIT, 2011). Segundo os parâmetros avaliados no teste, só a qualidade do sono foi significativamente melhor que o placebo.

Um trabalho que está em acordo aos resultados obtidos por Ngan e Conduit (2011) trata-se do trabalho publicado em 2017 por Guerrero e Medina (2017), que segundo autores, a *Passiflora incarnata* induziu um aumento significativo no tempo total de sono de animais. Esse incremento foi devido ao aumento do tempo gasto pelos animais em sono de ondas lentas (do inglês slow-wavesleep: SWS). Concomitantemente, um decréscimo significativo na vigília foi observado. Em contraste, o tempo despendido no sono de movimento rápido dos olhos (do inglês: Rapid Eye Movement: REM) apresentou tendência decrescente, visto que tanto sua frequência quanto sua duração média foram reduzidas. Em seu trabalho, os autores concluem que os extratos obtidos de *Passiflora incarnata* podem ser considerados indutores de sono adequados.

Na verdade, embora a *Passiflora incarnata* seja comercializada em muitos países como fitoterápico, estudos sobre a toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento desses produtos são escassos. Segundo um estudo realizado com ratas Wistar gestantes e lactantes que avaliou a toxicidade reprodutiva da *P. incarnata*, o tratamento com *P. incarnata* não influenciou o peso corporal das fêmeas, bem como indicadores de toxicidade reprodutiva (perdas pós-implantação, número de filhotes vivos e peso da ninhada) e os parâmetros de função hepática. Os resultados desse estudo indicaram que, nas condições experimentais

avaliadas, o tratamento com *P. incarnata* durante a gestação e lactação apresentou efeito antioxidante, na ausência de toxicidade reprodutiva materna (BOLL et al., 2014).

Segundo um estudo realizado em maracujazeiro amarelo (*Passiflora edulis Sims f. flavicarpa*) cultivado em condições de campo, no município dos Campos do Goytacazes-RJ, os teores de rutina, vitexina e flavonoides totais variaram em função da posição ou idade das folhas, sendo maiores nas folhas mais jovens ou na região apical dos ramos do maracujazeiro amarelo. Do ponto de vista de composição mineral, os teores de N, P, K e Zn foram maiores e os de Ca, Mg, B, Cl e Mn foram menores nas folhas mais jovens. Os teores de S e Fe não variaram com a posição da folha no ramo (FREITAS et al., 2007). Além da variação dos valores de concentração de minerais, ou seja, macro e microelementos nas posições de uma planta, esses valores variam entre países, solo, temperatura e umidade (DANIJELA; KOSTIĆ, 2013). O que se torna complexo o seu monitoramento de qualidade, uma vez que até o armazenamento ou processo de coleta podem contaminar plantas (WHO, 2003).

Uma vez que o fitoterápico Calman, Pasalix e outros descritos anteriormente, tem em sua composição *Crataegus oxyacantha*, que é uma planta da família Rosaceae também conhecida como "espinheiro inglês, gavião, maybush ou espinheiro branco", é interessante destacar que uma pesquisa envolvendo plantas medicinais polonesas, principalmente considerando a planta medicinal *Crataegus oxyacantha*, quantificaram nesta planta a presença de elementos como Al, B, Ba, Bi, Ca, Cd, Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, Ni, P, Pb, Se, Si, Ti, V e Zn, a qual tinha como intuito de determinar os oligoelementos e suas formas biodisponíveis pelo uso do método espectrometria de emissão atômica com plasma ou ICP-AES (*inductively coupled plasma atomic emission spectrometry*: ICP - AES).

Consoante com os resultados, algumas plantas podem ser fonte de minerais indispensáveis ao bom funcionamento do organismo humano, porém altas concentrações podem causar toxicidade (LEŚNIEWICZ et al., 2006). Em adição, pesquisas realizadas em uma área industrial de Kosovo constatou a presença e acúmulo de metais pesados selecionados (As, Cd, Ni, Pb e Cr) em amostras de água, solo e casca de salgueiro (*Salix alba*, L. Fam. Salicaceae), utilizando Espectrometria de massa por plasma acoplado indutivamente (em inglês: *Inductively coupled plasma mass spectrometry*, ou ICP-MS).

De acordo com os resultados obtidos, determinou-se que os teores desses poluentes na área de estudo diferem entre os elementos e amostras, podendo causar efeitos deletérios em plantas, animais e humanos. Cromo, níquel e chumbo em amostras de água estavam acima valores-alvo e, em alguns casos, acima dos valores de intervenção. Enquanto nas amostras de

solo o cromo estava dentro dos limites permitidos, as concentrações máximas de arsênio, cádmio e chumbo estavam acima dos valores de intervenção.

Em amostras de casca de salgueiro, a concentração de níquel foi detectada no limite superior permitido. O cádmio e o cromo, em sua maioria, estavam acima dos limites permitidos. Os resultados indicaram uma possível ameaça de poluição do meio ambiente e de impacto negativo do setor industrial no meio ambiente e, se as medidas de proteção adequadas não forem tomadas, a degradação do meio ambiente continuará (BAJRAKTARI et al., 2019).

Como citado anteriormente, alguns fitoterápicos como Calman[®], Pasalix[®], Serenus[®] Calmasyn[®], Prakalmar[®], Maracugina PI e Serenus possuem em sua composição a *Passiflora incarnata* Linnaeus, *Crataegus rhipidophylla* Gand. e *Salix alba* L. Entretanto, são escassos os estudos envolvendo a composição mineral desses fitoterápicos usados para o tratamento da ansiedade.

2.4 Metais Pesados e Metaloides

Os metais pesados, segundo Alosman e colaboradores (2019), são elementos naturalmente existentes que têm peso atômico relativamente alto e uma densidade mínima equivalente a cinco vezes a densidade da água. Os metais pesados têm extensas aplicações em indústrias, residências, agricultura e medicina, levando à sua ampla distribuição no meio ambiente. Entretanto, podem ser considerados altamente tóxicos quando ingeridos em grandes quantidades em curto ou longo prazo. Ou seja, existem numerosas rotas de exposição, incluindo ingestão, inalação e absorção cutânea, posteriormente induzindo alguns efeitos danosos à saúde humana. As implicações dos metais pesados no que diz respeito à saúde infantil têm sido notadas por apresentarem maior gravidade em comparação com adultos.

Consoante às evidências científicas, as consequências prejudiciais do elemento na saúde das crianças incluem retardo mental, distúrbios neurocognitivos, distúrbios comportamentais, problemas respiratórios, câncer e doenças cardiovasculares. Muita atenção deve ser dada a metais pesados por causa de sua alta toxicidade potencial, uso generalizado e prevalência (ALOSMAN et al., 2019).

Segundo pesquisas toxicológicas, a contaminação por elementos químicos que não sofrem biodegradação culmina no acúmulo em organismos vivos podendo apresentar um efeito toxicológico específico mesmo em concentrações relativamente baixas (TANGAHU; ABDULLAH; BASRI et al., 2011). Porém, mesmo para aqueles metais que não sejam

biomagnificadores (BAIRD, 2011), são levados em consideração os níveis de toxicidade no meio ambiente. De forma geral, para a maioria dessas classificações, o conceito de metal pesado está associado com propriedades químicas que não expressam seu potencial tóxico (COTTA, 2003).

Os metais considerados pesados podem desencadear danos irreversíveis no organismo humano principalmente no sistema nervoso, cardiovascular, hematopoiético, medula óssea, gastrointestinal, gônadas reprodutivas e sistema renal. Esses elementos também alteram as estruturas celulares, as enzimas e substituem metais cofatores de atividades enzimáticas e são quimicamente muito reativos (REVATHI, 2013).

Os metais pesados podem ser encontrados naturalmente no meio ambiente, os quais são provenientes de fontes geológicas do grau de intemperização sofrido pelo elemento. Em adição, os contaminantes podem ter sido adicionados pela ação humana, por meio de descarte indevido de resíduos industriais, agricultura, tráfico de automóveis e em alguns casos provenientes de mineradoras (YUAN; KOH; CHUI, 2009).

O organismo estoca e realiza o transporte de elementos, na sua maioria os metais de transição, providenciando níveis adequados para seu uso nas metaloproteínas, cofatores e transportadores plasmáticos (LEWEN, 2011). Alguns elementos como o sódio, potássio, cálcio, ferro, zinco, cobre, níquel e magnésio são essenciais, por outro lado, temos o arsênico, chumbo, cádmio, mercúrio, alumínio, titânio, estanho, cromo, zinco, ferro, cobalto, manganês e níquel e tungstênio os quais causam danos à saúde humana e ambiental (BERTINI, 1994).

2.4.1 Arsenio (As) e Cadmio (Cd)

O arsênio é um elemento presente naturalmente no solo, na água, ar e em alimento. O principal meio de exposição da população em geral é a ingestão, a exposição prolongada ao arsênico por meio de ingestão se dá em dose, em geral baixa, mas persistente (ROSE; LEWIS; LANGFORD, 2007). O arsênico inorgânico é altamente tóxico e sua ingestão em grandes doses ou longos períodos de ingestão podem ocasionar em sintomas gastrointestinais, distúrbios cardiovasculares, disfunções do sistema nervoso e, eventualmente, a morte. No caso de algumas pessoas quando intoxicadas, pode ser observado a ocorrência de problemas de medula óssea, hemólise, hepatomegalia, melanose, polineuropatia e encefalopatia (SAKUMA; CAPITANI; TIGLEA, 2003).

Assim como o arsênio, pequenas quantidades de cádmio estão presentes no ar, na água, no solo e nas rochas. Também é encontrado em alimentos como as carnes de animais, grãos, produtos laticínios e vegetais (CALDAS; MACHADO, 2004). Na ocorrência de exposição aguda ao cádmio e/ou seus compostos, órgãos como os pulmões são afetados, por outro lado, enquanto na exposição crônica os rins e os ossos são os principais órgãos atingidos. De acordo com a *International Agency for Research in Cancer* (IARC), o cádmio e seus compostos são classificados como carcinogênicos para humanos, tais afirmativas apresentadas pela IARC surgem baseadas em estudos epidemiológicos de trabalhadores expostos ocupacionalmente ao metal e devido aos efeitos genotóxicos em uma variedade de células eucarióticas, incluindo células humanas (CHASIN; CARDOSO, 2003).

A presença de arsênio, cádmio e chumbo nos chás (infusões) de plantas medicinais búlgaras tem sido estudada, uma vez que foram determinados e monitorados para fins de controle de qualidade por espectrometria de massa de plasma indutivamente acoplado e espectrometria de absorção atômica eletrotérmica (ARPAJAN et al., 2008)

Segundo a pesquisa realizada por Sarma et al., (2011), que avaliou os relatórios publicados entre 1993 e 2011 que abordam o acúmulo de metais pesados em 88 espécies de plantas medicinais, ao comparar os limites de segurança para metais pesados definidos por agências governamentais com os níveis em que esses metais realmente existem em plantas medicinais selecionadas, e avaliando o uso e a eficácia das plantas medicinais nos cuidados de saúde, e os perigos do uso de plantas medicinais, descobriram que um nível máximo permissível (MPL) de Cd é excedido em 44 espécies.

2.4.2 Cromo (Cr)

O Cromo é um elemento de ocorrência natural, tendo como estados oxidativos Cr (III) e cromo hexavalente, ambos quando no ambiente é derivado de atividades humanas. Do ponto de vista de saúde humana, o Cr trivalente (III) e formas hexavalentes de Cr (VI) são as mais importantes, embora sejam mal absorvidos pelo intestino (HOSSNER et al., 1998). Os sintomas de deficiência desse metal baseiam-se em neuropatia periférica, perda de peso e disfunção do metabolismo de glicose. Em animais, a deficiência grave de cromo resultou em hiperglicemia, perda de peso, níveis elevados de colesterol, aterosclerose, opacidade da córnea, disfunção da fertilidade e letalidade. De acordo com estudos, a administração de

compostos de cromo trivalente resulta em uma diminuição dos níveis séricos de glicose, colesterol e regressão da aterosclerose (ZHITKOVICH, 2011).

Apesar de acumularem Cr, as plantas não apresentam riscos de toxicidade a este elemento quando encontrado em baixas quantidades, entretanto em altas concentrações pode se tornar tóxico e causar vários riscos ambientais, encontrado nos alimentos geralmente na forma trivalente. A principal fonte de exposição oral ao Cr para populações humanas provem de alimentos, bebidas e principalmente da água. Os níveis de Cr nos alimentos variam de 10 a 1300 µg/kg (SILVA, 2003). Altos níveis de Cr (III) nas células reagem com o DNA, que é o principal mecanismo subjacente à genotoxicidade do Cr (VI) (SUN; BROCATO; COSTA, 2015).

Conforme um estudo realizado na Turquia envolvendo plantas medicinais, o elemento Cr está presente em 22 espécies de plantas estudadas (SUNGUR et al., 2013). De acordo com os autores, a maior vantagem desse estudo foi ser o primeiro estudo na literatura para a determinação de espécies de cromo em plantas medicinais. Além disso, os resultados obtidos mostraram que as concentrações de cromo nas ervas medicinais não foram consideradas como um fator de risco para a saúde humana. Não obstante, o mesmo não ocorre quando envolve estudos realizados em outros países, como é o caso do trabalho realizado por Saldanha e colaboradores no Brasil, ou seja, onde uma concentração considerada desses elementos foi quantificada em plantas medicinais (TSCHINKEL et al., 2020).

2.4.3 Cobre (Cu)

Em vários sistemas biológicos, o cobre é um elemento-traço essencial para a manutenção de múltiplos processos como a homeostase do ferro, metabolismo energético, síntese da melanina, catabolismo de dopamina, noradrenalina, serotonina, formação de tecido conjuntivo e mecanismos de proteção antioxidante, pela sua participação na enzima cobre-zinco (PEDROZO, 2003). Apesar de ser um metal fundamental aos seres vivos, pode ser potencialmente tóxico às células pela facilidade de sofrer mudanças do estado de oxidação, sendo que, o íon cobre precisa estar adequadamente compartimentalizado e presente em concentrações intra e extracelulares adequadas. Contudo, tanto a deficiência quanto o excesso desse mineral podem deteriorar a integridade e funcionalidade celular (ROSE; LEWIS; LANGFORD, 2007).

O cobre apresenta funções orgânicas específicas principalmente como parte de enzimas e está envolvido nas atividades de redução e oxidação no organismo. É um importante mineral para absorção de ferro e respiração mitocondrial. Entretanto, por competição o cádmio e o zinco diminuem a absorção de cobre (KOURY; DONANGELO, 2007).

O cobre (Cu) é um dos micronutrientes necessários em quantidades muito pequenas pelas plantas. A faixa normal no meio de cultivo é de 0,05–0,5 ppm, enquanto na maioria dos tecidos a faixa normal está entre 3 – 10 ppm. Em comparação, a faixa ideal de ferro no tecido é 20 vezes maior que a do cobre. Embora deficiências ou toxicidades de cobre raramente ocorram, é melhor evitar qualquer um dos extremos, pois ambos podem ter um impacto negativo no crescimento e na qualidade de vida (CARRUTHERS, 2016). As plantas medicinais também possuem a capacidade de acumular Cu, conforme constatado em trabalhos publicados (TSCHINKEL et al., 2020; ROCHA et al., 2019)

2.4.4 Ferro (Fe)

O ferro é um micronutriente essencial para quase todos os organismos vivos porque desempenha um papel crítico nos processos metabólicos, como síntese de DNA, respiração e fotossíntese. Além disso, muitas vias metabólicas são ativadas pelo ferro e é um grupo protético constituinte de muitas enzimas. Um desequilíbrio entre a solubilidade do ferro no solo e a demanda de ferro pela planta são as principais causas da clorose do ferro. Embora abundante na maioria dos solos bem aerados, a atividade biológica do ferro é baixa porque ele forma principalmente compostos férricos altamente insolúveis em níveis de pH neutro. O ferro desempenha um papel significativo em várias vias fisiológicas e bioquímicas nas plantas. Ele serve como um componente de muitas enzimas vitais, como os citocromos da cadeia de transporte de elétrons e, portanto, é necessário para uma ampla gama de funções biológicas. Nas plantas, o ferro está envolvido na síntese da clorofila e é essencial para a manutenção da estrutura e função do cloroplasto (GYANA; SAHOO, 2015). Assim como vários elementos também está presente em plantas medicinais (TSCHINKEL et al., 2020; Rocha et al., 2019).

No corpo humano, o ferro existe principalmente em formas complexas ligadas a proteínas (hemoproteína) como compostos heme (hemoglobina ou mioglobina), enzimas heme ou compostos não heme (enzimas flavina-ferro, transferência e ferritina). O corpo

necessita de ferro para a síntese de suas proteínas de transporte de oxigênio, em particular hemoglobina e mioglobina, e para a formação de enzimas heme e outras enzimas contendo ferro envolvidas na transferência de elétrons e na redução da oxidação. Quase dois terços do ferro corporal são encontrados na hemoglobina presente nos eritrócitos circulantes, por outro lado 15% estão ligados à mioglobina no tecido muscular e em uma variedade de enzimas envolvidas no metabolismo oxidativo e muitas outras funções da célula. Trata-se de um elemento essencial a todas as formas de vida, sendo um componente importante na manutenção da homeostase celular (ABBASPOUR; HURRELL; KELISHADI, 2014; LIMA, 2003).

A essencialidade desse metal deve-se à sua incorporação de grande número de enzimas e proteínas. Muitos processos biológicos são intermediados por enzimas que requerem o ferro como cofator para seu funcionamento. Tanto a deficiência quanto o excesso de ferro são prejudiciais ao organismo humano (MOURA; CANNIATTI, 2006). O ferro é o elemento mais abundante no organismo, apresentando funções metabólicas e enzimáticas. O ferro pode ser encontrado na forma heme (Fe^{+2}), do qual é mais bem absorvido, e não heme (Fe^{+3}) que está presente nos alimentos (BEARD; DAWSON; PIÑERO, 1996).

2.4.5 Chumbo (Pb)

O chumbo é um elemento tóxico, o que o torna um dos mais importantes do meio ambiente. Devido às suas importantes propriedades físico-químicas, seu uso pode ser remontado há tempos históricos. Este elemento é utilizado globalmente como parte de produtos químicos em civilizações antigas (NRIAGU JO, 1996). Suas importantes propriedades como maciez, maleabilidade, ductilidade, baixa condutibilidade e resistência à corrosão parecem dificultar a renúncia ao seu uso. Devido à sua natureza não biodegradável e uso contínuo, sua concentração se acumula no meio ambiente tornando-o perigoso (MAHAFFEY, 1990).

O chumbo (Pb) é um dos metais pesados e contaminantes mais difundidos no solo. Esse elemento por sua vez é altamente tóxico para os organismos vivos, não tem função biológica, mas pode causar disfunções morfológicas, fisiológicas e bioquímicas nas plantas. De certa forma, as plantas desenvolveram uma ampla gama de mecanismos de tolerância que são ativados em resposta à exposição ao Pb, uma vez que este elemento afeta as suas partes – principalmente através seus sistemas radiculares.

As raízes das plantas respondem rapidamente pela síntese e deposição de calosidade, criando uma barreira que impede o Pb de entrar através da absorção de grandes quantidades de Pb e seu sequestro no vacúolo acompanhado por mudanças no crescimento da raiz e padrão de ramificação ou por sua translocação para as partes aéreas da planta, no caso de plantas hiper-acumuladoras. De fato, as interações das raízes com a presença de Pb na rizosfera e o efeito do Pb nos mecanismos fisiológicos e bioquímicos do desenvolvimento radicular é de interesse de pesquisas (MOUNA FAHR et al., 2013).

Para a população em geral, a exposição ao chumbo ocorre, principalmente, por via oral, com algum a contribuição da via respiratória. O chumbo absorvido por qualquer via, em decorrência das várias formas de exposição, entra na circulação sanguínea, e tem sua carga corpórea determinada pela exposição. Cerca de 60% do chumbo absorvido são retidos pelo organismo e 40% excretados. Sob condições constantes de exposição a baixas concentrações de chumbo, sua excreção urinária é de, aproximadamente, 70% da dose absorvida. O chumbo também pode ser excretado através do leite materno, existindo uma correlação entre a concentração do metal no leite e os níveis de plumbemia maternos (PAOLIELLO; CAPITANI, 2003).

Plumbemia reflete a dose absorvida de chumbo e a quantidade biologicamente ativa no organismo. No entanto, como a maior parte da carga corpórea do chumbo se encontra nos ossos, efeitos sistêmicos têm propensão na causa de morbididades cardiovasculares, gastrintestinais, hematológico, renais, endócrinos, neurológicos, imunológicos e reprodutivos, esse metal tem uma meia-vida biológica longa e, portanto, a interpretação dos dados de toxicidade depende do conhecimento da exposição ao metal (HONARY et al., 2007).

2.4.6 Cobalto (Co)

O cobalto é um oligoelemento que apesar de estar presente nas plantas, entretanto, não foi provado que seja essencial para a vida das plantas. Esses elementos constituem-se a partir de um componente de várias enzimas e aumenta a resistência das sementes à seca. No caso de leguminosas, o cobalto é importante para a fixação de nitrogênio pelas bactérias associadas às leguminosas. Também é um componente da vitamina B12, portanto, é importante para o consumo humano (GAD, 2012).

Algumas pesquisas sugerem que o cobalto desempenha um papel na produção de etileno pelas plantas. Curiosamente, altos níveis de cobalto podem reduzir a quantidade de

cádmio que é absorvida pelas plantas. Em média, 1 kg de solo contém cerca de 8 mg de cobalto, embora essa quantidade varie amplamente ao redor da Terra de 0,1 a 70 mg/kg. Idealmente, para solo saudável e produtivo, a concentração de cobalto deve ser de pelo menos 1- 2 mg/kg. Qualquer valor abaixo disso provavelmente resultará em plantas com deficiência de cobalto, mesmo que o baixo nível de cobalto do solo seja natural (GAD, 2012).

Além de estar presente na estrutura da vitamina B12, é encontrado principalmente em alimentos de origem animal como carnes vermelhas, peixes, fígado, miúdos, frutos do mar e em menor quantidade no leite, ovos, carne de aves e queijo tipo cheddar. De maneira geral, os alimentos são fontes de cobalto, sendo consumido aproximadamente 11 µg do elemento por dia em dietas habituais, incluindo os alimentos fontes de vitamina B12, onde encontra-se o cobalto na sua estrutura (TOXICOLOGICAL PROFILE FOR COBALT, 2004).

Apesar de ser relativamente raro entre os elementos traços essenciais, o cobalto exerce papel importante a vários organismos vivos e está envolvido na reparação e na síntese de mielina, metabolismo de ácidos nucleicos, formação e regeneração de eritrócitos e para metabolismo energético (KENNETH et al., 2014). A absorção do cobalto ingerido através de alimentos ocorre, provavelmente pelo intestino delgado, semelhante ao ferro.

2.5 Riscos associados à ingestão de plantas medicinais

De acordo com Hemen Sarma e colaboradores (2011), que avaliaram os relatórios publicados entre 1993 e 2011 que abordaram o acúmulo de metais pesados em 88 espécies de plantas medicinais, ao comparar os limites de segurança para metais pesados definidos por agências governamentais com os níveis em que esses metais realmente existem em plantas medicinais selecionadas, e avaliando o uso e a eficácia das plantas medicinais nos cuidados de saúde, e os perigos do uso de plantas medicinais, descobriram que um nível máximo permissível (MRLs) de Pb é excedido em 21 espécies de fitoterápicos, Cd em 44 espécies e Hg em 10 espécies. *Vetiveria zizanioides*, uma espécie candidata potencial para o tratamento de doenças cardiovasculares, absorve uma grande variedade de metais pesados de solos contaminados por metais. De acordo com os autores, esta espécie é o exemplo mais impressionante de uma planta medicinal potencialmente perigosa. Baseado em seu estudo de revisão, tais pesquisadores endossam a hipótese de que o acúmulo de metais pesados por plantas medicinais é causado principalmente pela extração de metais solúveis de solo, sedimentos e ar contaminados podem ser prejudicial a saúde.

Tais evidências trazem um grande problema à tona, ou seja, é necessário o monitoramento contínuo na proteção dos consumidores de medicamentos à base de plantas, uma vez que os níveis permitidos de todos os metais pesados na medicina fitoterápica ainda não foram padronizados por órgãos reguladores do governo em vários países. Além disso, existem poucos testes de limite para o conteúdo de metais pesados das plantas medicinais, ou limites permitidos para os minerais essenciais da dieta, na maioria das plantas medicinais. A escassez de tais limitações prejudica o desenvolvimento da pesquisa de plantas medicinais e atrasa o lançamento de versões novas ou aprimoradas de plantas medicinais ou de seus componentes.

Diante do exposto, esta dissertação constatou que não existem estudos sobre a composição de macro e microelementos na literatura sobre os fitoterapicos Calman[®] (Empresa fabricante: Ativus Farmacêutica Ltda), Pasalix[®] (Empresa fabricante: Marjan Indústria e Comércio Ltda); Calmasyn[®] (Empresa fabricante: Cifarma_ Cientifica Farmaceutica Ltda), Prakalmar[®] (Empresa fabricante: Aspen Pharma Industria Farmacêutica Ltda) e Maracugina PI[®] (Empresa fabricante: Natulab Laboratórios S.A.) e Serenus (Biolab farmacêutica, Brasil).

Nesta presente dissertação e baseado na revisão realizada, enfatizamos que as plantas medicinais estão frequentemente sujeitas à contaminação por metais pesados devido ao solo, armazenamento ou processamento e que os níveis de metais pesados às vezes podem ultrapassar os níveis permitidos ou estipulados pela Farmacopeia americana ou Farmacopeia Brasileira (United States Pharmacopeial, 2017; Brazil Pharmacopeial, 2010), ou estar acima de outros valores já publicados na literatura. Portanto, a análise de produtos provenientes de plantas medicinais se faz necessarias uma vez que podem estar contaminadas, e causar danos a saúde dos consumidores.

Nesse sentido é necessário a realização de avaliação ou análise de risco associada à ingestão de alimentos/inalação/contato etc., devido à exposição a elementos químicos perigosos, principalmente metais pesados. O que ocasiona que tais atividades aparentemente têm em comum é o conceito de um fenômeno mensurável chamado risco, que pode ser expresso em termos de probabilidade.

Portanto, podemos definir a avaliação de risco como o processo de estimar a probabilidade de que um evento ocorra e a magnitude provável de seus efeitos adversos - econômicos, relacionados à saúde/segurança ou ecológicos - em um período de tempo especificado. Por exemplo, podemos estimar a provável incidência de câncer na comunidade onde um determinado produto químico foi derramado. Ou, em outro tipo de avaliação de

risco, podemos calcular os riscos para a saúde associados à presença de patógenos na água potável ou pesticidas nos alimentos.

Existem, é claro, variedades de avaliação de risco. A avaliação de risco como uma disciplina formal surgiu nas décadas de 1940 e 1950, paralelamente ao surgimento da indústria nuclear. As análises de risco de segurança têm sido usadas pelo menos desde a década de 1950 nas indústrias nucleares, de refino de petróleo e de processamento químico, bem como na indústria aeroespacial. As avaliações de risco à saúde, no entanto, tiveram seu início em 1976 com a publicação das Diretrizes de Avaliação de Risco Carcinogênico pela EPA (em inglês: *Environmental Protection Agency*) (U.S.EPA, 1990) (U.S.EPA, 1992a; U.S.EPA, (1992b); U.S.EPA, 1992b). De fato, cálculos de risco devido a ingestão de vegetais, plantas medicinais tem sido realizado em vários países (BALKHAIR; AQEELASHRAF, 2016; KHAN et al., 2009, CHARY et al., 2007; MAHFUZA et al., 2017) inclusive no Brasil (TSCHINKEL et al., 2020).

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

- ✓ Realizar a quantificação de metais pesados e metaloides em medicamentos fitoterápicos utilizados para o tratamento de ansiedade utilizando espectrometria de emissão óptica de plasma acoplado Indutivamente (ICP-OES).

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Quantificar os metais Ba, Cd, Co, Cr, Cu, Fe e Pb, e metaloides como o As em medicamentos fitoterápicos a base de passiflora;
- ✓ Avaliar a concentração do elemento no comprimido em relação a dose diária recomendada pelo fabricante.
- ✓ Realizar os cálculos de riscos para crianças devido a ingestão do fitoterápico Serenus® (Empresa fabricante: BiolabSanus Farmacêutica Ltda)
- ✓ Realizar os cálculos de riscos para adultos devido à ingestão dos fitoterápicos Calman® (Empresa fabricante: Ativus Farmacêutica Ltda), Pasalix® (Empresa fabricante: Marjan Indústria e Comércio Ltda),; Calmasyn® (Empresa fabricante: Cifarma_ Científica Farmacêutica Ltda), Prakalmar®(Empresa fabricante: Aspen Pharma Industria Farmacêutica Ltda) e Maracugina PI® (Empresa fabricante: Natulab Laboratórios S.A.).

4. MATERIAIS E MÉTODO

4.1. Material de coleta

Uma quantidade de 6 amostras de cada fitoterápicos e diferentes lotes foram adquiridas em farmácias na cidade de Campo Grande/MS, Brasil. Apenas foram selecionados os medicamentos que contenham em sua composição somente *Passiflora Incarnata* e passiflora juntamente com *Crataegus* e *Salix alba* (composto), assim foram selecionados as seguintes amostras: Calman[®] (Empresa fabricante: Ativus Farmacêutica Ltda), Pasalix[®] (Empresa fabricante: Marjan Indústria e Comércio Ltda), Serenus[®] (Empresa fabricante: BiolabSanus Farmacêutica Ltda); Calmasyn[®] (Empresa fabricante: Cifarma Científica Farmaceutica Ltda), Prakalmar[®] (Empresa fabricante: Aspen Pharma Industria Farmacêutica Ltda); Maracugina PI[®] (Empresa fabricante: Natulab Laboratórios S.A.), utilizados como produto tradicional Fitoterápico. A figura 2 esboça as várias marcas selecionadas e utilizadas neste estudo.

Figura 2. Fitoterápicos utilizados no tratamento de ansiedade: (a) Calman, (b) Prakalmar, (c) Serenus, (d) Calmasyn, (e) Pasalix, (f) Maracugina



Fonte: Google Imagens.

4.2. Procedimento de digestão através de Micro-ondas

Para a realização da quantificação de macro e microelementos nas amostras de fitoterápicos foram necessários primeiramente a realização do processo de digestão ácida. No processo de digestão dos comprimidos provenientes de cada amostra de fitoterápicos, foi adicionado uma quantidade de 4,5 ml de HNO_3 (65%, Merck - Darmstadt, Alemanha) e 2 ml de H_2O_2 (30%, Merck - Darmstadt, Alemanha) em um tudo de digestão. Posteriormente, as amostras foram conduzidas para o equipamento de digestão por microondas (Speedwave four - Berghof, Alemanha) (Figura 2). Para o referido processo de digestão das amostras, o equipamento foi programado conforme estágio e etapas descritas na Tabela 2 abaixo.

Figura 3. Sistema de digestão por micro-ondas: Speedwave®four.



Tabela 2. Programa de operação de digestão de micro-ondas

Estágios	Temperatura (°C)	Pressão (bar)	T _{Ramp} (min)	T _{Hold} (min)	Potência (W)
1	150	30	10	5	700
2	190	35	5	15	1120
3	50	25	1	10	0

4.3. Quantificação de macro- e microelementos utilizando ICP OES

Uma vez que as amostras foram digeridas utilizando o equipamento de microondas, os minerais foram quantificados pela técnica de Espectrometria de Emissão Óptica de Plasma

Acoplado Indutivamente (ICP OES, iCAP 6300, Thermo Fisher Scientific - Bremen, Alemanha) com vista axial e sob parâmetros descritos na Tabela 3.

Tabela 3. 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	
Visão plasma		Axial	
Analitos / Comprimento de onda	Co (228.616 nm)	Cr (283,563nm)	
	Cu (324.754 nm)	Fe (259.940 nm)	
		As (189,042 nm)	
		Ba (455,403 nm)	
		Cd (228,802 nm)	
		Pb (220,353 nm)	

Fonte: dados da autora

O limite de detecção (LODs) foi calculado de acordo com IUPAC, ou seja, considerando 3 vezes o desvio padrão do sinal em branco (SB) dividido pela inclinação da curva de calibração (m): $LOD = 3 \cdot SB/m$ [2]. O limite de quantificação (LOQs) foram calculados da mesma forma, mas, $LOQ = 10 \cdot SB/m$. A linearidade das curvas foram avaliadas baseadas no coeficiente de correlação (R^2), cujo valores alcançaram de 0,999 para todos os analitos (Tabela 4). Os intervalos das curvas de calibração variaram de 0,001ppm a 1,0 ppm. Soluções padrões multi-elementar dos elementos As, Ba, Cd, Co, Cr, Cu, Fe e Pb foram utilizadas com padrões (Specsol, Brasil).

Tabela 4. Parâmetros de calibração das curvas, Limite de detecção (LODs), limite de quantificação (LOQs) e coeficiente de correlação (R^2).

Analitos	Equação de calibração externa	R^2	LOD ($\mu\text{g L}^{-1}$)	LOQ ($\mu\text{g L}^{-1}$)
As	$Y = 536,28x + 0,986$	0,9999	0,63	2,1
Ba	$Y = 851058x + 2440$	0,9999	0,08	0,2

Cd	$Y = 11069,5x + 20,41$	0,9958	0,23	0,7
Co	$Y = 7231,9x - 3,363$	0,9998	0,17	0,5
Cr	$y = 13131,402x + 53,815$	0,9998	0,40	1,3
Cu	$y = 26073,113x + 54,789$	0,9999	0,61	2,0
Fe	$y = 12399,396 + 10,593$	0,9999	0,34	1,1
Pb	$y = 955,275x + 2,659$	0,9934	0,83	2,7

Adição e recuperação (spike) para a avaliação da acurácia da análise de minerais nos medicamentos foi realizado através do ensaio de adição e recuperação utilizando duas concentrações diferentes 0,5 e 1,0 ppm. Foram adicionado 0,5 mg/kg de cada elemento (As, Ba, Cd, Co, Cr, Cu, Fe e Pb). Os procedimentos otimizados propiciaram uma recuperação na faixa de 81 a 99% dos analitos (Tabela 5).

Tabela 5. Teste de adição e recuperação

Analitos	Spike (%)
As	82 – 86
Ba	81 – 88
Cd	85– 87
Co	81– 82
Cr	90– 94
Cu	89– 90
Fe	99
Pb	83

4.4 Estimativa da ingestão diária de metais pesados

A estimativa da ingestão diária de metais pesados através da ingestão diária de fitoterápicos foi baseada considerando o exposto na bula dos fabricantes. O risco para a saúde dos pacientes/usuários foi determinado pela ingestão oral de metais pesados e comparado com o nível de risco máximo permitido para a população humana. A ingestão diária estimada (ou *Estimation of daily heavy metal intake - EDI*) de metais pesados por meio do consumo de comprimidos foi calculada pela seguinte equação (Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos [US-EPA, 2000]),

$$EDI = \frac{V_{DIRx} \times C_V}{BW} \quad (1)$$

onde EDI é a ingestão diária estimada de metais pesados (mg/kg/dia), C_V é a concentração média de metais pesados nos fitoterápicos (mg/kg, peso fresco) e V_{DIRx} é a taxa de consumo/ingestão diária de comprimidos para adultos e crianças por dia (gramas pessoa⁻¹ dia⁻¹). Neste estudo, a ingestão diária de comprimidos foi considerada conforme ingestão diária mínima e máxima de acordo com a bula de cada fitoterápico (Tabela 6). O BW (body weight, peso corporal/kg) médio foi considerado de 70 kg para adultos (WHO, 1993) e 19,25 kg para crianças de 0 a 6 anos (IBGE, 2006).

Como intuito de sabermos qual a quantidade de comprimidos (gramas) que é ingerida diariamente por um pessoal adulta, ou crianças, a mesma foi pesada utilizando uma balança analítica. Cada bula indica uma quantidade mínima e máxima de comprimidos que pode ser ingerido de cada calmante. Por exemplo, a quantidade mínima de Pasalix é 1 comprimido e a máxima é 4 comprimidos por dia. Diante do exposto, foi realizada a multiplicação da massa do comprimido pela quantidade mínima e máxima conforme explicito na Tabela 6 abaixo.

Tabela 6. Marca de fitoterápicos, massa (g) de cada amostra e quantidade mínima e máxima de ingestão de acordo com a bula

Marca	Massa (g)	Quantidade mínima diária (g/dia)	Quantidade máxima diária (g/dia)
Pasalix	0.5404	1 comprimido 0.5404	4 comprimidos 2,1616
Calman	0.5839	1 comprimido 0,5839	8 comprimidos 4,6712
Serenus	0.3418	1 comprimido 0,3418	4 comprimidos 1,3672
Prakalmar	0.5547	2 comprimidos 1,1094	2 comprimidos 1,1094
Calmasyn	0.6942	3 comprimidos 2,0826	10 comprimidos 6,9420
Maracugina	0.4232	4 comprimidos 1,6928	4 comprimidos 1,6928

Fonte: dados obtidos pela autora

O teor de cada elemento quantificado nas amostras de fitoterápicos ($\mu\text{g/g}$) através das técnicas de ICP OES, será multiplicado pela dose mínima diária e também dose máxima de comprimidos que podem ser ingeridos (Tabela 6), obtendo assim uma ingestão diária crônica, ou seja, em inglês denominada como *Chronic Daily Intake* (CDI) correspondendo a uma quantidade mínima e máxima ingerida diariamente ($\mu\text{g/kg dia}$).

4.5 Avaliação de risco para a saúde

A avaliação de risco à saúde foi calculada com base nos conteúdos médios de metais carcinogênicos e não carcinogênicos determinados nas amostras de fitoterápicos usando modelos de avaliação de risco à saúde humana da Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (NFPCSP *Nutrition Fact Sheet*, 2011). Assim, este estudo avaliou os riscos de uma pessoa não ter câncer devido à ingestão de elementos químicos por meio do consumo de fitoterápicos para tomar medidas de segurança.

Para avaliarmos a possibilidade de riscos de câncer devido à ingestão de fitoterápicos que contém substâncias cancerígenas como metais pesados, foi utilizado primeiramente o cálculo da obtenção de ingestão diária crônica (ou em inglês *chronic daily intake* - CDI), ou seja, a ingestão diária crônica (mg/kg BW/day) representa a dose diária média ao longo da vida de exposição ao carcinógeno químico. O valor do CDI foi calculado com base na seguinte equação (LIU et al., 2013).

$$CDI = \frac{EDI \times EF_r \times ED_{total}}{AT} \quad (2)$$

Onde EDI (mg/kg/dia) é a ingestão diária estimada de metal por meio do consumo de fitoterápicos; EF_r é a frequência de exposição (90 dias/ano); ED_{tot} é a duração da exposição, ou seja, consideramos 30 anos para adultos (TSCHINKEL et al., 2020), e para crianças 6 anos; AT é o período de exposição para efeitos não carcinogênicos ($EF_r \times ED_{tot}$) ou em alguns estudos é considerado que $AT = ED \times 365$ dias/anos (30 anos $\times$ 365 dias/anos = 10950 dias), ou seja, como não carcinogênico, no caso para carcinogenicidade temos: $AT = 70$ (anos) $\times$ 365 (dias/ano) (MICHEAL et al., 2015).

4.6 Riscos não cancerígenos

Os riscos não cancerígenos para metais pesados ou vegetais individuais foram avaliados calculando o quociente de risco alvo (ou em inglês target hazard quotient - THQ) usando a seguinte equação (MICHEAL et al., 2015).

$$THQ = \frac{CDI}{RfD} \quad (3)$$

Na Eq. (3), *CDI* é a dose de ingestão diária crônica de metais pesados (mg/kg/dia) obtido na seção anterior e *RfD* (Reference Dose) é a dose oral de referência (mg/kg/dia), que é uma estimativa do risco máximo permitido em população humana através da exposição diária, levando em consideração um grupo sensível ao longo da vida (LI, ZHANG, 2010). Os valores *RfD* recomendados pela USEPA de Fe, V, Cr, Co, Cu, Zn, Mn, Ni, As, Cd e Pb foram usados na equação acima (LI et al., 2013; US-EPA, 2002). Para avaliar o risco potencial para a saúde humana por meio de mais de um metal pesado, o índice de risco crônico (em inglês: *chronic hazard index: HI*) é obtido como a soma de todos os quocientes de risco (em inglês: *hazard quotient: THQ*) calculados para metais pesados individuais para uma via de exposição específica (NFPCSP Nutrition Fact Sheet, 2011). Assim o índice de risco crônico é calculado da seguinte forma:

$$HI = THQ_1 + THQ_2 + + THQ_n \quad (4)$$

Onde 1, 2, ..., n são os metais pesados individuais ou espécies vegetais e frutas. Supõe-se que a magnitude do efeito é proporcional à soma das múltiplas exposições ao metal e que mecanismo de funcionamento semelhante afeta linearmente o órgão alvo (RAIS, 2007). O *HI* calculado é comparado aos níveis padrão: a população é considerada segura quando $HI < 1$ e em nível de preocupação quando $1 < HI < 5$ (Guerra et al., 2012).

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 Resultados obtidos nos fitoterápicos comparados com os valores estipulados pela farmacopeia Americana e brasileira

As Tabelas 7-12 abaixo esboçam os valores das concentrações dos metais As, Ba, Cd, Co, Cr, Cu, Fe e Pb quantificados nos medicamentos fitoterápicos a base de passiflora. Os resultados obtidos foram comparados com a farmacopeia Americana, ou seja, *United States Pharmacopeia* (USP) (USP, 2017) considerando as exposições diárias permitidas para impurezas elementares, e limites máximos permitidos de impurezas de metais e não metais em medicamentos estipulados pela farmacopeia brasileira (2010). Nas Tabelas 7-12, observa-se que para os elementos químicos como o Ba e Co não existem valores desses elementos como impurezas em medicamentos estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira.

Na Tabela 7, observa-se que ordem dos elementos quantificados no fitoterápico Pasalix decresce na seguinte ordem $\text{Fe} > \text{Cu} > \text{Pb} > \text{As} > \text{Ba} > \text{Co} > \text{Cr} > \text{Cd}$. A concentração de elementos como Ba, Cd, Co, Cr, Cu e Fe é menor que as concentrações orais estipuladas pela farmacopeia brasileira. Entretanto, a concentração de As ($1,3 \pm 0,3174 \mu\text{g g}^{-1}$) neste fitoterápico é próxima ao limite de concentração de impurezas estabelecida pela farmacopéia brasileira para este elemento ($1,5 \mu\text{g g}^{-1}$), sendo a concentração de Pb ($1,4 \pm 0,0179 \mu\text{g g}^{-1}$) maior que o limite de impurezas estabelecidas pela Farmacopeia Brasileira ($1,0 \mu\text{g g}^{-1}$). A ingestão diária mínima considerando todos os elementos no fitoterápico Pasalix variou de $0,0054 \pm 0,0011$ a $8,862 \pm 0,249 \mu\text{g}/\text{dia}$ e os valores da ingestão máxima de $0,0216 \pm 0,00453$ a $35,45 \pm 0,998 \mu\text{g}/\text{dia}$, a partir da comparação destas dosagens diárias com aqueles valores estabelecidos pela farmacopeia americana, verifica-se que os valores das concentrações diárias nos fitoterápicos estão abaixo dos valores estipulados pela farmacopeia americana.

Tabela 7. Concentração de elementos químicos quantificados ($\mu\text{g g}^{-1}$) no fitoterápico Pasalix

Elementos químicos	Concentração no fitoterápico Pasalix ($\mu\text{g g}^{-1}$)	Ingestão diária mínima ($\mu\text{g}/\text{dia}$)	Ingestão diária máxima ($\mu\text{g}/\text{dia}$)	Exposição diária permitida ($\mu\text{g}/\text{dia}$) USP*	Limites permitidos de impurezas – uso oral ($\mu\text{g g}^{-1}$) Brazil**
--------------------	---	---	---	--	--

As	$1,3 \pm 0,3174$	$0,702 \pm 0,171$	$2,810 \pm 0,686$	15	1,5
Ba	$1,2 \pm 0,0621$	$0,648 \pm 0,033$	$2,593 \pm 0,134$	1400	-
Cd	$0,01 \pm 0,0021$	$0,0054 \pm 0,0011$	$0,0216 \pm 0,004$	5	0,5
Co	$0,61 \pm 0,0171$	$0,329 \pm 0,0092$	$1,318 \pm 0,036$	50	-
Cr	$0,38 \pm 0,020$	$0,205 \pm 0,010$	$0,821 \pm 0,043$	11000	25
Cu	$1,5 \pm 0,083$	$0,810 \pm 0,044$	$3,242 \pm 0,179$	3000	250
Fe	$16,4 \pm 0,462$	$8,862 \pm 0,249$	$35,45 \pm 0,998$	-	400
Pb	$1,4 \pm 0,0179$	$0,756 \pm 0,0096$	$3,026 \pm 0,0386$	5	1,0

*Pharmacopeia Americana (United States Pharmacopeia/USP), 2017 (USP, 2017)

**Farmacopeia brasileira, 2010 (ANVISA, 2010)

Conforme podemos observar na Tabela 8, a ordem dos elementos quantificados no fitoterápico Calman decresce como $\text{Fe} > \text{As} > \text{Pb} > \text{Cu} > \text{Co} > \text{Cr} > \text{Ba} > \text{Cd}$. Com exceção da concentração de As ($1,1 \pm 0,3739 \mu\text{g g}^{-1}$) e Pb ($0,94 \pm 0,1656 \mu\text{g g}^{-1}$) que possuem valores próximos aos valores estipulados para impurezas em medicamentos estabelecidos pela farmacopéia brasileira para As ($1,5 \mu\text{g g}^{-1}$) e Pb ($1,0 \mu\text{g g}^{-1}$), a concentrações de outros elementos como Cd, Cr, Cu e Fe são inferiores aos limites permitidos de impurezas. As variações dos valores das ingestões mínimas ($0,064 \pm 0,106$ - $4,787 \pm 0,110 \mu\text{g}/\text{dia}$) e valores das ingestões máximas (variação de $0,5138 \pm 0,085$ a $38,30 \pm 0,88 \mu\text{g}/\text{dia}$) para o fitoterápico Calman estão abaixo dos valores de exposição diárias estabelecidos pela Farmacopeia americana.

Tabela 8. Concentração de elementos químicos quantificados ($\mu\text{g g}^{-1}$) no fitoterápico Calman

Elementos químicos	Concentração no fitoterápico Calman ($\mu\text{g g}^{-1}$)	Ingestão diária mínima ($\mu\text{g}/\text{dia}$)	Ingestão diária máxima ($\mu\text{g}/\text{dia}$)	Exposição o diária permitida ($\mu\text{g}/\text{dia}$) USP*	Limites permitidos de impurezas – uso oral ($\mu\text{g g}^{-1}$) Brazil**
As	$1,1 \pm 0,3739$	$0,6422 \pm 0,2183$	$5,138 \pm 1,746$	15	1,5
Ba	$0,11 \pm 0,0182$	$0,064 \pm 0,106$	$0,5138 \pm 0,085$	1400	-
Cd	0,0	0,0	0,0	5	0,5
Co	$0,61 \pm 0,0108$	$0,356 \pm 0,0063$	$2,849 \pm 0,0504$	50	-
Cr	$0,21 \pm 0,024$	$0,122 \pm 0,0140$	$0,980 \pm 0,112$	11000	25
Cu	$0,71 \pm 0,028$	$0,4145 \pm 0,0163$	$3,316 \pm 0,130$	3000	250
Fe	$8,2 \pm 0,189$	$4,787 \pm 0,110$	$38,30 \pm 0,88$	-	400
Pb	$0,94 \pm 0,1656$	$0,5488 \pm 0,096$	$4,39 \pm 0,773$	5	1,0

*Pharmacopeia Americana (United States Pharmacopeia/USP), 2017 (USP, 2017)

**Pharmacopeia brasileira, 2010 (ANVISA, 2010)

Na Tabela 9, a concentração de elementos químicos quantificados no fitoterápico Serenus estão na ordem decrescente $\text{Fe} > \text{Pb} > \text{As} > \text{Co} > \text{Cd} > \text{Cr} = \text{Cu} > \text{Ba}$. A concentração de As ($1,3 \pm 0,0821 \mu\text{g g}^{-1}$) apresentou valores próximos aos limites permitidos e impurezas propostos pela farmacopeia brasileira que é $1,5 \mu\text{g g}^{-1}$. A concentração de elementos como Cd, Co, Cu estão abaixo valores estipulados para impurezas em medicamentos estabelecidos pela farmacopeia brasileira, porém a concentração de Fe ($1198,5 \pm 27,888 \mu\text{g g}^{-1}$) e Pb ($1,5 \pm 0,0070 \mu\text{g g}^{-1}$) está acima dos valores estabelecidos pela farmacopeia brasileira para Fe ($400 \mu\text{g g}^{-1}$) e Pb ($1,0 \mu\text{g g}^{-1}$). Todos os valores obtidos das ingestões mínimas e máximas estão abaixo dos valores de exposição diárias estabelecidos pela Farmacopeia americana.

Tabela 9. Concentração de elementos químicos quantificados ($\mu\text{g g}^{-1}$) no fitoterápico Serenus

Elementos químicos	Concentração no fitoterápico Serenus ($\mu\text{g g}^{-1}$)	Ingestão diária mínima ($\mu\text{g}/\text{dia}$)	Ingestão diária máxima ($\mu\text{g}/\text{dia}$)	Exposição diária permitida ($\mu\text{g}/\text{dia}$) USP*	Limites permitidos de impurezas – uso oral ($\mu\text{g g}^{-1}$) Brazil**
As	$1,3 \pm 0,0821$	$0,444 \pm 0,0280$	$1,777 \pm 0,112$	15	1,5
Ba	0	0	0	1400	-
Cd	$0,05 \pm 0,0091$	$0,01709 \pm 0,0031 \pm$	$0,0683 \pm 0,01244$	5	0,5
Co	$0,92 \pm 0,0651$	$0,3144 \pm 0,0222$	$1,257 \pm 0,0890$	50	-
Cr	$0,61 \pm 0,023$	$0,2084 \pm 0,0078$	$0,833 \pm 0,0314$	11000	25
Cu	$0,61 \pm 0,012$	$0,2084 \pm 0,0041$	$0,833 \pm 0,0164$	3000	250
Fe	$1198,5 \pm 27,88$	$409,64 \pm 9,529$	$1638,589 \pm 38,117$	-	400
Pb	$1,5 \pm 0,0070$	$0,5127 \pm 0,0023$	$2,0508 \pm 0,00957$	5	1,0

*Farmacopéia Americana (United States Pharmacopeial/USP), 2017 (USP, 2017)

**Pharmacopéia brasileira, 2010 (ANVISA, 2010)

A partir dos resultados na Tabela 10, observa-se que a ordem dos elementos quantificados para o fitoterápico Prakalmar está disposta na seguinte ordem decrescente: $\text{Fe} > \text{Cu} > \text{As} > \text{Pb} > \text{Cr} = \text{Cu} > \text{Ba} > \text{Cd}$. Conforme observado, a concentração de As e Pb no fitoterápico Prakalmar está acima dos valores de impurezas em medicamentos estabelecidos Farmacopéia Brasileira. Porém, a concentração de elementos como o Cd, Cr, Cu e Fe estão abaixo dos valores estipulados pela farmacopéia brasileira. As ingestões mínimas e máximas estão abaixo dos valores de exposição diárias estabelecidos pela Farmacopéia americana.

Tabela 10. Concentração de elementos químicos quantificados ($\mu\text{g g}^{-1}$) no fitoterápico Prakalmar

Elementos químicos	Concentração no fitoterápico Prakalmar ($\mu\text{g g}^{-1}$)	Ingestão diária mínima ($\mu\text{g}/\text{dia}$)	Ingestão diária máxima ($\mu\text{g}/\text{dia}$)	Exposição diária permitida ($\mu\text{g}/\text{dia}$) USP*	Limites permitidos de impurezas – uso oral ($\mu\text{g g}^{-1}$) Brazil**
As	$1,7 \pm 0,2608$	$1,885 \pm 0,2893$	$1,885 \pm 0,2893$	15	1,5
Ba	$0,18 \pm 0,0093$	$0,19996 \pm 0,01031$	$0,19996 \pm 0,01031$	1400	-
Cd	$0,0077 \pm 0,0015$	$0,0085 \pm 0,00166$	$0,0085 \pm 0,00166$	5	0,5
Co	$0,56 \pm 0,02095$	$0,6212 \pm 0,0231$	$0,6212 \pm 0,0231$	50	-
Cr	$0,56 \pm 0,037$	$0,6212 \pm 0,0410$	$0,6212 \pm 0,0410$	11000	25
Cu	$4,1 \pm 0,044$	$4,548 \pm 0,0488$	$4,548 \pm 0,0488$	3000	250
Fe	$36,8 \pm 3,437$	$40,825 \pm 3,8130$	$40,825 \pm 3,8130$	-	400
Pb	$1,5 \pm 0,0217$	$1,6641 \pm 0,0240$	$1,6641 \pm 0,0240$	5	1,0

*Pharmacopeia Americana (United States Pharmacopeial/USP), 2017 (USP, 2017)

**Pharmacopeia brasileira, 2010 (ANVISA, 2010)

De acordo com a Tabela 11, a ordem decrescente de elementos quantificados no fitoterápico Calmasyn é $\text{Fe} > \text{Cu} > \text{Pb} > \text{As} > \text{Co} > \text{Cr} > \text{Ba} > \text{Cd}$. Conforme podemos observar na Tabela 11, a concentração de As ($1,4 \pm 0,09857 \mu\text{g g}^{-1}$) é próxima do valor estipulado para impurezas em medicamentos estabelecidos pela farmacopeia brasileira. Por outro lado, a concentração de Pb ($1,5 \pm 0,0217 \mu\text{g g}^{-1}$) é maior que o valor ($1,0 \mu\text{g g}^{-1}$) estipulado para impurezas em medicamento conforme estabelecido pela Farmacopeia brasileira. As ingestões diárias mínimas e máximas encontradas no Fitoterápico Calmasyn estão abaixo dos valores estipulados pela farmacopeia América. Entretanto, apesar de os valores das ingestões mínimas e máximas em todos os elementos químicos estejam abaixo daqueles estipulados para a exposição diária permitida pela farmacopeia americana, a exposição diária a As e Pb pode causar danos à saúde.

Tabela 11. Concentração de elementos químicos quantificados ($\mu\text{g g}^{-1}$) no fitoterápico Calmasyn

Elementos químicos	Concentração no fitoterápico Calmasyn ($\mu\text{g g}^{-1}$)	Ingestão diária mínima ($\mu\text{g}/\text{dia}$)	Ingestão diária máxima ($\mu\text{g}/\text{dia}$)	Exposição diária permitida ($\mu\text{g}/\text{dia}$) USP*	Limites permitidos de impurezas – uso oral ($\mu\text{g g}^{-1}$) Brazil**
As	$1,4 \pm 0,09857$	$2,9156 \pm 0,2052$	$9,7188 \pm 0,6842$	15	1,5

Ba	0,30±0,0018	0,6247±0,00374	2,0826±0,0124	1400	-
Cd	0,062 ±0,011	0,1291±0,0229	0,4304±0,0763	5	0,5
Co	0,79±0,03211	1,6452±0,0668	5,484±0,222	50	-
Cr	0,38± 0,008	0,791±0,0166	2,637±0,055	11000	25
Cu	3,6± 0,067	7,497±0,139	24,991±0,465	3000	250
Fe	15,3± 1,226	31,863±2,553	106,212±8,510	-	400
Pb	1,5±0,0217	3,123±0,0451	10,413±0,1506	5	1,0

*Pharmacopeia Americana (United States Pharmacopeial/USP), 2017 (USP, 2017)

**Pharmacopeia brasileira, 2010 (ANVISA, 2010)

Segundo os resultados apresentados na Tabela 12, a ordem decrescente dos elementos quantificados no fitoterápico Maracugina é Fe > Ba > Pb > Cu = As > Co > Cr > Cd. A concentração de As no fitoterápico Maracugina é igual ao valor da contração de As ($1,5 \pm 0,008896 \mu\text{g g}^{-1}$) considerado como impurezas em medicamentos estabelecidos pela farmacopeia brasileira. Porém, a concentração de Pb ($1,7 \pm 0,0809 \mu\text{g g}^{-1}$) neste fitoterápico está acima dos valores de impurezas de metais estabelecidos pela farmacopeia brasileira ($1,0 \mu\text{g g}^{-1}$). Todas as ingestões mínimas e máximas de exposição diárias estão abaixo dos valores estipulados pela farmacopeia americana.

Tabela 12. Concentração de elementos químicos quantificados ($\mu\text{g g}^{-1}$) no fitoterápico Maracugina

Elementos químicos	Concentração no fitoterápico Maracugina ($\mu\text{g g}^{-1}$)	Ingestão diária mínima ($\mu\text{g}/\text{dia}$)	Ingestão diária máxima ($\mu\text{g}/\text{dia}$)	Exposição diária permitida ($\mu\text{g}/\text{dia}$) USP*	Limites permitidos de impurezas – uso oral ($\mu\text{g g}^{-1}$) Brazil**
As	$1,5 \pm 0,008896$	$2,539 \pm 0,0150$	$2,539 \pm 0,0148$	15	1,5
Ba	$3,9 \pm 0,1185$	$6,601 \pm 0,200$	$6,601 \pm 0,200$	1400	-
Cd	$0,073 \pm 0,010$	$0,1235 \pm 0,0169$	$0,1235 \pm 0,0169$	5	0,5
Co	$0,81 \pm 0,02597$	$1,371 \pm 0,0439$	$1,371 \pm 0,0438$	50	-
Cr	$0,68 \pm 0,029$	$1,151 \pm 0,0490$	$1,151 \pm 0,0490$	11000	25
Cu	$1,5 \pm 0,005$	$2,539 \pm 0,0084$	$2,539 \pm 0,0084$	3000	250
Fe	$122,9 \pm 2,625$	$208,045 \pm 4,443$	$208,045 \pm 4,443$	-	400
Pb	$1,7 \pm 0,0809$	$2,877 \pm 0,136$	$2,877 \pm 0,136$	5	1,0

*Farmacopeia Americana (United States Pharmacopeial/USP), 2017 (USP, 2017)

**Pharmacopéia brasileira, 2010 (ANVISA, 2010)

Elementos como As, Cd e Pb são conhecidos como ser tóxicos para humanos, e não devem ser utilizados ou estar presentes em medicamentos, principalmente em fitoterápicos. Desta forma, a presença destes elementos deve ser pesquisada para buscar, descobrir a possível fonte de contaminação, a não ser que a necessidade não seja apontada nas análises de riscos.

O elemento Co, possui alta probabilidade de estar presente em medicamentos humanos. Diante desta evidência, a análise de risco requer a investigação completa dos principais interferentes de contaminação, incluindo a rota de produção do medicamento, excipientes, água etc.

Elementos como o Ba, Cr, Cu possuem baixa toxicidade quando administrado via oral, mesmo assim, tais elementos também devem ser considerados na análise de risco. Apesar do Fe possuir várias funções, a presença de elemento também deve ser incluído em cálculos de riscos. Para tanto, não próxima seção é abordado os cálculos de riscos pertinentes a ingestão dos respectivos fitoterápicos considerados em nosso estudo.

Algumas impurezas como Ba e Co não foram incluídas e estabelecidas pela farmacopeia brasileira, porém, se faz necessário a investigação de sua presença em fitoterápicos devido que a sua ingestão prolongada pode causar toxicidade.

5.2 Resultados da estimativa da ingestão diária de metais pesados

Os cálculos de *ED* para adultos e crianças realizado para os respectivos fitoterápicos estão apresentados na Tabelas 13-18, os valores de *EDI* foram comparados com os valores de níveis de risco mínimos diários para cada elemento químico. Conforme estipulado pela Agência de Registro de Substâncias Tóxicas e Doenças (setembro de 2020), existem os valores de níveis de risco mínimos (MRLs = *minimal risk levels*) no qual é considerado 3 períodos de tempos diferentes (o tempo que as pessoas estão expostas ao produto químico devido a ingestão oral diária de metais): Aguda = 1 a 14 dias, Intermediário = 15 a 364 dias e Crônico = 1 ano ou mais, ou seja, exposição por mais de 364 dias (ATSDR, 2020). Conforme podemos observar nas tabelas, 13-18 não existem valores estipulados pela MRLs para Fe e Pb. Em nosso trabalho e conforme metodologia adotada na subseção 4.4, será considerada a ingestão aguda (1 dia).

A ATSDR, em resposta ao pedido do Congresso sob a Lei de Resposta, Compensação e Responsabilidade Ambiental Abrangente, ou em inglês “*Comprehensive Environmental Response, Compensation, and Liability Act*” (CERCLA), desenvolveu valores de comparação para ajudar a identificar produtos químicos que podem ser preocupantes em locais de resíduos perigosos. Um tipo desses valores é chamado de níveis de risco mínimo (MRLs). O MRL é uma estimativa da quantidade de um produto químico que uma pessoa pode comer, beber ou

respirar por dia sem um risco considerável/detectável para a saúde. Os MRLs são desenvolvidos para efeitos na saúde diferentes do câncer.

Se alguém for exposto a um valor acima dos MRLs, não significa que ocorrerão problemas de saúde. Quando os avaliadores de saúde encontram exposições mais altas do que os MRLs, isso significa que é necessário um olhar mais abrangente sobre a fonte a ser estudada, ou seja, o local. A ATSDR trabalha em estreita colaboração com a Agência de Proteção Ambiental (EPA) em nível nacional e regional em locais onde as exposições são estimadas como excedendo os valores de saúde, como MRLs.

É interessante ressaltar que a ATSDR não desenvolveu diretrizes para contaminantes em produtos alimentícios ou alimentos, e para a fauna e flora. Por outro lado, as diretrizes sanitárias são doses ou concentrações de substâncias específicas, estabelecidas de acordo com informações toxicológicas, conformadas por níveis mínimos de risco (MRLs). Estas diretrizes sanitárias estão disponíveis para situações de contato com substâncias por ingestão ou inalação.

Na tabela 13 para o fitoterápico Pasalix, a ingestão diária de metais como o As, Cr e Cu devido a dose mínima e máxima está abaixo dos valores estipulados pela MRLs. O mesmo ocorre para elementos como o Cd, Co e Ba considerando a dosagem mínima e máxima de ingestão para adultos e crianças.

Para o fitoterápico Calman, conforme explicito na Tabela 14, todos os valores de EDI, ou seja, de ingestão máxima para adultos, assim como a ingestão mínima e máxima para criança para o elemento químico como As, Cr, Co, Cd, Cu e Ba estão abaixo dos valores estipulados pela MRL. De certa forma, os cálculos de EDI para os elementos químicos quantificados no fitoterápico Calman quando comparados com os valores de MRLs revelam que investigações de risco de toxicidade devem ser realizadas.

Na Tabela 15 os resultados do fitoterápico Serenus revelam que os valores de EDI mínimo e máximo para adultos e crianças para o As, Cd, Cr estão abaixo dos valores estipulados pela MRLs. Em relação aos elementos Co e Cu, os valores de EDI máximo para adultos, EDI mínimo e máximo para crianças são inferiores aos valores estabelecidos pela MRLs para Co.

Considerando os cálculos realizados para o fitoterápico Prakalmar (Tabela 16), o cálculo de EDI mínimo e máximo para adultos e crianças para elementos químicos como As, Cd, Cr, Ba, Co e Cu estão abaixo dos valores estabelecidos pela MRLs para ingestão oral.

Para o fitoterápico Calmasyn como observado na Tabela 17, o cálculo de EDI mínimo e máximo para adultos e crianças para elementos químicos como As (com exceção do

máximo para crianças), Cd, Co, Cr, Ba e Cu estão abaixo dos valores estabelecidos pela MRLs para ingestão oral. Entretanto, o cálculo de EDI máximo para crianças para o As ($[0,504 \pm 0,0355] \times 10^{-3} \mu\text{g/kg/dia}$) é maior que a ingestão crônica estabelecida pela MRLs ($3,0 \times 10^{-4} \mu\text{g/kg/dia}$) para este fitoterápico.

De acordo com a Tabela 18, o cálculo dos valores de EDI mínimo e máximo para adultos e crianças devido a ingestão do fitoterápico Maracugina para elementos como o As, Cd, Ba, Co, Cr e Cu são menores que aqueles estipulados pela MRL.

Tabela 13. Cálculo de EDI de elementos químicos quantificados ($\mu\text{g/kg/dia}$) no fitoterápico Pasalix

MRLs mg/kg/dia	Adultos/70 kg		Crianças/19.25 kg	
Elemento/ Ingestão oral (MRL)	EDI mínima ($\text{mg} \times 10^{-3}/\text{kg/dia}$)	EDI máxima ($\text{mg} \times 10^{-3}/\text{kg/dia}$)	EDI mínima ($\text{mg} \times 10^{-3}/\text{kg/dia}$)	EDI máxima ($\text{mg} \times 10^{-3}/\text{kg/dia}$)
(As) Aguda (0,005) Crônica: (0.0003)	$0,0100 \pm 0,0024$	$0,0401 \pm 0,009$	$0,0364 \pm 0,008$	$0,145 \pm 0,0356$
(Ba) Crônica: (0,2)	$0,0092 \pm 4,71 \times 10^{-4}$	$0,0370 \pm 1,914 \times 10^{-3}$	$0,0336 \pm 0,00171$	$0,134 \pm 6,96 \times 10^{-3}$
(Cd) Crônica. (0,0001)	$7,71 \times 10^{-5} \pm 1,57 \times 10^{-5}$	$3,08 \times 10^{-4} \pm 6,47 \times 10^{-5}$	$2,805 \times 10^{-4} \pm 5,714 \times 10^{-5}$	$1,122 \times 10^{-3} \pm 2,353 \times 10^{-4}$
(Co) Intermediária (0.01)	$0,0047 \pm 1,31 \times 10^{-4}$	$0,0188 \pm 5,14 \times 10^{-4}$	$0,0170 \pm 4,77 \times 10^{-4}$	$0,0684 \pm 1,87 \times 10^{-3}$
(Cr) Crônico: (0,0009) Intermediária. (0,005)	$2,92 \times 10^{-3} \pm 1,42 \times 10^{-4}$	$0,0117 \pm 6,14 \times 10^{-4}$	$0,0106 \pm 5,194 \times 10^{-4}$	$0,042 \pm 2,23 \times 10^{-3}$
(Cu) Aguda: (0,01) Intermediária: (0,01)	$0,0115 \pm 6,28 \times 10^{-4}$	$0,0463 \pm 2,55 \times 10^{-3}$	$0,0420 \pm 2,28 \times 10^{-3}$	$0,168 \pm 9,29 \times 10^{-3}$
Fe/ND	$0,1266 \pm 3,55 \times 10^{-3}$	$0,506 \pm 0,0142$	$0,460 \pm 0,0129$	$1,841 \pm 0,051$
Pb/ND	$0,0108 \pm 1,371 \times 10^{-4}$	$0,043 \pm 5,51 \times 10^{-4}$	$0,0392 \pm 4,98 \times 10^{-4}$	$0,157 \pm 2 \times 10^{-3}$

ND = não determinado

Tabela 14 Cálculo de EDI de elementos químicos quantificados ($\mu\text{g/kg/dia}$) no fitoterápico Calmam

Elemento/ Ingestão oral (MRLs)	Adultos/70 kg		Crianças/19.25 kg	
mg/kg/dia	EDI mínima ($\text{mg}\times 10^{-3}/\text{kg/dia}$)	EDI máxima ($\text{mg}\times 10^{-3}/\text{kg/dia}$)	EDI mínima ($\text{mg}\times 10^{-3}/\text{kg/dia}$)	EDI máxima ($\text{mg}\times 10^{-3}/\text{kg/dia}$)
(As) Aguda (0,005) Crônica: (0,0003)	9.17×10^{-3} $\pm 3.11\times 10^{-3}$	0.0734 ± 0.0249	0.0333 ± 0.0113	0.266 ± 0.0907
(Ba) Crônica: (0,2)	9.142×10^{-4} $\pm 1.514\times 10^{-3}$	7.34×10^{-3} $\pm 1.21\times 10^{-3}$	3.324×10^{-3} $\pm 5.506\times 10^{-3}$	0.0266 $\pm 4.41\times 10^{-3}$
(Cd) Crônica (0,0001)	0	0	0	
(Co) Intermediária. (0,01)	5.085×10^{-3} $\pm 9\times 10^{-5}$	0.0407 $\pm 7.2\times 10^{-3}$	0.0184 $\pm 3.37\times 10^{-4}$	0.148 ± 0.00261
(Cr) Intermediária. (0,005) Crônico: (0,0009)	1.742×10^{-3} $\pm 2\times 10^{-4}$	0.014 $\pm 1.6\times 10^{-3}$	0.00633 $\pm 7.27\times 10^{-4}$	0.0509 $\pm 5.818\times 10^{-3}$
(Cu) Aguda: (0,01) Intermediária: (0,01)	$5,921\times 10^{-3}$ $\pm 2,328\times 10^{-4}$	0,0473 $\pm 1,85\times 10^{-3}$	0,0212 $\pm 8,46\times 10^{-4}$	0.172 $\pm 6.75\times 10^{-3}$
Fe/ND	0.068 $\pm 1.57\times 10^{-3}$	0.547 ± 0.0125	0.248 $\pm 5.71\times 10^{-3}$	1.989 ± 0.0457
Pb/ND	7.84×10^{-3} $\pm 1.37\times 10^{-3}$	0.0627 ± 0.0110	0.0285 $\pm 4.98\times 10^{-3}$	0.2280 ± 0.04015

ND = não determinado

Tabela 15. Cálculo de EDI de elementos químicos quantificados ($\mu\text{g/kg/dia}$) no fitoterápico Serenus

Elemento/ Ingestão oral (MRLs)	Adultos/70 kg		Crianças/19.25 kg	
mg/kg/dia	EDI mínima ($\text{mg}\times 10^{-3}/\text{kg/dia}$)	EDI máxima ($\text{mg}\times 10^{-3}/\text{kg/dia}$)	EDI mínima ($\text{mg}\times 10^{-3}/\text{kg/dia}$)	EDI máxima ($\text{mg}\times 10^{-3}/\text{kg/dia}$)
(As) Aguda (0,005) Crônica: (0.0003)	$6,34\times 10^{-3}\pm 4,0\times 10^{-4}$	$0,0253\pm 1,6\times 10^{-3}$	$0,0230\pm 1,454\times 10^{-3}$	$0,0923\pm 5,812\times 10^{-3}$
(Ba) Crônica: (0,2)	0	0	0	0
(Cd) Crônica. (0,0001)	$2,44\times 10^{-4}\pm 4,428\times 10^{-5}$	$9,757\times 10^{-4}\pm 1,77\times 10^{-4}$	$8,871\times 10^{-4}\pm 1,61\times 10^{-4}$	$3,548\times 10^{-3}\pm 6,462\times 10^{-4}$
(Co) Intermediária (0.01)	$4,49\times 10^{-3}\pm 3,14\times 10^{-4}$	$0,0179\pm 1,271\times 10^{-3}$	$0,01633\pm 1,142\times 10^{-3}$	$0,0652\pm 4,623\times 10^{-3}$
(Cr) Intermediária (0,005) Crônico: (0,0009)	$2,977\times 10^{-3}\pm 1,114\times 10^{-4}$	$0,0119\pm 4,48\times 10^{-4}$	$0,0108\pm 4,857\times 10^{-4}$	$0,0432\pm 1,621\times 10^{-3}$
(Cu) Aguda: (0,01) Intermediária: (0,01)	$2,977\times 10^{-3}\pm 5,857\times 10^{-5}$	$0,0119\pm 2,342\times 10^{-4}$	$0,0108\pm 2,129\times 10^{-4}$	$0,0431\pm 8,51\times 10^{-4}$
Fe/ND	$5,852\pm 0,136$	$23,408\pm 0,544$	$21,28\pm 0,4950$	$85,121\pm 1,980$
Pb/ND	$7,324\times 10^{-3}\pm 3,285\times 10^{-5}$	$0,0292\pm 1,367\times 10^{-4}$	$0,0266\pm 1,19\times 10^{-4}$	$0,1065\pm 4,971\times 10^{-4}$

ND = não determinado

Tabela 16. Cálculo de EDI de elementos químicos quantificados ($\mu\text{g/kg/dia}$) no fitoterápico Prakalmar

Elemento/ Ingestão oral (MRLs)	Adultos/70 kg		Crianças/19.25 kg	
mg/kg/dia	EDI mínima ($\text{mg}\times 10^{-3}/\text{kg/dia}$)	EDI máxima ($\text{mg}\times 10^{-3}/\text{kg/dia}$)	EDI mínima ($\text{mg}\times 10^{-3}/\text{kg/dia}$)	EDI máxima ($\text{mg}\times 10^{-3}/\text{kg/dia}$)
(As) Aguda (0,005) Crônica: (0.0003)	0,0269 $\pm$ 4,13 $\times 10^{-3}$	0,0269 $\pm$ 4,13 $\times 10^{-3}$	0,0979 $\pm$ 0,015	0,0979 $\pm$ 0,015
(Ba) Crônica: (0,2)	2,855 $\times 10^{-3}\pm$ 1,472 $\times 10^{-4}$	2,855 $\times 10^{-3}\pm$ 1,472 $\times 10^{-4}$	0,0103 $\pm$ 5,355 $\times 10^{-4}$	0,0103 $\pm$ 5,355 $\times 10^{-4}$
(Cd) Crônica. (0,0001)	1,214 $\times 10^{-4}\pm$ 2,371 $\times 10^{-5}$	1,214 $\times 10^{-4}\pm$ 2,371 $\times 10^{-5}$	4,415 $\times 10^{-4}\pm$ 8,623 $\times 10^{-5}$	4,415 $\times 10^{-4}\pm$ 8,623 $\times 10^{-5}$
(Co) Intermediária. (0.01)	8,87 $\times 10^{-3}\pm$ 3,3 $\times 10^{-3}$	8,87 $\times 10^{-3}\pm$ 3,3 $\times 10^{-3}$	0,0322 $\pm$ 1,2 $\times 10^{-3}$	0,0322 $\pm$ 1,2 $\times 10^{-3}$
(Cr) Intermediária. (0,005) Crônico: (0,0009)	8,874 $\times 10^{-3}\pm$ 5,857 $\times 10^{-4}$	8,874 $\times 10^{-3}\pm$ 5,857 $\times 10^{-4}$	0,0322 $\pm$ 2,129 $\times 10^{-3}$	0,0322 $\pm$ 2,129 $\times 10^{-3}$
(Cu) Aguda: (0,01) Intermediária: (0,01)	0,0649 $\pm$ 6,971 $\times 10^{-4}$	0,0649 $\pm$ 6,971 $\times 10^{-4}$	0,236 $\pm$ 2,53 $\times 10^{-3}$	0,236 $\pm$ 2,53 $\times 10^{-3}$
Fe/ND	0,5832 $\pm$ 0,0544	0,5832 $\pm$ 0,0544	2,120 $\pm$ 0,1980	2,120 $\pm$ 0,1980
Pb/ND	0,0237 $\pm$ 3,428 $\times 10^{-4}$	0,0237 $\pm$ 3,428 $\times 10^{-4}$	0,08644 $\pm$ 1,246 $\times 10^{-3}$	,08644 $\pm$ 1,246 $\times 10^{-3}$

ND = não determinado

Tabela 17. Cálculo de EDI de elementos químicos quantificados ($\mu\text{g/kg/dia}$) no fitoterápico Calmasyn

Elemento/ Ingestão oral (MRLs)	Adultos/70 kg		Crianças/19.25 kg	
(mg/kg/dia)	EDI mínima ($\text{mg} \times 10^{-3}/\text{kg/dia}$)	EDI máxima ($\text{mg} \times 10^{-3}/\text{kg/dia}$)	EDI mínima ($\text{mg} \times 10^{-3}/\text{kg/dia}$)	EDI máxima ($\text{mg} \times 10^{-3}/\text{kg/dia}$)
(As) Aguda (0,005) Crônica: (0.0003)	0,04165± $2,931 \times 10^{-3}$	0,138± $9,77 \times 10^{-3}$	0,151± 0,0106	0,504± 0,0355
(Ba) Crônica: (0,2)	$8,924 \times 10^{-3} \pm$ $5,34 \times 10^{-5}$	0,297± $1,77 \times 10^{-4}$	0,0324± $1,94 \times 10^{-4}$	0,1081± $6,44 \times 10^{-4}$
(Cd) Crônica. (0,0001)	$1,842 \times 10^{-3} \pm$ $3,271 \times 10^{-4}$	$6,147 \times 10^{-3} \pm$ $1,09 \times 10^{-3}$	$6,706 \times 10^{-3} \pm$ $1,189 \times 10^{-3}$	0,0223± $3,96 \times 10^{-3}$
(Co) Intermediária. (0.01)	0,0235± $9,54 \times 10^{-4}$	0,0783± $3,141 \times 10^{-3}$	0,0854± $3,47 \times 10^{-3}$	0,2848± 0,0115
(Cr) Intermediária. (0,005) Crônico: (0,0009)	0,0113± $2,371 \times 10^{-4}$	0,0376± $7,85 \times 10^{-4}$	0,0410± $8,26 \times 10^{-4}$	0,1369± $2,85 \times 10^{-3}$
(Cu) Aguda: (0,01) Intermediária: (0,01)	0,1071± $1,982 \times 10^{-3}$	0,399± $6,642 \times 10^{-3}$	0,3894± $7,22 \times 10^{-3}$	1,298± 0,0241
Fe/ND	0,455± 0,0364	1,517± 0,121	1,655± 0,136	5,517± 0,442
Pb/ND	0,0446± $6,442 \times 10^{-4}$	0,148± $2,15 \times 10^{-3}$	0,1622± $2,34 \times 10^{-3}$	0,540± $7,82 \times 10^{-3}$

ND = não determinado

Tabela 18. Cálculo de EDI de elementos químicos quantificados ($\mu\text{g/kg/dia}$) no fitoterápico Maracugina

Elemento/ Ingestão oral (MRLs)	Adultos/70 kg		Crianças/19.25 kg	
(mg/kg/dia)	EDI mínima ($\text{mg}\times 10^{-3}/\text{kg/dia}$)	EDI máxima ($\text{mg}\times 10^{-3}/\text{kg/dia}$)	EDI mínima ($\text{mg}\times 10^{-3}/\text{kg/dia}$)	EDI máxima ($\text{mg}\times 10^{-3}/\text{kg/dia}$)
(As) Aguda (0,005) Crônica: (0.0003)	$0,03627\pm 2,14\times 10^{-4}$	$0,03627\pm 2,11\times 10^{-4}$	$0,1318\pm 7,27\times 10^{-4}$	$0,1318\pm 7,27\times 10^{-4}$
(Ba) Crônica: (0,2)	$0,0943\pm 2,85\times 10^{-3}$	$0,0943\pm 2,85\times 10^{-3}$	$0,3429\pm 0,0103$	$0,3429\pm 0,0103$
(Cd) Crônica. (0,0001)	$1,76\times 10^{-3}\pm 2,41\times 10^{-4}$	$1,76\times 10^{-3}\pm 2,41\times 10^{-4}$	$6,415\times 10^{-3}\pm 8,779\times 10^{-4}$	$6,415\times 10^{-3}\pm 8,779\times 10^{-4}$
(Co)/ Intermediária (0.01)	$0,0195\pm 6,271\times 10^{-4}$	$0,0195\pm 6,257\times 10^{-4}$	$0,07122\pm 2,275\times 10^{-3}$	$0,07122\pm 2,275\times 10^{-3}$
(Cr) Intermediária. (0,005) Crônico: (0,0009)	$0,0164\pm 7\times 10^{-4}$	$0,0164\pm 7\times 10^{-4}$	$0,05979\pm 2,54\times 10^{-3}$	$0,05979\pm 2,54\times 10^{-3}$
(Cu)/ Aguda: (0,01) Intermediária: (0,01)	$0,0362\pm 1,2\times 10^{-4}$	$0,0362\pm 1,2\times 10^{-4}$	$0,1318\pm 4,363\times 10^{-4}$	$0,1318\pm 4,363\times 10^{-4}$
Fe/ND	$2,972\pm 0,0634$	$2,972\pm 0,0634$	$10,807\pm 0,2308$	$10,807\pm 0,2308$
Pb/ND	$0,0411\pm 1,942\times 10^{-3}$	$0,0411\pm 1,942\times 10^{-3}$	$0,1494\pm 7,06\times 10^{-3}$	$0,1494\pm 7,06\times 10^{-3}$

ND = não determinado

5.3 Resultados dos cálculos de Riscos não cancerígenos

As Tabelas 19-24 contêm os resultados provenientes dos cálculos realizados utilizando as Eqs. (3-4) para a obtenção dos valores de quociente de risco (THQ) de todos os fitoterápicos considerados nesse trabalho. Além disso, as respectivas tabelas contêm o cálculo do índice de risco crônico (HI) que por sua vez é obtido a partir da soma de todos os quocientes de risco (THQ). É interessante destacarmos que nos cálculos obtidos a partir das Eqs. 2 e 3 para adultos consideramos EF e ED iguais a 90 dias/ano e 30 anos, e para crianças EF = 90 dias/ano e ED = 6 anos. Uma vez que $AT = ED \times 365$ dias/ano, obtemos a partir da Eq.3 que $CDI = 0,24657 \times EDI$, portanto, $THQ = CDI/RfD = 0,24657 \times EDI/RfD$.

De certa forma, o *RfD* é uma estimativa (com a incerteza abrangendo talvez uma ordem de magnitude) de uma exposição diária à população humana (incluindo subgrupos sensíveis) que provavelmente não terá um risco apreciável de efeitos deletérios durante toda a vida. O *RfD* é geralmente expresso em unidades de miligramas por quilograma de peso corporal por dia (mg/kg/dia). O *RfD* é útil como um ponto de referência a partir do qual avaliar os efeitos potenciais do produto químico em outras doses. Normalmente, doses menores que o *RfD* não são provavelmente associadas a riscos adversos à saúde e, portanto, são menos prováveis de serem uma preocupação regulatória. Conforme a frequência e / ou magnitude das exposições que excedem o *RfD* aumentam, a probabilidade de efeitos adversos em uma população humana aumenta. No entanto, não se deve concluir categoricamente que todas as doses abaixo do *RfD* são "aceitáveis" (ou estarão livres de risco) e que todas as doses acima do *RfD* são "inaceitáveis" (ou resultarão em efeitos adversos).

Embora nas Tabelas 19-24, os valores para o quociente de risco (THQ) sejam menor que 1, ou seja, não oferecendo riscos à saúde de adultos e crianças quando expostos a uma frequência de exposição 90 dias/ano, a presença de elementos como As, Ba, Cd, Co e Pb em tais fitoterápicos ao longo prazo pode causar danos à saúde.

Tabela 19. Cálculo do quociente de risco (THQ) de elementos químicos quantificados ($\mu\text{g/kg/dia}$) no fitoterápico Pasalix

RfD mg/kg/dia	Adultos/70 kg		Crianças/19.25 kg	
Elemento (Ingestão oral)	THQ mínimo	THQ máximo	THQ mínimo	THQ máximo
As (0,0003)*	$8,210 \times 10^{-3} \pm 1,972 \times 10^{-3}$	$0,0329 \pm 7,39 \times 10^{-3}$	$0,0299 \pm 6,55 \times 10^{-3}$	$0,119 \pm 0,0292$
Ba(0,07)**	$3,24 \times 10^{-5} \pm 1,6569 \times 10^{-6}$	$1,303 \times 10^{-4} \pm 6,741 \times 10^{-6}$	$1,183 \times 10^{-4} \pm 6,016 \times 10^{-6}$	$4,71 \times 10^{-4} \pm 2,451 \times 10^{-5}$
Cd (0,003)	$6,33 \times 10^{-6} \pm 1,290 \times 10^{-6}$	$2,531 \times 10^{-5} \pm 5,31 \times 10^{-6}$	$2,305 \times 10^{-5} \pm 4,694 \times 10^{-6}$	$9,22 \times 10^{-5} \pm 1,934 \times 10^{-5}$
Co (0,0003)*	$3,846 \times 10^{-3} \pm 1,075 \times 10^{-3}$	$0,0154 \pm 4,22 \times 10^{-4}$	$0,0139 \pm 3,92 \times 10^{-4}$	$0,0710 \pm 1,53 \times 10^{-3}$
Cr (0,003)*	$2,399 \times 10^{-4} \pm 5,915 \times 10^{-5}$	$9,616 \times 10^{-4} \pm 5,01 \times 10^{-5}$	$8,711 \times 10^{-4} \pm 4,268 \times 10^{-5}$	$3,45 \times 10^{-3} \pm 1,83 \times 10^{-4}$
Cu (0,04)*	$7,089 \times 10^{-5} \pm 3,871 \times 10^{-6}$	$2,85 \times 10^{-5} \pm 1,571 \times 10^{-5}$	$2,589 \times 10^{-4} \pm 1,405 \times 10^{-5}$	$1,035 \times 10^{-3} \pm 5,72 \times 10^{-5}$
Fe (0,70)*	$4,448 \times 10^{-5} \pm 1,250 \times 10^{-6}$	$1,780 \times 10^{-4} \pm 5,0 \times 10^{-6}$	$1,62 \times 10^{-4} \pm 4,541 \times 10^{-6}$	$6,48 \times 10^{-4} \pm 7,285 \times 10^{-5}$
Pb (0,0035)*	$7,606 \times 10^{-4} \pm 9,658 \times 10^{-6}$	$3,0 \times 10^{-3} \pm 3,88 \times 10^{-5}$	$0,0112 \pm 1,422 \times 10^{-4}$	$0,0110 \pm 1,408 \times 10^{-4}$
índice de risco crônico (HI)	$0,0535 \pm 0,0124$	$0,2148 \pm 0,0322$	$0,1949 \pm 0,0286$	$0,779 \pm 0,126$

*(USEPA, 2019), **(USEPA, 2004);

Tabela 20. Cálculo do quociente de risco (THQ) de elementos químicos quantificados ($\mu\text{g/kg/dia}$) no fitoterápico Calman

RfD mg/kg/dia	Adultos/70 kg		Crianças/19.25 kg	
Elemento (Ingestão oral)	THQ mínimo	THQ máximo	THQ mínimo	THQ máximo
As (0,0003)*	$7,52 \times 10^{-3} \pm 2,53 \times 10^{-3}$	$0,060 \pm 0,020$	$0,0273 \pm 0,0109$	$0,218 \pm 0,0745$
Ba (0,07)**	$3,21 \times 10^{-6} \pm 5,32 \times 10^{-6}$	$2,58 \times 10^{-5} \pm 4,26 \times 10^{-6}$	$1,17 \times 10^{-5} \pm 1,939 \times 10^{-5}$	$9,369 \times 10^{-5} \pm 1,55 \times 10^{-5}$
Cd (0,003)	0	0	0	0
Co (0,0003)*	$4,17 \times 10^{-3} \pm 7,39 \times 10^{-5}$	$0,0334 \pm 5,91 \times 10^{-3}$	$0,0151 \pm 2,769 \times 10^{-4}$	$0,121 \pm 2,145 \times 10^{-3}$
Cr (0,003)*	$1,43 \times 10^{-4} \pm 1,643 \times 10^{-5}$	$1,149 \times 10^{-3} \pm 1,31 \times 10^{-4}$	$5,20 \times 10^{-4} \pm 5,974 \times 10^{-5}$	$4,167 \times 10^{-3} \pm 4,78 \times 10^{-4}$
Cu (0,04)*	$3,64 \times 10^{-5} \pm 1,435 \times 10^{-6}$	$2,91 \times 10^{-4} \pm 9,86 \times 10^{-6}$	$1,30 \times 10^{-4} \pm 5,21 \times 10^{-6}$	$1,06 \times 10^{-3} \pm 4,159 \times 10^{-5}$
Fe (0,70)*	$2,394 \times 10^{-5} \pm 5,52 \times 10^{-7}$	$1,92 \times 10^{-4} \pm 4,40 \times 10^{-6}$	$8,733 \times 10^{-5} \pm 2,011 \times 10^{-6}$	$7,0 \times 10^{-4} \pm 1,609 \times 10^{-5}$
Pb (0,0035)*	$5,52 \times 10^{-4} \pm 9,65 \times 10^{-5}$	$4,413 \times 10^{-3} \pm 7,74 \times 10^{-4}$	$2,815 \times 10^{-4} \pm 3,506 \times 10^{-4}$	$0,0160 \pm 2,81 \times 10^{-3}$
índice de risco crônico (HI)	$0,01245 \pm 2,712 \times 10^{-3}$	$0,0996 \pm 0,0272$	$0,04344 \pm 9,986 \times 10^{-3}$	$0,3614 \pm 0,080$

Tabela 21. Cálculo do quociente de risco (THQ) de elementos químicos quantificados ($\mu\text{g/kg/dia}$) no fitoterápico Serenus

RfD mg/kg/dia	Adultos/70 kg		Crianças/19.25 kg	
Elemento (Ingestão oral)	THQ mínimo	THQ máximo	THQ mínimo	THQ máximo
As (0,0003)*	$5,20 \times 10^{-3} \pm 3,27 \times 10^{-4}$	$0,0207 \pm 1,31 \times 10^{-3}$	$0,0188 \pm 1,194 \times 10^{-3}$	$0,0756 \pm 4,758 \times 10^{-3}$
Ba (0,07)**	0,0	0,0	0,0	0,0
Cd (0,003)	$2,0 \times 10^{-5} \pm 3,63 \times 10^{-6}$	$8,018 \times 10^{-5} \pm 1,454 \times 10^{-5}$	$7,291 \times 10^{-5} \pm 1,323 \times 10^{-5}$	$2,914 \times 10^{-4} \pm 5,459 \times 10^{-5}$
Co (0,0003)*	$3,67 \times 10^{-3} \pm 2,57 \times 10^{-4}$	$0,0146 \pm 1,043 \times 10^{-3}$	$0,0134 \pm 9,384 \times 10^{-4}$	$0,0535 \pm 3,799 \times 10^{-3}$
Cr (0,003)*	$2,44 \times 10^{-4} \pm 9,155 \times 10^{-6}$	$9,777 \times 10^{-4} \pm 3,682 \times 10^{-5}$	$8,877 \times 10^{-4} \pm 3,99 \times 10^{-5}$	$3,55 \times 10^{-3} \pm 1,33 \times 10^{-4}$
Cu (0,04)*	$1,834 \times 10^{-5} \pm 3,609 \times 10^{-7}$	$7,33 \times 10^{-5} \pm 1,44 \times 10^{-6}$	$6,657 \times 10^{-5} \pm 1,312 \times 10^{-6}$	$2,655 \times 10^{-4} \pm 5,244 \times 10^{-6}$
Fe (0,70)*	$2,06 \times 10^{-3} \pm 4,78 \times 10^{-5}$	$8,245 \times 10^{-3} \pm 1,915 \times 10^{-4}$	$7,495 \times 10^{-3} \pm 1,74 \times 10^{-4}$	$0,0299 \pm 6,953 \times 10^{-4}$
Pb (0,0035)*	$5,158 \times 10^{-4} \pm 2,31 \times 10^{-6}$	$2,056 \times 10^{-3} \pm 9,628 \times 10^{-6}$	$1,873 \times 10^{-3} \pm 8,383 \times 10^{-6}$	$7,495 \times 10^{-3} \pm 3,501 \times 10^{-5}$
índice de risco crônico (HI)	$0,0117 \pm 6,489 \times 10^{-4}$	$0,0468 \pm 2,611 \times 10^{-3}$	$0,0426 \pm 2,369 \times 10^{-3}$	$0,1707 \pm 9,488 \times 10^{-3}$

Tabela 22. Cálculo do quociente de risco (THQ) de elementos químicos quantificados ($\mu\text{g/kg/dia}$) no fitoterápico Prakalmar

RfD mg/kg/dia	Adultos/70 kg		Crianças/19.25 kg	
Elemento (Ingestão oral)	THQ mínimo	THQ máximo	THQ mínimo	THQ máximo
As (0,0003)*	$0,0220 \pm 3,392 \times 10^{-3}$	$0,0220 \pm 3,392 \times 10^{-3}$	$0,0804 \pm 0,0123$	$0,0804 \pm 0,0123$
Ba (0,07)**	$1,0 \times 10^{-5} \pm 5,183 \times 10^{-7}$	$1,0 \times 10^{-5} \pm 5,183 \times 10^{-7}$	$3,627 \times 10^{-5} \pm 1,88 \times 10^{-6}$	$3,627 \times 10^{-5} \pm 1,88 \times 10^{-6}$
Cd (0,003)	$9,976 \times 10^{-6} \pm 1,948 \times 10^{-6}$	$9,976 \times 10^{-6} \pm 1,948 \times 10^{-6}$	$3,627 \times 10^{-5} \pm 7,086 \times 10^{-6}$	$3,627 \times 10^{-5} \pm 7,086 \times 10^{-6}$
Co (0,0003)*	$7,288 \times 10^{-3} \pm 2,71 \times 10^{-3}$	$7,288 \times 10^{-3} \pm 2,71 \times 10^{-3}$	$0,0263 \pm 9,86 \times 10^{-4}$	$0,0263 \pm 9,86 \times 10^{-4}$
Cr (0,003)*	$7,293 \times 10^{-4} \pm 4,813 \times 10^{-5}$	$7,293 \times 10^{-4} \pm 4,813 \times 10^{-5}$	$2,638 \times 10^{-3} \pm 1,748 \times 10^{-4}$	$2,638 \times 10^{-3} \pm 1,748 \times 10^{-4}$
Cu (0,04)*	$3,999 \times 10^{-4} \pm 4,295 \times 10^{-6}$	$3,999 \times 10^{-4} \pm 4,295 \times 10^{-6}$	$1,454 \times 10^{-3} \pm 1,559 \times 10^{-5}$	$1,454 \times 10^{-3} \pm 1,559 \times 10^{-5}$
Fe (0,70)*	$2,054 \times 10^{-4} \pm 1,916 \times 10^{-5}$	$2,054 \times 10^{-4} \pm 1,916 \times 10^{-5}$	$7,466 \times 10^{-4} \pm 6,973 \times 10^{-5}$	$7,466 \times 10^{-4} \pm 6,973 \times 10^{-5}$
Pb (0,0035)*	$1,66 \times 10^{-3} \pm 2,413 \times 10^{-5}$	$1,66 \times 10^{-3} \pm 2,413 \times 10^{-5}$	$6,065 \times 10^{-3} \pm 8,77 \times 10^{-5}$	$6,065 \times 10^{-3} \pm 8,77 \times 10^{-5}$
índice de risco crônico (HI)	$0,0324 \pm 6,189 \times 10^{-3}$	$0,1314 \pm 0,0251$	$0,1178 \pm 1,341 \times 10^{-3}$	$0,1178 \pm 1,341 \times 10^{-3}$

Tabela 23. Cálculo do quociente de risco (THQ) de elementos químicos quantificados ($\mu\text{g/kg/dia}$) no fitoterápico Calmasyn

RfD mg/kg/dia	Adultos/70 kg		Crianças/19.25 kg	
Elemento (Ingestão oral)	THQ mínimo	THQ máximo	THQ mínimo	THQ máximo
As (0,0003)*	$0,0342 \pm 2,30 \times 10^{-3}$	$0,113 \pm 8,01 \times 10^{-3}$	$0,124 \pm 8,711 \times 10^{-4}$	$0,414 \pm 0,0120$
Ba (0,07)**	$3,14 \times 10^{-5} \pm 1,880 \times 10^{-7}$	$1,045 \times 10^{-3} \pm 6,233 \times 10^{-7}$	$1,141 \times 10^{-4} \pm 6,830 \times 10^{-7}$	$3,807 \times 10^{-4} \pm 2,26 \times 10^{-6}$
Cd (0,003)	$1,513 \times 10^{-4} \pm 2,688 \times 10^{-5}$	$5,052 \times 10^{-4} \pm 8,958 \times 10^{-5}$	$5,510 \times 10^{-4} \pm 9,77 \times 10^{-5}$	$1,832 \times 10^{-3} \pm 3,254 \times 10^{-4}$
Co (0,0003)*	$0,0193 \pm 7,84 \times 10^{-4}$	$0,0643 \pm 2,581 \times 10^{-3}$	$0,0701 \pm 2,83 \times 10^{-3}$	$0,234 \pm 9,44 \times 10^{-3}$
Cr (0,003)*	$9,286 \times 10^{-4} \pm 1,948 \times 10^{-5}$	$3,082 \times 10^{-3} \pm 6,450 \times 10^{-5}$	$3,368 \times 10^{-3} \pm 6,788 \times 10^{-5}$	$0,011 \pm 2,34 \times 10^{-4}$
Cu (0,04)*	$6,60 \times 10^{-4} \pm 1,221 \times 10^{-5}$	$2,459 \times 10^{-3} \pm 4,09 \times 10^{-5}$	$92,40 \times 10^{-3} \pm 4,450 \times 10^{-5}$	$7,989 \times 10^{-3} \pm 1,485 \times 10^{-4}$
Fe (0,70)*	$1,602 \times 10^{-4} \pm 1,282 \times 10^{-5}$	$5,343 \times 10^{-4} \pm 4,241 \times 10^{-5}$	$5,829 \times 10^{-4} \pm 4,782 \times 10^{-5}$	$1,943 \times 10^{-3} \pm 1,556 \times 10^{-4}$
Pb (0,0035)*	$3,131 \times 10^{-3} \pm 3,161 \times 10^{-6}$	$0,0104 \pm 1,514 \times 10^{-4}$	$0,0114 \pm 1,647 \times 10^{-4}$	$0,0379 \pm 5,508 \times 10^{-4}$
índice de risco crônico (HI)	$0,0947 \pm 3,18 \times 10^{-3}$	$0,1958 \pm 0,0109$	$0,2128 \pm 4,080 \times 10^{-3}$	$0,7093 \pm 0,0399$

Tabela 24. Cálculo do quociente de risco (THQ) de elementos químicos quantificados ($\mu\text{g/kg/dia}$) no fitoterápico Maracugina

RfD mg/kg/dia	Adultos/70 kg		Crianças/19.25 kg	
Elemento (Ingestão oral)	THQ mínimo	THQ máximo	THQ mínimo	THQ máximo
As (0,0003)*	$0,0298 \pm 1,758 \times 10^{-4}$	$0,0298 \pm 1,758 \times 10^{-4}$	$0,106 \pm 5,528 \times 10^{-4}$	$0,106 \pm 5,528 \times 10^{-4}$
Ba (0,07)**	$3,304 \times 10^{-4} \pm 1,0 \times 10^{-5}$	$3,304 \times 10^{-4} \pm 1,0 \times 10^{-5}$	$1,207 \times 10^{-3} \pm 3,624 \times 10^{-5}$	$1,207 \times 10^{-3} \pm 3,624 \times 10^{-5}$
Cd (0,003)	$1,446 \times 10^{-4} \pm 1,980 \times 10^{-5}$	$1,446 \times 10^{-4} \pm 1,980 \times 10^{-5}$	$5,171 \times 10^{-4} \pm 7,239 \times 10^{-5}$	$5,171 \times 10^{-4} \pm 7,239 \times 10^{-5}$
Co (0,0003)*	$0,0160 \pm 5,10 \times 10^{-4}$	$0,0160 \pm 5,104 \times 10^{-4}$	$0,0584 \pm 1,869 \times 10^{-3}$	$0,0584 \pm 1,869 \times 10^{-3}$
Cr (0,003)*	$1,344 \times 10^{-3} \pm 5,752 \times 10^{-5}$	$1,347 \times 10^{-3} \pm 5,752 \times 10^{-5}$	$4,914 \times 10^{-3} \pm 2,087 \times 10^{-4}$	$4,914 \times 10^{-3} \pm 2,087 \times 10^{-4}$
Cu (0,04)*	$2,231 \times 10^{-4} \pm 7,397 \times 10^{-7}$	$2,231 \times 10^{-4} \pm 7,397 \times 10^{-7}$	$8,124 \times 10^{-5} \pm 2,687 \times 10^{-6}$	$8,124 \times 10^{-5} \pm 2,687 \times 10^{-6}$
Fe (0,70)*	$1,046 \times 10^{-3} \pm 2,233 \times 10^{-5}$	$1,046 \times 10^{-3} \pm 2,233 \times 10^{-5}$	$3,797 \times 10^{-3} \pm 8,129 \times 10^{-5}$	$3,797 \times 10^{-3} \pm 8,129 \times 10^{-5}$
Pb (0,0035)*	$2,88 \times 10^{-3} \pm 1,368 \times 10^{-4}$	$2,88 \times 10^{-3} \pm 1,368 \times 10^{-4}$	$0,0105 \pm 4,973 \times 10^{-4}$	$0,0105 \pm 4,973 \times 10^{-4}$
índice de risco crônico (HI)	$0,0518 \pm 9,32 \times 10^{-4}$	$0,0518 \pm 9,32 \times 10^{-4}$	$0,186 \pm 3,304 \times 10^{-3}$	$0,186 \pm 3,304 \times 10^{-3}$

6. CONCLUSÃO

A concentração de metais (Ba, Cd, Co, Cr, Cu, Fe e Pb) e metaloides (As) nos medicamentos fitoterápicos a base de passiflora utilizados para o tratamento de ansiedade foi realizada utilizando o ICP-OES. Constatou-se que para os fitoterápicos Pasalix, Calman, Serenus, Calmasyn e Maracugina, a concentração de As são próximas aos limites de concentração de impurezas estabelecidas pela Farmacopeia Brasileira. Para o fitoterápico Prاكلamar os valores da concentração de As são maiores que os limites estabelecidos pela farmacopéia brasileira. A concentração de Pb é maior que os limites de impurezas estabelecidos pela farmacopéia brasileira para os fitoterápicos Pasalix, Serenus, Prاكلamar, Calmasyn e Maracugina, apenas o Calman possui concentração de Pb próximos aos valores estipulados pela Farmacopeia brasileira.

penas o fitoterápico Serenus possui a concentração de Fe acima dos valores estabelecidos pela farmacopeia brasileira. A concentração de elementos como o Cd, Cr, Cu estão abaixo dos valores estipulados pela farmacopeia brasileira. Não existem valores para elementos como o Ba e Co como impurezas estabelecidas pela Farmacopeia Brasileira. Por outro lado, a concentração da dosagem mínima e máxima diárias diárias em todos fitoterápicos (Pasalix, Calmam, Serenus, Prاكلamar, Calmasyn e Maracugina) estão abaixo dos valores estipulados pela farmacopéia americana de exposição diária permitida.

Com exceção do valor da estimativa da ingestão diária (EDI) máxima para crianças quanto ao elemento As que possui valores superiores aos estabelecidos pelas MRLs, a estimativa da ingestão diária (EDI) mínima e máxima para adultos e crianças revelou que para o fitoterápico Pasalix, Calmasyn, Serenus e Calman a ingestão diária de elementos como As, Cr, Co, Cd, Cu e Ba está abaixo dos valores estipulados pela MRLs.

Apesar de todos os valores de riscos apresentarem valores menores que 1, em relação aos valores das dosagens mínimas e máximas em todos elementos químicos, a presença de elementos como As, Cd, Co, Cr e Pb podem causar danos à saúde.

REFERÊNCIAS

ABBASPOUR, N.; HURRELL, R.; KELISHADI, R. Review on iron and its importance for human health. **J Res Med Sci.** v. 19, n. 2, p. 164-174, 2014.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, Farmacopeia Brasileira, Volume 1, 5ª edição, Brasília, 2010. Home page: www.anvisa.gov.br. Acesso em: 12 nov. 2020.

AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY/ATSDR. 2020. Disponível em:

<https://www.atsdr.cdc.gov/minimalrisklevels/index.html#:~:text=One%20type%20of%20these%20values,health%20effects%20other%20than%20cancer> Acesso em 21 out. 2020.

AKERELE O (1993). Summary of WHO guidelines for the assessment of herbal medicines. *HerbalGram*, 28: 13-19.

ALOSMAN, M.; FEI YANG, I. Y. M. Exposure routes and health effects of heavy metals on children. **Biometals** <https://doi.org/10.1007/s10534-019-00193-5>, 2019

ANDREATINI, R., BOERNGEN-LACERDA R., FILHO, D. Z. Tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada: perspectivas futuras. **Ver. Bras. Psiquiatr.**, v. 23, n. 4, p. 233-42, 2001.

ANTONIO, G. D.; TESSER, D. C.; MORETTI- PIRES, R. O. Fitoterapia na atenção primária à saúde. **Revista Saúde Pública.** v. 48, n. 3, p. 541-553, 2014.

APA. **Task Force on Benzodiazepine Dependence, Toxicity and Abuse**, American Psychiatric Association. Benzodiazepine Dependence, Toxicity, and Abuse. Washington (DC): American Psychiatric Association; 1991.

ARPAJAN, S.G.; ÇELIK, S.; TAŞKESEN, Ş. G. Arsenic, cadmium and lead in medicinal herbs and their fractionation. **Food and Chemical Toxicology**, v. 46, n. 8, August 2008, p. 2871-2875.

BALKHAIR, K. S.; AQEELASHRAF, M. Field accumulation risks of heavy metals in soil and vegetable crop irrigated with sewage water in western region of Saudi Arabia. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 23, n. 1, p. S32-S44. Supplement, January, 2016.

BAJRAKTARI, D. B.; BAUER, Z.; KAVRAKOVSKI, L. Z. Correlation between Environmental Pollution and Metals Accumulation in *Salix alba* L. (Fam. Salicaceae). **Agric. conspec. sci.**, v. 84, n. 1, p. 95-101, 2019

BAIRD, C. **Química ambiental**. Trad. M.A.L. RECIO E L.C.M. CARRERA. 2. ed. Bookman, 2002.

BEARD, J. L.; DAWSON, H.; PIÑERO, D. J.; Iron metabolism: a comprehensive review. **Nutrition Reviews**, v. 54, n. 10, p.V295-317, 1996.

BERTINI, I.; GRAY, H. B.; LIPPARD, S.; VALENTINE, J. **Bioinorganic Chemistry**. Mill Valley, California, 1994.

BOLL, K. M.; BORTOLASCI, C. C.; ZAMINELLI, T.; VERÍSSIMO L. F.; BACCHI, A. D.; HIGACHI, L.; BARBOSA D.; MOREIRA, E. G. S. Passiflora incarnata treatment during gestation and lactation: toxicological and antioxidant evaluation in wistar dams. **Braz. J. Pharm. Sci.**, São Paulo, v. 50, n. 2, p. 353-359, June 2014

BONAFE, F. S. S.; CARVALHO, J. de S.; CAMPOS, J. A. D. B. Depressão, ansiedade e estresse e a relação com o consumo de medicamentos. **Psic., Saúde & Doenças**, Lisboa, v. 17, n. 2, p. 105-119, set. 2016.

BRAZILIAN INSTITUTE OF GEOGRAPHY AND STATISTICS [IBGE]. **Anthropometry, Children, and Teenager Nutritional State Analysis in Brazil: Familiar Budget Survey**; 2002-2003. IBGE, Rio de Janeiro, RJ, Brazil (in Portuguese). 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Instrução Normativa – IN Nº 39, de 21 de agosto de 2019**. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Fitoterápicos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 22 ago. 2019. Seção I, p. 87.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Instrução Normativa – IN Nº 17, de 26 de abril de 2017**. Dispõe sobre Regularizar a Produção, a Comercialização e a Utilização de Sementes e Mudanças de Espécies Florestais ou de Interesse Ambiental ou Medicinal, Nativas e Exóticas, visando garantir sua procedência, identidade e qualidade. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 28 abr. 2017. Seção I, p. 6.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos/Ministério da Saúde**, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. 2009a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Direção de Administração e Finanças. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **RENISUS - Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS**. 2009b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **FARMACOPÉIA BRASILEIRA**, 5ª edição, 2010b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução da Diretoria Colegiada - **RDC Nº26**, de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. **PORTARIA Nº 971, DE 03 DE MAIO DE 2006**. Dispõe sobre a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde. Diário Oficial da União, Brasília, 03 de maio de 2006a.

BRASIL. Casa Civil. **Decreto Nº 5.813, de 22 de junho de 2006**. Dispõe sobre apolítica Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, 22 de junho de 2006b.

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

CALMAN: Passiflora incarnata, Crataegus oxyacantha, Salix Alba [**bula de medicamento na Internet**]. Responsável técnico Lucineia Namur CRF/PR 31274. Aguaí –SP, São Paulo: Ativus Farmacêutica Ltda; 2021 [citado 2021 Fev 08]. Disponível em: https://img.drogaraia.com.br/raiadrogasil_bula/45171.pdf

CAMPOS, M.; TRIVELLATO, C.; CABRAL, C. M.; MING, L. C. Estudo de implementação do arranjo produtivo local de plantas medicinais e fitoterápicos: o caso de organização de cadeia de valor em Botucatu – São Paulo. **3ª Jornada Científica e Tecnológica da FATEC de Botucatu**, 2014.

CARRUTHERS, S. Copper: Deficiency and toxicity [online]. **Practical Hydroponics and Greenhouses**, n. 173, Nov 2016: 50-53. Availability: <https://search.informit.com.au/documentSummary;dn=490772274195327;res=IELENG> . [cited 19 Sep 20].

CHARY, N. S.; KAMALA, C. T.; RAJ, D. S. S. Assessing risk of heavy metals from consuming food grown on sewage irrigated soils and food chain transfer. **Ecotoxicol Environ Saf**, v. 69, n. 3, p. 513-24, 2008.

CHASIN, A. A. M.; CARDOSO, L. M. N. **Metais: gerenciamento da toxicidade**. Cadmio. Fausto Antonio de Azevedo, Alice A. da Matta Chasin. São Paulo: Editora Atheneu, 2003. Cap.10, p. 263-298.

COLLIER, D. A. “FISCH, flexible joints an panic: are anxiety disorders really expressions of instability in the human genome?” **British Journal of Psychiatry**, 181, 457-59, 2002.

COSTA, C. O.; BRANCO, J. C.; VIEIRA, I. S.; SOUZA, L. D. M.; SILVA, R. A.; Prevalência de ansiedade e fatores associados em adultos. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 68, n. 2, p. 92-100, 2019.

COTTA, T. A. P. G. **Metais: gerenciamento da toxicidade**. Aspectos Analíticos. Fausto Antonio de Azevedo, Alice A. da Matta Chasin. São Paulo: Editora Atheneu, 2003. Cap.17, p. 513-539.

DE GUCHT, V.; FISCHLER, B.; HEISER, W. Job stress, personality, and psychological distress as determinants of somatization and functional somatic syndromes in a population of nurses. **Stress Health**, v. 19, p. 195-204, 2003.

DHAWAN, K.; DHAWAN, S.; SHARMA, A. Passiflora: a review update. **Journal of Ethnopharmacology**, n. 94, p. 1-23, 2004.

FAUSTINO T. T.; ALMEIDA, R. B.; ANDREATINI, R. Plantas medicinais no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada: uma revisão dos estudos clínicos controlados. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 32, nº 4, 2010.

FIORAVANTI, C. **A maior diversidade de plantas do mundo**. 2016. Disponível em: http://revistapesquisa.fapesp.br/wp-content/uploads/2016/03/042-047_Botanica_241.pdf?9f9cc2. Acesso em: 11 fev. 2021.

FIORAVANTI, C.H. Laws hinder drug development inspired by Amazonian biodiversity. **Nature Medicine**, v. 17, p. 1170, 2011.

FREITAS, M. S. M.; MONNERAT, P. H.; VIEIRA, I. J. C.; CARVALHO, A. J. C. de. Flavonoides e composição mineral de folhas de maracujazeiro amarelo em função da posição da folha no ramo. *Cienc. Rural*, Santa Maria, v. 37, n. 6, p. 1634-1639, dic. 2007.

FUENTES, F. V.; LEMES, C.; RODRÍGUEZ, C.; SÁNCHEZ, P. P.; MÉNDEZ, G. Instructivo técnico del cultivo de *Passiflora incarnata* L. **Revista Cubana de Plantas Medicinales**. v. 12, n. 5, p. 118-22, 2000.

GAD, N. Role and Importance of Cobalt Nutrition on Groundnut (*Arachis hypogaea*) Production. **World Applied Sciences Journal**, v. 20, n. 3, p. 359-367, 2012

GAVASHELI, N. M.; ÉRISTAVI, L. I.; MONIAVA, I. I. Hydroxycoumarins of *Passiflora incarnata*. **Chemistry of Natural Compounds**, v. 9, n. 4, p. 518, 1975.

GYANA R. R.; SAHOO, S. Role of iron in plant growth and metabolism. **Agricultural Science**, v. 3, p. 1-24, 2015.

GOSMANN, G.; PROVESNSI, G.; COMUNELLO, L. N.; RATES, S.M.K. Composição química e aspectos farmacológicos de espécies de *Passiflora* L. (Passifloraceae). **Revista Brasileira de Biociências**, v. 9, n. 1, p. 88-99, 2011.

GUERRA, F.; TREVIZAM, A. R.; MURAOKA, T.; MARCANTE, N. C.; CANNIATTI-BRAZACA, S. G. Heavy metals in vegetables and potential risk for human health. **Sci. agric. (Piracicaba, Braz.)**, Piracicaba, v. 69, n. 1, p. 54-60, Feb. 2012.

GUERRERO, F. A.; MEDINA, G. M. Effect of a medicinal plant (*Passiflora incarnata* L) on sleep. **SleepSci**, v. 10, n. 3, p. 96-100, 2017.

HONARY, S.; EBRAHIMI, P.; NAGHIBI, F.; MOSADDEGH, M.; SHAHHOSEINI, S. Study on the simultaneous determination of Pb and Cd in some commercial medicinal plants by both atomic absorption and voltammetry methods. **Analytical Letters**, v. 40, p. 2405-2414. 2007.

HOSSNER, L. R.; LOEPPERT, R. H.; NEWTON, R. J.; SZANISZLO, P. J.; ATTREP JUNIOR, M. Literature review: phytoaccumulation of chromium, uranium and plutonium in plant systems. **U.S. Department of Energy Office of Scientific and Technical Information**, p. 51, 1998. Disponível em: <https://www.osti.gov/biblio/604402-literature-review-phytoaccumulation-chromium-uranium-plutonium-plant-systems> Acesso em: 11 fev. 2021.

JAMES, A.; WELLS, A. Death beliefs, superstitious beliefs and health anxiety. **Br J Clin Psychol.**, v. 41, p. 43-53, 2002.

KAPADIA, G. J.; AZUINE, M. A.; TOKUDA, H.; HANG, E.; MUKAINAKA, T. NISHINO, H. Inhibitory effect of herbal remedies on 12-o-tetradecanoylphorbol-13-acetate-promoted Epstein-Barr virus early antigen activation. **Pharmacological Research**, v. 45, n. 3, p. 213-20, 2002.

KENNETH UM; KERGER BD; PAUSTENBACH DJ, et al. Refined biokinetic model for humans exposed to cobalt dietary supplements and other sources of systemic cobalt exposure. **Chemical Biological Interactions**, 216, p. 53-74, 2014.

KHAN, S.; FAROOQ, R.; SHAHBAZ, S.; KHAN, M. A.; SADIQUEK M. Health Risk Assessment of Heavy Metals for Population via Consumption of Vegetables. **World Applied Sciences Journal**, v. 6, n. 12, p. 1602-1606, 2009.

KOSTIĆ, D. A.; D. S.; DIMITRIJEVIĆ, D. S.; MITIĆ, S. S.; MITIĆ, M. N.; STOJANOVIĆ, J. S.; ŽIVANOVIĆ. A. V. A survey on macro- and micro-elements, phenolic compounds, biological activity and use of *Morus* spp. (Moraceae). **Fruits**, v. 68, n. 4, p. 333, 2013.

KOURY, J. C.; DONANGELO, C. M. Homeostase de cobre e atividade física. **Revista de Educação Física**, v. 136, p. 47-56, 2007.

LEŚNIEWICZ, A.; JAWORSKA, K.; ZYRNICKI, W. Macro- and micro-nutrients and their bioavailability in polish herbal medicaments. **Food Chemistry**, v. 99 p. 670–679, 2006.

LEWEN, N. The use of atomic spectroscopy in the pharmaceutical industry for the determination of trace elements in pharmaceuticals. **Journal Pharmaceutical Biomedical Analysis**, v. 55, p. 653-661, 2011.

LIMA, I. V. **Metais**: gerenciamento da toxicidade. Ferro. Fausto Antonio de Azevedo, Alice A. da Matta Chasin. São Paulo: Editora Atheneu, 2003. Cap. 4, p. 99-125.

LI, S.; ZHANG, Q. Risk assessment and seasonal variations of dissolved trace elements and heavy metals in the Upper Han River, China. **Journal of Hazardous Materials**, 181, 1051–1058, 2010.

LIU, X.; SONG, Q.; TANG, Y.; LI, W.; XU, J.; WU, J.; WANG, F.; BROOKES, P. C. Human health risk assessment of heavy metals in soil–vegetable system: A multi-medium analysis. **Science of The Total Environment**, 463–464, 530–540, 2013.

LUTOMSKI, J.; MALEK, B.; STACHOWIAK, Z. Pharmacochemical investigation of the raw materials from *passiflora* genus. 1. New method of chromatographic separation and fluorometric-planimetric determination of alkaloids and flavonoids in harman raw materials (author's transl). **Planta medical**, v. 26, n. 4, p. 311-317, 1974.

LUTOMSKI, J.; MALEK, B. Pharmacological investigations on raw materials of the genus *passiflora*. The comparison of contents of alkaloids in some harman raw materials (author's transl). **Planta medical**, v. 27, n. 4, p. 381-386, 1975.

MAHFUZA, S.; SULTANA, S.; RANA, S.; YAMAZAKI, T.; AONO, S. Y. Health risk assessment for carcinogenic and non-carcinogenic heavy metal exposures from vegetables and fruits of Bangladesh. **Cogent Environmental Science**, v. 3 n. 1291107, 2017.

MAHAFFEY, K. R. Environmental lead toxicity: nutrition as a component of intervention. **Environ Health Perspect**, v. 89, p. 75-8, 1990.

MICHEAL, B.; PATRICK, O.; Vivian, T. (2015). Cancer and non cancer risks associated with heavy metal exposures from street foods: Evaluation of roasted meats in an urban setting., **Journal of Environment Pollution and Human Health**, v. 3, n. 2, p. 24-30, 2015.

MOURA, N. C.; CANNIATTI, S. G. Avaliação da disponibilidade de ferro de feijão comum. **Ciência Tecnologia de Alimentos**, v. 26, n. 2, p. 270-276, 2006.

MOURA, C. M.; CARVALHO, A. C. B.; FALCÃO, D. P. (2014). Rotulagem de medicamentos fitoterápicos industrializados: está adequada às diretrizes legais?. *Vigilância Sanitária Em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia (Health Surveillance under Debate: Society, Science & Technology)* – **Visa Em Debate**, v. 2, n. 2, p. 60-66. 2014.

NGAN, A.; CONDUIT, R. A. double-blind, placebo-controlled investigation of the effects of *Passiflora incarnata* (passionflower) herbal tea on subjective sleep quality. **Phytotherapy Research**, v. 25, n. 8, p. 1153-1159, 2011.

NRIAGU, JO. A history of global metal pollution. **Science**, v. 272, p. 223-224, 1996.

NUTRITION FACT SHEET/NFPCSP. **Joint report of Food Planning and Nutrition Unit (FMPU) of the ministry of Food of Government of Bangladesh and Food and Agricultural Organization of the United Nation (FAO)**. September 14, 1–2. 2011 [National Food Policy Plan of Action and Country Investment Plan, Government of the People's Republic of Bangladesh.]

ORTEGA, G. G.; SCHMIDT, P. C. Stability studies on dried extracts of passion flower (*Passiflora incarnata* L.). **STP Pharma Pratiques**, v. 5, n. 5, p. 385-389, 1995.

PAOLIELLO, M. M. B.; CAPITANI, E. M. **Metais**: gerenciamento da toxicidade. Chumbo. Fausto Antonio de Azevedo, Alice A. da Matta Chasin. São Paulo: Editora Atheneu, 2003. Cap.12, p. 353-398.

PASALIX: *Passiflora incarnata* L., *Crataegus rhipidophylla* Gand., *Salix alba* L [**bula de medicamento na Internet**]. Responsável técnico Regina Helena Vieira de Souza Marques CRF-SP 6.394. São Paulo: Marjan Indústria e Comércio Ltda; 2021 [citado 2021 Fev 08]. Disponível em: <http://abmanacional.com.br/arquivo/68d066313c52b3a38ffaf77d2be2eb17c2823718-instrucoes-aos-autores.pdf>, Acesso em 9 fev. 2021.

PEREIRA, S. M. T. **O uso medicinal da passiflora incarnata L**. 2014. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Portugal, 2014.

PRAKALMAR: *Passiflora incarnata* L [**bula de medicamento na Internet**]. Responsável técnico Francielle Tatiana Mathias CRF/PR 24612. Curitiba, Paraná, Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.; 2021 [citado 2021 Fev 08]. Disponível em: <https://consultaremedios.com.br/prakalmar/bula> Acesso em: 22 set. 2019.

PEDROZO, M. F. M. **Metais:** gerenciamento da toxicidade. Cobre. Fausto Antonio de Azevedo, Alice A. da Matta Chasin. São Paulo: Editora Atheneu, 2003. Cap. 6, p. 143-185.

RAIS. **The Risk Information System**. 2007. Retrieved from http://rais.oml.govt/tox/rap_toxp.shtml Acesso em: 19 dez. 2020.

ROSE, M.; LEWIS, J.; LANGFORD, N. Arsenic in seaweed forms, concentration, and dietary exposure. **Food Chemical Toxicology**, v. 45, p. 1263-1267, 2007.

REHWALD, A.; MEIER, B.; STICHER, O. Qualitative and quantitative reversed-phase high performance liquid chromatography of flavonoids in *Passiflora incarnata* L. **Pharmaceutica Acta Helvetiae**, v. 69, n. 3, p. 153-158, 1994.

REVATHI, S. S. V.; Physiological and biochemical mechanisms of heavy metal tolerance. **International Journal of Environmental Sciences**, v. 3, n. 5, p. 1339-1354, 2013.

RIBEIRO, H. K. P.; SANTOSA, J. D. M.; SILVA, M. G.; MEDEIRO, F. D. A.; FERNADES, M. A. Transtornos de ansiedade como causa de afastamentos laborais. **Revista Brasileira de Saúde Ocupacional**. 2019. v. 44, n. 1, p. 1-8.

REYES, A. N.; FERMANN, I. L. Eficácia da terapia cognitivo-comportamental no transtorno de ansiedade generalizada. **Rev. bras.ter. cogn.**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 1, p. 49-54, jun. 2017.

ROCHA, L.; LUCIO, E. M. A.; FRANÇA, H. S.; SHARAPIN, N. *Mikaniaglomerata* Spreng: desenvolvimento de um produto fitoterápico. **Revista Brasileira farmacognosia**. v. 18, p. 744-747, 2008.

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 *Hymenaeamartiana* Hayne (Jatobá) Used by Mid-West Population of Brazil. **The scientific world journal**. v. 2019, Article ID 4806068 | <https://doi.org/10.1155/2019/4806068>

SAKUMA, A. M.; CAPITANI, E. M.; TIGLEA, P. **Metais:** gerenciamento da toxicidade. Fausto Antonio de Azevedo, Alice A. da Matta Chasin. São Paulo: Editora Atheneu, 2003. Cap.8, p.203-238.

SARMA, H.; DEKA, S.; DEKA, H.; SAIKIA, R. R. Accumulation of Heavy Metals in Selected Medicinal Plants, Reviews of Environmental Contamination and Toxicology 214, DOI 10.1007/978-1-4614-0668-6_4, © Springer Science+Business Media, LLC 2011

SILVA, C. S. **Metais:** gerenciamento da toxicidade. Cromo. Fausto Antonio de Azevedo, Alice A. da Matta Chasin. São Paulo: Editora Atheneu, 2003. Cap.2, p. 35-65.

SOUZA, C. M. P.; BRANDÃO, D. O.; SILVA, M. S. P.; PALMEIRA, A. C.; SIMÕES, M. O. S.; MEDEIROS, A. C. D. Utilização de plantas medicinais com atividade antimicrobiana por usuários do serviço público de saúde em Campina Grande - Paraíba. **Rev. bras. plantas med.** [online] v. 15, n. 2, p. 188-193, 2013.

SPENCER, K. C.; SEIGLER, D. S. Gynocardin from passiflora. **Planta medical**, v. 50, n. 4, p. 356-357, 1984.

SUN, H.; BROCATO, J.; COSTA, M. Oral Chromium Exposure and Toxicity Current. **Environmental Health Reports**, v. 2, p. 295-303, 2015.

SUNGUR, S.; KILBOZ, Y.; ATAN, M. Determination of Chromium Species in Various Medicinal Plants Consumed in Hatay Region in Turkey. **Journal International Journal of Food Properties**, v. 16, n. 8. p. 1711-1716, 2013.

TANGAHU, B. V.; ABDULLAH, S. R. S.; BASRI, H.; IDRIS, M.; ANUAR, N.; MUKHLISIN, M. A Review on Heavy Metals (As, Pb, and Hg) Uptake by Plants through Phytoremediation. **International Journal of Chemical Engineering**. p. 30-31, 2011.

TOXICOLOGICAL PROFILE FOR COBALT. U.S. Department of health and human services. Public health service. **Agency for Toxic Substances and Disease Registry**. 2004.

TSCHINKEL, P. F. S.; MELO, E. S. P.; PEREIRA, H. S.; SILVA, K. R. N.; ARAKAKI, D. G.; LIMA, N. V.; FERNANDES, M. R.; LEITE, L. C. S.; MELO, E. S. P.; MELNIKOV, P.; ESPINDOLA, P. R.; SOUZA, I. D. de. et al., The Hazardous Level of Heavy Metals in Different Medicinal Plants and Their Decoctions in Water: A Public Health Problem in Brazil. **BioMed Research International**. Volume 2020 |Article ID 1465051 | <https://doi.org/10.1155/2020/1465051>

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. EPA. Human Health **Related Guidance**, OSWER, 9355 (p. 4–24). Washington, DC: United States Environmental Protection Agency, 2002.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. US-EPA. Supplementary guidance for conducting health risk assessment of chemical mixtures. **Risk Assessment Forum Technical Panel** [EPA/630/R-00/002]. Washington, DC: United States Environmental Protection Agency, 2000.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (U.S. EPA). **Risk Assessment, Management and Communication of Drinking Water Contamination**. EPA/625/4–89/024, Washington, D.C. 1990.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (U.S. EPA). **Framework for Ecological Risk Assessment**. EPA 1630/R–92/001, Washington, D.C. 1992a.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (U.S. EPA). **Dermal Exposure Assessment: Principles and Applications**. EPA 600/8–91/011B, Washington, D.C. 1992b.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. (U.S. EPA). **Guidelines for Carcinogen Risk Assessment**. Federal Register, September 24, 1986.
US ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY/USEPA. **Regional Screening Level (RSL) Subchronic Toxicity Supporting Table November**. 2019. Available online:

<https://www.epa.gov/risk/regional-screening-levels-rsls-generic-tables> (accessed 20 August 2020)

US ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY/USEPA. **Proposed Oral Reference Dose (RfD) For Barium And Compounds** (Final Report, 2004).

UNITED STATES PHARMACOPEIAL/USP. **Official from December 1**, 2017. Copyright (c) 2017 The United States Pharmacopeial Convention. All rights reserved. 2017. Disponível em: <https://www.usp.org/chemical-medicines/elemental-impurities-updates> Acesso em: 13 nov. 2020.

YOTOKO, K. S. C.; DORNELAS, M. C.; TOGNI, P. D.; FONSECA, T. C.; SALZANO, F. M.; BONATTO, S. L.; FREITAS, L. B. Does variation in genome sizes reflect adaptive or neutral processes? New clues from *Passiflora*. **PloS one**, v. 6, n. 3, p. 1-8, 2011.

YUAN, X.; CHAPMAN, R. L.; YANG, Z. W.; ZHANG, G. Speciation analysis of arsenic in traditional Chinese medicines by hydride generation–atomic fluorescence spectrometry. **Analytical Science**, v. 19, n. 6, p. 897-902, 2003.

YUAN, X.; KOH, H. L.; CHUI, W. K. The analysis of heavy metals in Chinese herbal medicine by flow injection–mercury hydride system and graphite furnace atomic absorption spectrometry. **Phytochem Analytica**, v. 20, n. 4, p. 293-297, 2009.

WOHLMUTH, H.; PENMAN, K. G.; PEARSON, T.; LEHMANN, R. P. Pharmacognosy and chemotypes of passion flower (*passiflora incarnata* L.). **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 33, n. 6, p. 1015-1018, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION/WHO/FAO. Expert consultation joint report. **Diet nutrition and the prevention of chronic diseases** (Series. No. 916 (TRS-916)). Geneva: World Health Organization, 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION GENEVA 2003, WHO **guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for medicinal plants**. http://www.cpqba.unicamp.br/plmed/docs/WHO_GACP.pdf , Acessado em 15/09/2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION [WHO]. Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants. In: **Forty-First Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives**, WHO, Geneva, Switzerland. (WHO Technical Series, 837), 1993.

ZERAIK, M. L.; PEREIRA, C. A. M.; ZUIN, V. G.; YARIWAKE, J. H.. Maracujá: um alimento funcional?. **Rev. bras. farmacogn.** [online], v. 20, n. 3, p. 459-471, 2010. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-695X2010000300026&script=sci_abstract&tlng=pt Acesso em: 22 nov. 2020.

ZHITKOVICH, A. Chromium in drinking water: sources, metabolism, and cancer risks. **Chemical Research Toxicology**, v. 24, p. 1617-1629, 2011.