

ESTUDO DAS PLANTAS DA RENAME NO ÂMBITO DA TOXICOLOGIA CLÍNICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

STUDY OF RENAME'S PLANTS IN THE FIELD OF CLINICAL TOXICOLOGY: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

Maria Júlia Pereira Reis 1
Maria Erivanda Meireles 2
Ticiano Gomes do Nascimento 3
Valter Alvino 4
José Rui Machado Reys 5
Maria Aline Barros Fidelis de Moura 6

Farmacêutica. Mestranda do PPGCF-Ufal. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5185705370337910>. ORCID: 0000-0001-5510-1640..
E-mail: maria.reis@esenfar.ufal.br

Farmacêutica SESAU -AL. Mestra em Ciências Farmacêuticas –
PPGCF – Ufal. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4166064971827120>. ORCID: 0000-
0001-7902-7369. E-mail: erivandameireles@hotmail.com

Farmacêutico. Professor Associado IV da Universidade Federal
de Alagoas - Ufal. Doutor e Pós-Doutor em Produtos Naturais e Sintéticos
Bioativos. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6296388037177344>. ORCID: 0000-0002-
3856-8764. E-mail: ticianogn@yahoo.com.br

Farmacêutico. Professor Adjunto da Ufal. Doutor em Química e
Biotecnologia. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6288213544423787>. ORCID: 0000-
0001-7132-3622. E-mail: valteralvinos@hotmail.com

Farmacêutico. Professor Associado da Ufal. Doutor em Química e
Biotecnologia. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5637387651693816>. ORCID: 0000-
0001-6219-1517. E-mail: trapima@gmail.com

Farmacêutica. Professora Associada III da Ufal. Doutora em Química e
Biotecnologia. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8554388756291432>. ORCID: 0000-
0002-8068-8946. E-mail: alinefidelis@gmail.com ou aline.fidelis@icf.ufal.br

Resumo: Um movimento importante para a consolidação da fitoterapia no Brasil foi a inclusão de doze plantas e seus respectivos fitoterápicos na RENAME. Sabendo da relevância do conhecimento popular e sua interface com o conhecimento científico para o registro de fitoterápicos pela ANVISA, o presente trabalho buscou compilar dados no âmbito da Toxicologia Pré-clínica e Clínica para as plantas elencadas na RENAME, visando avaliar a segurança para seus usos e estimular mais pesquisas científicas. Foi realizada uma revisão sistemática, utilizando os descritores: nome da planta + toxicidade ou estudos toxicológicos ou análises toxicológicas, nas línguas portuguesa e inglesa, nos principais bancos de dados, com período 2008 a 2018. Encontraram-se 383 artigos totais e após critérios de exclusão, 47 artigos foram utilizados neste trabalho. Conclui-se pela necessidade de realização de mais estudos toxicológicos para as plantas da RENAME, especialmente clínicos, sendo constatado que, dos resultados pré-clínicos, há alguns aspectos toxicológicos.

Palavras-chave: Plantas Medicinais. Fitoterapia. Toxicologia. Medicamentos Essenciais.

Abstract: An important movement for the consolidation of phytotherapy in Brazil was the inclusion of twelve plants in RENAME. Knowing the relevance of popular knowledge and its interface with scientific knowledge for the registration of herbal medicines by ANVISA, the present work sought to compile data in the scope of Pre-clinical and Clinical Toxicology for the plants, aiming to evaluate the safety for their uses and stimulate more scientific research. A systematic review was carried out, using the descriptors: plant name + toxicity or toxicological studies or toxicological analysis, in Portuguese and English, in the main databases, with period 2008 to 2018. Total 383 articles were found and after criteria of exclusion, 47 articles were used in this work. It is concluded that there is a need to carry out more toxicological studies for RENAME's plants, especially clinical ones, being verified that, from the pre-clinical results, there are some toxicological aspects.

Keywords: Medicinal Plants. Phytotherapy. Toxicology. Essential Drugs.

Introdução

Ao longo dos tempos, o homem desenvolveu a habilidade de selecionar plantas e as utilizar, tanto para fins nutritivos, quanto para o alívio de doenças e males. Para utilizarem as plantas como medicamentos, os Homens antigos usavam de suas próprias experiências e da observação do uso das plantas pelos animais (OLIVEIRA, SIMÕES, & SASSI, 2006).

A Etnofarmacologia é uma disciplina devotada ao estudo do complexo conjunto de relações de plantas e animais com sociedades humanas, presentes ou passadas (Elisabetsky, 2003). Porém, o uso das plantas através da medicina popular não é suficiente para que ocorra a validação destas como seguras e eficazes, neste sentido, os estudos farmacodinâmicos e toxicológicos são necessários para que ocorra a pesquisa entre dose/ risco/ benefício do seu uso (ALMEIDA, et al., 2009).

São considerados medicamentos fitoterápicos os obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais cuja segurança e eficácia sejam baseadas em evidências clínicas e que sejam caracterizados pela constância de sua qualidade (ANVISA, 2014).

Ainda, segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, fitoterápico é um produto obtido de matéria-prima ativa vegetal, exceto substâncias isoladas, com finalidade profilática, curativa ou paliativa, incluindo medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico, podendo ser simples, quando o ativo é proveniente de uma única espécie vegetal medicinal, ou composto, quando o ativo é proveniente de mais de uma espécie vegetal.

Para estudo e validação dos fitomedicamentos, utilizando de métodos de análise toxicológica, mundialmente, os protocolos realizados e aceitos na comunidade científica são da *Organization for Economic Cooperation and Development (OECD)*, da *Food and Drug Administration (FDA)* e do Ministério da Saúde do Japão (Brasil, 2013; TUROLLA & NASCIMENTO, 2006). Os testes toxicológicos devem ser executados segundo protocolos da regulamentação federal vigente, sendo no Brasil a regulamentação dos testes à responsabilidade da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Devido à essa variedade de órgãos regulamentadores, podem-se observar divergências entre o título do teste e seu tempo de execução, como por exemplo, teste toxicidade subaguda e teste de toxicidade subcrônica, possuem títulos diferentes, mas o tempo de execução é o mesmo (em média 20 dias) (FERNANDES, FÉLIX, & NOBRE, 2016).

O Brasil não é apenas rico em diversidade de recursos genéticos; é um país rico em culturas, em gentes diferentes que tiveram e têm que tirar a vida com a mão. Ao fazer isso, manejam seu meio ambiente, conhecendo-o em detalhes e no todo de suas conexões e inter-relações (Elisabetsky, 2003). A fitoterapia tem existido no Brasil devido às raízes profundas na cultura popular que a reconheceu junto à sua eficácia e legitimidade. Essa terapia é regulamentada pela Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 17, de 24 de fevereiro de 2000 que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos (Oliveira, Longhi, Andrade, Miguel, & Miguel, 2006).

Segundo Turolla & Nascimento, 2006, o Brasil possui uma grande biodiversidade, sendo mais de 10% das plantas catalogadas no mundo, de origem brasileira. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária, frente as pesquisas e ao uso empírico das plantas, vem instituindo regras para a regulamentação desses medicamentos, que dispõem sobre as Boas Práticas de Fabricação de Produtos Tradicionais Fitoterápicos (ANVISA, RESOLUÇÃO - RDC Nº 13, DE 14 DE MARÇO DE 2013, 2013) essas regras são voltadas para os procedimentos de fabricação dos fitoterápicos (OLIVEIRA; GONÇALVES, 2006; Turolla & Nascimento, 2006).

Em 2006, o Ministério da Saúde do governo brasileiro, criou o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF), sendo o mesmo implementado no ano de 2008, com o objetivo de garantir à população brasileira o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos, promovendo o uso sustentável da biodiversidade, o desenvolvimento da cadeia produtiva e da indústria nacional (Brasil, Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, 2006).

Com a finalidade de orientar pesquisas e estudos, em 2009 foi divulgada a Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse do SUS (RENISUS), contando com 71 plantas utilizadas empiricamente em vários estados do Brasil e que pudessem gerar produtos de interesse

econômico e medicinal (Brasil, 2009). Das 71 plantas inseridas na RENISUS, 12 foram liberadas e publicadas na RENAME (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais) para uso no âmbito do SUS a partir de 2012 (Brasil, 2012) e também como espécies medicinais prioritárias para investimentos.

As plantas medicinais podem ou não apresentar efeitos tóxicos e muitas plantas, até hoje, são utilizadas de forma empírica. (Fernandes, Félix, & Nobre, 2016). Sendo necessário o levantamento bibliográfico em literatura científica, associado aos estudos etnobotânicos (os quais tratam da observação do uso popular de plantas nas diferentes culturas) e/ ou quimiota-xonômicos (envolvendo o aspecto morfológico para revelar a presença de determinados grupos químicos que possuam atividade farmacológica), bem como registros de toxicidade no emprego do vegetal avaliado (OLIVEIRA, LONGHI, ANDRADE, MIGUEL, & MIGUEL, 2006).

Desde o momento da liberação de uso e publicação da RENAME, as 12 plantas ainda necessitam de mais estudos para comprovar sua real eficácia e efeitos tóxicos. Adicionalmente muitas plantas já apresentam comprovações benéficas de uso e sua aprovação pelos órgãos regulamentadores impulsiona uma nova opção para tratamentos de diversas enfermidades (Fernandes, Félix, & Nobre, 2016).

Para a utilização terapêutica dessas plantas, é preciso submetê-la para avaliação das características macroscópicas e morfoanatômicas, necessárias tanto para a identificação botânica do vegetal como para o controle de qualidade (OLIVEIRA, LONGHI, ANDRADE, MIGUEL, & MIGUEL, 2006).

A toxicidade de medicamentos preparados com plantas pode parecer trivial, quando comparada com os tratamentos convencionais, entretanto é um problema sério de saúde pública. (Balbino & Dias, 2010). Segundo Fernandes *et. al.* (2016) os testes toxicológicos são de extrema necessidade para consolidação do uso das plantas medicinais.

Neste contexto, observou-se a necessidade de realização de revisão dos testes toxicológicos das doze plantas que foram selecionadas, na tentativa de demonstrar que mesmo com a sua liberação para uso, essas plantas possuem poucos estudos toxicológicos, a fim de assegurar a ausência dos efeitos colaterais significativos ou mesmo a segurança do benefício superior a possíveis riscos em decorrência do uso. Dessa forma, impulsar e estimular mais pesquisas na área, auxiliando um impacto social, econômico e funcional deste mercado e terapêutica.

Metodologia

A pesquisa foi realizada com o objetivo de responder à pergunta “Qual o estado da arte da pesquisa científica no âmbito da Toxicologia Pré-clínica e Clínica para as plantas elencadas na RENAME?” Para isso, foi realizada uma busca dos artigos científicos que contivessem informações dessas plantas medicinais, com as palavras-chave: nome da planta + toxicidade ou estudos toxicológicos ou análises toxicológicas, nas línguas português e inglês, nos principais bancos de dados: Portal Regional da BVS, Scielo, PubMed, MEDLINE, Scencedirect e Periódicos Capes.

Tendo sido usadas as publicações mais recentes, publicadas durante uma faixa de tempo entre 2008 e 2018. Os descritores foram: Alcachofra (*Cynara scolymus* L.); Aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi); Babosa (*Aloe vera* (L.) Burm. F.); Plantago (*Plantago ovata* Forssk.); Garra-do-diabo (*Harpagophytum procumbens*); Hortelã pimenta (*Mentha x piperita* L.); isoflavona-de-soja (*Glycine max* (L.) Merr.); Espinheira-santa (*Maytenus officinalis* Mabb.); Guaco (*Mikania glomerata* Spreng.); Cáscara-sagrada (*Rhamnus purshiana* DC.); Unha-de-gato (*Uncaria tomentosa* (WILLD. EX ROEM. & SCHULT.)) e Salgueiro (*Salix alba* L.) AND toxicidade ou estudos toxicológicos ou análises toxicológicas, nas línguas português e inglês.

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados entre 2008 e 2018 e redigidos em inglês, espanhol, francês, coreano ou português, e que fossem de acesso aberto. Os seguintes critérios foram utilizados para exclusão: ano de publicação fora do intervalo considerado; título do artigo fora de contexto; resumo fora de contexto; aqueles que não atenderam aos demais critérios de inclusão ou artigos restritos de acesso pago; e artigos contendo apenas informações fitoquímicas das plantas ou que não contivesse nenhuma informação sobre toxicidade.

Resultados e discussão

Correa et. al. (2010) consideram que as revisões bibliográficas são importantes instrumentos não só para dar embasamento teórico e metodológico, mas também para apontar as áreas de conhecimento que ainda não foram exploradas por outros pesquisadores, facilitando assim a seleção de estudos futuros.

Apesar do presente estudo se restringir às 12 espécies listadas na RENAME, os resultados observados podem ser generalizados. Diversas plantas medicinais já contam com muitos estudos abordando, tanto as propriedades farmacológicas, quanto os efeitos tóxicos. Não obstante, mesmo as plantas mais estudadas, podem apresentar ainda carência de investigações em aspectos específicos. (Bochner, Fizon, Assis & Avelar, 2012).

Durante a realização do trabalho, foi visto que, nos últimos dez anos, poucos foram os estudos de toxicidade clínica realizados para as plantas da RENAME. Algumas plantas obtiveram maiores achados incluindo informações de toxicidade aguda, subaguda ou subcrônica e até mesmo reprodutiva, como a Alcachofra (*Cynara scolymus L.*), Aroeira (*Schinus terebinthifolius Raddi*) e a Babosa (*Aloe vera (L.) Burm. F.*), a ocorrência dessas maiores informações se deve, também, pela importância gastronômica e a crescente na pesquisa e elaboração de novos cosméticos.

Quadro 1 Principais Informações Clínicas Toxicológicas da *Cynara scolymus L.* (Alcachofra) e seus efeitos comprovados, entre os anos 2008-2018.

ESTUDOS TOXICOLÓGICOS	RESULTADOS	REFERÊNCIA
TOXICIDADE AGUDA	Foram documentados alguns casos de dermatite de contato o qual acontece ser comum em integrantes da família das Compostas. Neste sentido as lactonas sesquiterpênicas, em especial a cinaropicrina, seriam as moléculas responsáveis.	(CECHINEL-ZANCHETT, 2017)
DL50	A DL50 do extrato total de alcachofra administrado por via intraperitoneal em ratos foi avaliada em mais de 1g/kg, enquanto para o extrato purificado foi de 265mg/kg.	(ALONSO, 1998)
TOXICIDADE SUBAGUDA OU SUBCRÔNICA	Estudo realizado em ratos Wistar machos e fêmeas, com administração única de extrato seco de <i>C. scolymus</i> de 1g/kg, 2g/kg e 4g/kg. Resultado: Aumento do peso relativo e da celularidade do baço e dos rins, diminuição na celularidade do timo e no DTH, naqueles ratos submetidos ao tratamento com maior dose de extrato da planta.	(Mattos, 2014)

TOXICIDADE REPRODUTIVA	Estudo realizado em ratos Wistar fêmeas, com administração única de extrato seco de <i>C. scolymus</i> de 4g/kg. Resultados: diminuição no ganho de peso uterino e fetal, menor comprimento fetal e queda no número de fetos vivos por ninhada (Toxicidade Fetal).	(Mattos, 2014)
EFEITOS COMPROVADOS	Efeito protetor do extrato hidroetanólico de alcachofra em ratos que receberam chumbo acrescido na dieta 500 mg/kg por seis semanas. Resultados: levou à diminuição significativa de chumbo sérico, triglicerídeos, lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e fosfatase alcalina (quelante) (HEIDARIAN E RAFIEIAN-KOPAEI, 2013)	
	Ratos com Diabetes tipo 1 induzida por streptozotocina via intraperitoneal, com tratamento por 3 semanas após a indução, em doses de 0,2 g/kg e 1 g/kg, via suplementação oral, com extrato aquoso das folhas da alcachofra. Resultados: apresentou potencial antioxidante (MAGIELSE E COLS, 2014).	

Fonte: Autores, 2021.

Quadro 2 Principais Informações Clínicas Toxicológicas da *Schinus terebinthifolius* Raddi (Aroeira), entre os anos 2008-2018.

ESTUDOS TOXICOLÓGICOS	RESULTADOS	REFERÊNCIA
TOXICIDADE AGUDA	Estudo realizado com Camundongos albinos Swiss, machos. Resultados: A presença de alquilfenóis em preparações à base de aroeira pode causar reações alérgicas na pele e mucosas, o que parece indicar que o uso desses produtos requer cautela.	(LORENZI E MATTOS, 2008)
DL50	A DL50, calculada após administração oral e intraperitoneal a camundongos, foi estimada em 5,0g/Kg e 3,5g/Kg, respectivamente.	(PIRES ET AL., 2004)
TOXICIDADE SUBAGUDA OU SUBCRÔNICA	Administração oral de extratos secos de casca durante 45 dias, em ratos Wistar, de ambos os sexos. Resultados: ausência de toxicidade aguda e subaguda dos extratos vegetais corrobora sua segurança.	(CARVALHO, MELO, ARAÇÃO, RAFFIN, & MOURA, 2013)

TOXICIDADE REPRODUTIVA	Foram realizados testes de toxicidade aguda nas doses de 0,625 a 5,0 g/kg, de toxicidade subcrônica nas doses de 0,25; 0,625 e 1,5625 g/kg e de toxicidade reprodutiva em ratas prenhes Wister. Resultados: não produziu mortes ou sinais de toxicidade nos animais em doses de até 5,0 g/kg (Baixa Toxicidade – uso seguro).	(LIMA, 2009)
EFEITOS COMPROVADOS	Antioxidante e Antitumoral (BENDAOU ET AL., 2010); anti-pirético, tratamento de distúrbios uterinos e córneos (BOR-NHAUSEN, 2010).	

Fonte: Autores, 2021.

Quadro 3 Principais Informações Clínicas Toxicológicas da Aloe vera (L.) Burm. F.(Babosa), entre os anos 2008-2018.

ESTUDOS TOXICOLÓGICOS	RESULTADOS	REFERÊNCIA
TOXICIDADE AGUDA	Toxicidade Hepática Aguda	(YANG, 2010)
DL50	Em estudos parenterais, o LD50 foi > 200 mg / kg pc (ratos), > 50 mg / kg pc (ratos) e > 50 mg / kg pc (cães). Para administração intravenosa, os valores de DL50 foram > 80 mg / kg pc (ratos), > 15 mg / kg pc (ratos) e > 10 mg / kg pc (cães).	(PANEL, 2007)
TOXICIDADE SUBAGUDA OU SUBCRÔNICA	O extrato da folha de Aloe vera também mostra clara evidência carcinogênica em ratos.	GUO E MEI (2016)
TOXICIDADE REPRODUTIVA	Devido à presença de antraquinonas, não é recomendada sua utilização oral durante a gravidez, já que seu efeito estimulatório no intestino grosso pode provocar reflexos na musculatura uterina induzindo aborto.	(FREITAS, RODRIGUES, & GASPI, 2014)
EFEITOS COMPROVADOS	Ozsoy et al. (2009) identificaram a presença de diversos antioxidantes naturais, como, flavonóides, ácido ascórbico, β-caroteno e α-tocoferol, em extrato aquoso da folha da A. vera	

Fonte: Autores, 2021.

De forma divergente, algumas plantas obtiveram menores achados em pesquisa científica nessa última década. As plantas *Plantago* (*Plantago ovata* Forssk.), *Garra-do-diabo* (*Harpagophytum procumbens*) e *Hortelã pimenta* (*Mentha x piperita* L.), foram as que obtiveram menos achados em pesquisa recente, em especial sobre toxicidade aguda das mesmas. A maioria dos estudos datam de períodos inferiores ao ano de 2006, informação confirmada nas monografias dispostas na plataforma do Ministério da saúde e sites de periódicos, quando usadas as palavras-chave “Toxicidade aguda + epíteto específico da planta”.

Quadro 4 Principais Informações Clínico Toxicológicas da *Plantago ovata* Forssk. (Plantago), entre os anos 2008-2018.

ESTUDOS TOXICOLÓGICOS	RESULTADOS	REFERÊNCIA
TOXICIDADE AGUDA	Informação não descrita nas referências consultadas.	
DL50	A DL50 em ratos foi superior à dose mais elevada testada, correspondendo a 3.360 mg / kg.	(WIESNER, 2013)
TOXICIDADE SUBAGUDA OU SUBCRÔNICA	Informação não descrita nas referências consultadas.	
TOXICIDADE REPRODUTIVA	Informação não descrita nas referências consultadas.	
EFEITOS COMPROVADOS	Esta droga vegetal apresentou ação principalmente sobre a redução dos níveis de colesterol total e LDL em pacientes hipercolesterolêmicos, bem como efeito sobre o amolecimento das fezes e aumento da defecação diária em pacientes constipados (BRASIL, 2014).	

Fonte: Autores, 2021.

Quadro 5 Principais Informações Clínico Toxicológicas da *Harpagophytum procumbens* (Garra-do-diabo), entre os anos 2008-2018.

ESTUDOS TOXICOLÓGICOS	RESULTADOS	REFERÊNCIA
TOXICIDADE AGUDA	Há falta de evidências para a toxicidade.	
DL50	Maior que 13,5g/kg	(BRASIL, 2015)
TOXICIDADE SUBAGUDA OU SUBCRÔNICA	Há falta de evidências para a toxicidade.	
TOXICIDADE REPRODUTIVA	Dado não encontrado na literatura pesquisada.	
EFEITOS COMPROVADOS	Analgésico; antiinflamatório; espasmolítico; anti-reumático; colagogo; sedativo; anti-artrítico; cicatrizante; colerético; depurativo; febrífugo; hepatoprotetor; hipocolesterolêmico; colecistite; colelitíase; anticancerígena (ERVANARIUM, 2018).	

Fonte: Autores, 2021.

Quadro 6 Principais Informações Clínico Toxicológicas *Mentha x piperita* L. (Hortelã-pimenta), entre os anos 2008-2018.

ESTUDOS TOXICOLÓGICOS	RESULTADOS	REFERÊNCIA
TOXICIDADE AGUDA	Não foi evidenciado efeitos tóxicos relevantes nos três estudos encontrados.	(BRASIL, 2017)
DL50	Não foi determinado	
TOXICIDADE SUBAGUDA OU SUBCRÔNICA	Apenas um artigo completo foi encontrado relatando a toxicidade subcrônica para a <i>Mentha piperita</i> . Nesse estudo foi utilizado o óleo essencial nas doses de 100 e 2000 mg/ kg administrados em ratos por via oral (1 vez ao dia, por 30 dias). Resultados: Diminuição de glóbulos brancos e aumento de plaquetas.	
TOXICIDADE REPRODUTIVA	Os indicadores de intoxicação não apresentaram alterações significativas.	(BRASIL, 2017)
EFEITOS COMPROVADOS	Apresenta ação antiflatulenta e antiespasmódica (SAÚDE, 2013).	

Fonte: Autores, 2021.

A Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde submete à consulta pública monografias sobre plantas medicinais de interesse ao SUS. Essa plataforma tem como objetivo auxiliar na qualificação e consolidação do documento com o recebimento de contribuições do público interessado. Na plataforma constam as monografias de espécies vegetais constantes na Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (Renuis), sendo que, para interesse deste trabalho, apenas duas estão dispostas para consulta pública no site, são elas: *Mentha x piperita* e *Salix alba*.

Quadro 7 Principais Informações Clínico Toxicológicas da *Salix alba* L (Salgueiro branco), entre os anos 2008-2018.

ESTUDOS TOXICOLÓGICOS	RESULTADOS	REFERÊNCIA
TOXICIDADE AGUDA	Dado não encontrado na literatura pesquisada.	
DL50	LD50 de 28 ml / kg é descrito para um extrato hidro-alcoólico de casca de salgueiro.	(EMA, 2009)

TOXICIDADE SUBAGUDA OU SUBCRÔNICA	Estudo com ratas Wistar, o qual aborda toxicidade reprodutiva de um fitoterápico que além de <i>Salix alba</i> , contém extrato de <i>Passiflora incarnata</i> e <i>Crataegus oxycantha</i> , e é utilizado com a indicação de sedativo e hipnótico. Resultados: ausência de toxicidade reprodutiva do extrato de <i>Salix alba</i> , mesmo utilizando uma dose dez vezes maior que a utilizada terapeuticamente em humano (4 drágeas/dia – 400mg de <i>Salix alba</i>).	(BRASIL, 2015)
TOXICIDADE REPRODUTIVA	Dado não encontrado na literatura pesquisada.	
EFEITOS COMPROVADOS	Tratamento de dor lombar baixa aguda. (SAÚDE, 2013)	

Fonte: Autores, 2021.

A isoflavona-de-soja (*Glycine max* (L.) Merr.), embora muito utilizada e de importância farmacêutica, auxiliando nos sintomas do climatério não teve evidenciado efeitos tóxicos relevantes nos últimos estudos encontrados. Foi encontrado apenas estudos de toxicidade reprodutiva, com ênfase no seu uso durante períodos gestacionais, sendo percebido leve toxicidade e diminuição do peso dos fetos, evidenciando problemas de má formação estrutural. Os estudos de toxicidade reprodutiva masculina, em sua maioria, datam de períodos anteriores ao ano de 2008.

Quadro 8 Principais Informações Clínico Toxicológicas da Isoflavona-de-soja *Glycine max* (L.) Merr. (Soja), entre os anos 2008-2018.

ESTUDOS TOXICOLÓGICOS	RESULTADOS	REFERÊNCIA
TOXICIDADE AGUDA	Não foi evidenciado efeitos tóxicos relevantes nos três estudos encontrados.	
DL50	Não foi determinado	
TOXICIDADE SUBAGUDA OU SUBCRÔNICA	Não foi evidenciado efeitos tóxicos relevantes nos três estudos encontrados.	
TOXICIDADE REPRODUTIVA	Administração de uma formulação fitoterápica comercial contendo <i>Glycine max</i> (L.) Merr (Soyfemme®), em ratas Wistar (organogênese fetal). Resultados: Toxicidade leve e diminuição no ganho de massa dos fetos.	(BORTOLLINI, 2009)
EFEITOS COMPROVADOS	Auxilia no alívio dos sintomas do climatério (SAÚDE, 2013).	

Fonte: Autores, 2021.

As plantas Espinheira-santa (*Maytenus officinalis* Mabb.), Guaco (*Mikania glomerata* Spreng.), Cáscara-sagrada (*Rhamnus purshiana* DC.), Unha-de-gato (*Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.)) e Salgueiro (*Salix alba* L.) obtiveram estudos realizados nos últimos dez anos e apresentando dados negativos para toxicidade das mesmas ou, quando positivo, os testes haviam sido feitos com dose muito superiores às recomendadas ao homem (de 70kg), o que pode gerar uma maior atenção e debate enquanto sua forma de uso pela população.

Quadro 9 Principais Informações Clínico Toxicológicas da *Maytenus officinalis* Mabb. (Espinheira-santa), entre os anos 2008-2018.

ESTUDOS TOXICOLÓGICOS	RESULTADOS	REFERÊNCIA
TOXICIDADE AGUDA	Pode gerar reações de sensibilidade.	(ERVANARIUM, 2018)
DL50	Não informado	
TOXICIDADE SUBAGUDA OU SUBCRÔNICA	Somente na administração intra-peritoneal, observou-se alguns efeitos sobre o SNC, como um estado depressivo geral	(ERVANARIUM, 2018)
TOXICIDADE REPRODUTIVA	O extrato aquoso é abortifaciente em ratas grávidas.	(ERVANARIUM, 2018)
EFEITOS COMPROVADOS	Antidispéptico, antiácido e protetor da mucosa gástrica (JARDIM, 2016)	

Fonte: Autores, 2021.

Quadro 10 Principais Informações Clínico Toxicológicas do *Mikania glomerata* Spreng (Guaco), entre os anos 2008-2018.

ESTUDOS TOXICOLÓGICOS	RESULTADOS	REFERÊNCIA
TOXICIDADE AGUDA	O FDA lista esta planta em sua relação de plantas tóxicas. Recentes estudos de toxicidade com ratos (em 2003) confirmam que, mesmo em doses elevadas não tem quaisquer efeitos tóxicos ainda que possa causar efeitos colaterais indesejáveis com náuseas, vômitos e diarreia.	(ERVANARIUM, 2018)
DL50	Apresentou valor de DL50 de aproximadamente 3000 mg Kg ⁻¹)	(SANTANA, BRITO, SOUSA, & FREITAS, 2014)
TOXICIDADE SUBAGUDA OU SUBCRÔNICA	Os indicadores de intoxicação não apresentaram alterações significativas.	
TOXICIDADE REPRODUTIVA	A cumarina atua no metabolismo da vitamina K e interfere no processo de coagulação, sendo este necessário durante a gestação. Tal fato influencia diretamente o desempenho gestacional, aumentando o número de perdas fetais e diminuindo o crescimento	(SGUAREZI, 2017)

EFEITOS COMPROVADOS	Raul Coimbra escreveu o primeiro artigo validando o uso do guaco como droga expectorante de ervas em 1942. (ERVANARIUM, 2018); Na literatura consultada junto a bases de dados de patente, verificou-se que extratos preparados a partir da <i>M. glomerata</i> são geralmente empregados no tratamento de doenças respiratórias em humanos. (SANTANA, BRITO, SOUSA, & FREITAS, 2014)
---------------------	---

Fonte: Autores, 2021.

Quadro 11 Principais Informações Clínicas Toxicológicas da *Rhamnus purshiana* (Cáscara-sagrada), entre os anos 2008-2018.

ESTUDOS TOXICOLÓGICOS	RESULTADOS	REFERÊNCIA
TOXICIDADE AGUDA	<i>Rhamnus purshiana</i> pode promover diarreia grave.	(BRASIL, 2012)
	O paciente teve os achados bioquímicos alterados de forma significativa, com danos hepatocelulares evidentes. A resolução da icterícia ocorreu após cerca de 45 dias de interrupção do uso.	(CORTÉS MG, 2008)
	A utilização de um fitoterápico contendo <i>R. purshiana</i> , como indicado pelo fabricante (usar por 5 dias), levou à ocorrência de nefrite túbulo-intersticial unilateral aguda, diarreia, dor abdominal e hematúria. Os sintomas desapareceram após hemodiálise	(BRASIL, 2012)
DL50	Não informado	
TOXICIDADE SUBAGUDA OU SUBCRÔNICA	Os indicadores de intoxicação não apresentaram alterações significativas.	(BRASIL, 2012)
TOXICIDADE REPRODUTIVA	Antraquinonas podem ser excretadas no leite, levando à intoxicação da criança	(BRASIL, 2012)
EFEITOS COMPROVADOS	Constipação (RAD, 1883)	

Fonte: Autores, 2021.

Quadro 12 Principais Informações Clínicas Toxicológicas da *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) (Unha-de-gato), entre os anos 2008-2018.

ESTUDOS TOXICOLÓGICOS	RESULTADOS	REFERÊNCIA
TOXICIDADE AGUDA	Efeitos gastrointestinais: diarreia, flatulência.	(JARDIM, 2016)
DL50	DL50 do extrato seco foi calculada em aproximadamente 162 mg/kg em ratos.	(VALDEQUÍMICA, 2015)

TOXICIDADE SUBAGUDA OU SUBCRÔNICA	Tem sido reportada baixa toxicidade no fígado de ratos tratados com unha-de-gato por períodos subagudos, o que é refletido no aumento dos níveis de enzimas hepáticas como alanina transaminase (ALT) e aspartato transaminase (AST).	(IBRAHIM, AL-ASHBAN, & EL-SAMMANI, 2009)
	Suplementação de unha-de-gato na ração de tilápia-do-Nilo pelo período de dois meses. Resultados: sinais de hepatotoxicidade.	(DELGADO, 2015)
TOXICIDADE REPRODUTIVA	É contra-indicado o uso durante a gravidez, lactação e para crianças menores de três anos por falta de estudos adequados.	(VALDEQUÍMICA, 2015)
EFEITOS COMPROVADOS	Apresenta atividade anti-inflamatória, antirreumática, analgésica, sedativa e diurética (JARDIM, 2016)	

Fonte: Autores, 2021.

A determinação da DL50 de uma determinada substância permite-se saber a dose necessária para provocar morte em 50% de uma população. Com esses resultados permite-se ter cuidados com o produto/planta/fármaco para evitar efeitos indesejados (Oliveira; Gonçalves, 2006). A ANVISA não exige a determinação da DL50, mas no presente estudo foi focado também essa informação e das doze plantas pesquisadas, 7 apresentaram os valores de forma pré-clínica, embora alguns estudos estejam fora da faixa de tempo entre os anos de 2008 e 2018, estes ainda assim foram anexados.

Com esse dado é conhecido o potencial de letalidade e/ou toxicidade dessas plantas, um dado importante para a pesquisa clínica e farmacêutica para a formulação de medicações em doses terapêuticas (Fernandes, Félix & Nobre, 2016).

Na comparação entre a indicação popular empírica e os estudos já comprovados da utilização das plantas estudadas, foi observado que as plantas apresentaram comprovações benéficas de seu uso, aliando outras possibilidades de uso em outros sistemas e órgãos (Fernandes, Félix & Nobre, 2016), como por exemplo a planta *Rhamnus purshiana*, que pode promover diarreia grave., com indicação popular para constipação (1893) e usada no combate à gonorreia por tribos norte americanas (Quillayute) e com estudos apontando sua utilização como laxante. Após a ingestão do fármaco, os glicosídeos antraquinônicos são degradados no cólon, através das enzimas bacterianas, em antronas (metabólitos laxativos). As antronas atuam sobre a mucosa intestinal, aumentando o movimento peristáltico e facilitando a evacuação.

Sendo necessários os testes de toxicidade dos órgãos regulatórios para garantia de uso seguro e racional dessas plantas medicinais, como fitoterápico e, com a finalidade de sua comprovação de eficácia e segurança, o presente trabalho, ressalta a grande oportunidade de utilização destas “drogas vegetais” como uma prática alternativa e complementar, para situações em que os medicamentos alopáticos tradicionais são ineficazes ou de alto custo, e mesmo para as plantas atuarem como coadjuvantes em associações com os mesmo, auxiliando no desempenho do tratamento do paciente.

Considerações Finais

Tratar doenças, manter e recuperar a saúde do paciente são as principais funções do medicamento fitoterápico. Extraídos de plantas medicinais, são encontrados em diversas formas farmacêuticas. De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), para que os fitoterápicos possam ser comercializados, é necessário que haja o registo dos mesmos, comprovando sua eficácia e segurança, sendo necessário, dessa forma, a realização de inúmeros testes, dentre eles os de toxicidade. As plantas medicinais estudadas já contam com muitos estudos, abordando tanto as propriedades farmacológicas, quanto os efeitos tóxicos. Não obstante, mesmo as plantas mais estudadas, podem apresentar ainda carência de investigações em aspectos toxicológicos específicos, desta forma, com este trabalho foi possível considerar a necessidade de realização de mais estudos toxicológicos para as plantas da RENAME, especialmente os estudos clínicos, sendo constatado que, dos resultados pré-clínicos, há alguns achados de aspectos toxicológicos, tornando uma possível abertura para novos estudos de eficácia e segurança, auxiliando no controle de uso de medicamentos fitoterápicos de interesse do SUS.

Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer às agências de fomento: CNPq, CAPES, FAPEAL, FAPESP, ao Instituto Butantan, PROFINIT e PPGCF/Ufal e à Universidade Federal de Alagoas.

Referências

ALMEIDA, A. C.; SOBRINHO, E.; PINHO, L.; SOUZA, P.; MARTINS, E.; DUARTE, E.; COSTA, J. P. **Toxicidade aguda dos extratos hidroalcoólicos das folhas de alecrim-pimenta, aroeira e barbatimão e do farelo da casca de pequi administrados por via intraperitoneal**. Ciência Rural, Santa Maria, Online. 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cr/a/gKXwTbJKfHQ6GjrrQqMnzvm/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 09 ago. 2019.

ALONSO, J. R. **Tratado de fitomedicina – bases clínicas e farmacológicas**. Buenos Aires: Isis. 1998.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2013. **Resolução - RDC nº 13, de 14 de março de 2013**. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0013_14_03_2013.pdf. Acesso em 10 abr. 2018.

_____. – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2014. **Resolução de diretoria colegiada – rdc nº 26, de 13 de maio de 2014**. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026_13_05_2014.pdf. Acesso em 10 abr. 2018.

BALBINO, E. E. & DIAS, M. F. **Farmacovigilância: um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos**. Revista Brasileira de Farmacognosia. 20:992-1000. 2010.

BOCHNER, R.; FISZON, J.; ASSIS, M.; AVELAR, K. **Problemas associados ao uso de plantas medicinais comercializadas no Mercado de Madureira, município do Rio de Janeiro, Brasil**. Revista Brasileira de Plantas Medicinais. 14 (3). 2012.

BORTOLLINI, C. E. (2009). **Efeitos da Administração de Fitoterápico Contendo *Glycine Max* (L.) Merr Durante Período de Organogênese em Ratas Wistar**. Repositório Digital da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

BRASIL. (2006). **Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Brasil**. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/acoes-e-programas/programa-nacional-de-plantas-medicinais-e-fitoterapicos-ppnmpf/politica-e-programa-nacional-de-plantas-medicinais-e-fitoterapicos>. Acesso em: 08 fev. 2018.

BRASIL. (2009). **MS elabora Relação de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS**. Agência saúde. Brasil. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/sus/pdf/marco/ms_relacao_plantas_medicinais_sus_0603.pdf. Acesso em 10 abr. 2018.

BRASIL. (2012). **12 Fitoterápicos na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME)**. Portal Brasil Ministério da Saúde. Brasil. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/medicamentos_rename.pdf. Acesso em 10 abr. 2018.

BRASIL. (2012). **Monografia da espécie *Rhamnus purshiana* (Cáscara Sagrada)**. Portal Brasil Ministério da Saúde. Brasil. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/05/Monografia-Rhamnus.pdf>. Acesso em 10 abr. 2018.

BRASIL. (2012). **Portaria nº 533, de 28 de março de 2012**. Brasil. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt0533_28_03_2012.html Portal Brasil Ministério da Saúde. Brasil. Acesso em 08 de fevereiro de 2018.

BRASIL. (2014). **Monografia da espécie *Plantago ovata* FORSSK. (psyllium)**. Portal Brasil Ministério da Saúde. Brasil. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/30/II-snpmfap-plantago-ovata.pdf>. Acesso em 10 abri. 2018.

Brasil. (2015). **Monografia da espécie *Harpagophytum procumbens* DC. ex Meissn. (“garra-do-diabo”)**. Portal Brasil Ministério da Saúde. Brasil. Disponível em: http://www.farmacia.pe.gov.br/sites/farmacia.saude.pe.gov.br/files/memento_fitoterapico.pdf. Acesso em 08 fev. 2018.

BRASIL. (2015). **Monografia da espécie *Salix alba* (Salgueiro Branco)**. Portal Brasil Ministério da Saúde. Brasil. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/setembro/11/Monografia-Salix-alba.pdf>. Acesso em 08 de fev. 2018.

Brasil. (2016). **Resolução nº 510, de 07 de abril de 2016**. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2016/reso510.pdf> Portal Brasil Ministério da Saúde. Brasil. Acesso em 25 fev. 2018.

BRASIL. (2017). **Monografia da Espécie *Mentha x piperita* L. (Hortelã Pimenta)**. Portal Brasil Ministério da Saúde. Brasil. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/setembro/11/Monografia-Mentha-piperita.pdf>. Acesso em 25 de fevereiro de 2018.

CARVALHO, M.; MELO, A.; ARAÇÃO, C.; RAFFIN, F.; MOURA, T. ***Schinus terebinthifolius* Raddi: chemical composition, biological properties and toxicity**. Revista Brasileira de Plantas Medicinais, 15(1). 2013.

CECHINEL-ZANCHETT, C. C. **Estudos pré-clínicos e clínicos de espécies vegetais selecionadas de países pertencentes ao Mercosul e aspectos toxicológicos**. Infarma Ciências Farmacêuticas. doi:10.14450/2318-9312.v29.e4.a. pp284-301. 2017.

CORTÉS MG, B. Y. **Hepatotoxicidad secundaria a “productos naturales”: análisis de los casos notificados al Registro Español de Hepatotoxicidad**. Revista Espanhola de Enfermidad Digestiva.100(11):688-95. 2008.

DELGADO, D. L. (2015). **Suplementação de unha-de-gato (*Uncaria tomentosa*) em dietas para tilápias-do-Nilo e acará-bandeira (*Pterophyllum scalare*)**. Repositório Institucional UNESP.

ELISABETSKY, E. (2003). **Etnofarmacologia**. Ciência e Cultura, 55(3). Disponível em <http://cienciaecultura.bvs.br/pdf/cic/v55n3/a21v55n3.pdf>. Acesso em 14 abr. 2018

EMA, E. M. (2009). **Assessment Report On Salicis Cortex (Willow Bark) And Herbal Preparation(S) Thereof With Well-Established Use And Traditional Use**. European Medicines Agency.

ERVANARIUM. (2018). **Espinheira-santa**. Disponível em: <http://www.ervanarium.com.br/planta/29/espinheira-santa> Acesso: 08 fev. 2018.

FERNANDES, C.; FÉLIX, S.; NOBRE, M. **Toxicidade dos fitoterápicos de interesse do SUS: uma revisão**. Semina: Ciências Biológicas e da Saúde, 3(1), pp. 83-96. (2016). doi:10.5433/1679-0367.2016v37n1p83

FREITAS, V.; RODRIGUES, R.; GASPI, F. **Propriedades farmacológicas da Aloe vera (L.) Burm. f.** Revista Brasileira de Plantas Mediciniais. 16 (2) • Jun. 2014.

IBRAHIM, K.; AL-ASHBAN, R.; EL-SAMMANI, S. **A Study of the Toxicity of Cat's Claw Herbal Medicine**. Research Journal of Pharmacology , 52-57. 2009.

JARDIM, P. M. (2016). **Plantas Mediciniais E Fitoterápicos – Guia Rápido Para A Utilização De Algumas Espécies Vegetais (Vol. 2)**. Brasília, DF, Brasil: Universidade de Brasília.

LIMA, L. B. (2009). **Avaliação toxicológica pré-clínica do extrato seco de *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae)**. Repositório Institucional da UFPE. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/3267>. Acessado em: 09 fev. 2018.

Mattos, M. I. (2014). **Avaliação dos potenciais efeitos de toxicidade sub-aguda, teratogenicidade e imunotoxicidade da *Cynara scolymus* (alcachofra): estudo em ratos**. Biblioteca Digital USP. doi:10.11606/T.10.2014.tde-12122014-103538

OLIVEIRA, A. B.; LONGHI, J. G.; ANDRADE, C.; MIGUEL, O. G.; MIGUEL, M. D. (2006). **A Norma-tização Dos Fitoterápicos**. Blioteca Digital dos Periódicos.

OLIVEIRA, M.; SIMÕES, M.; SASSI, C. **Fitoterapia no Sistema de Saúde Pública (SUS) no Estado de São Paulo, Brasil**. Rev. Bras. Pl. Med., 8(2), 39-41. 2006. Acesso em 14 de abril de 2018. Disponível em: http://www.bioethicus.com.br/d_artigos/1182908606.pdf. Acesso em: 20 mai. 2018

PANEL, C. I. (2007). **Final report on the safety assessment of *Aloe andongensis* Extract, *Aloe andongensis* Leaf Juice, *Aloe arborescens* Leaf Extract, *Aloe arborescens* Leaf Juice, *Aloe arborescens* Leaf Protoplasts, *Aloe barbadensis* Flower Extract, *Aloe barbadensis* Leaf, *Aloe Barba***. PubMed, 1-50.

RAD, L. (1883). **Cascara Sagrada in Constipation**. British medical journal, 2(1176):68.

ROSA, C. d.; CÂMARA, S. G.; BÉRIA, J. U. (s.d.). **Representações e intenção de uso da fitoterapia na atenção básica à saúde**. Ciênc. saúde coletiva. 16 (1). Jan. 2011.

SANTANA, L.; BRITO, M.; SOUSA, G.; FREITAS, R. **Estudo das propriedades físico-químicas e avaliação da toxicidade aguda do extrato etanólico das folhas de *Mikania glomerata* Sprengel**. Revista Brasileira de Plantas Mediciniais, 16(3). 2014.

SAÚDE, M. D. (2013). **12 Fitoterápicos na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME)**. Homeopatia para Mulheres. Disponível em: <http://homeopatiaparamulheres.blogspot.com.br/2013/08/fito-e-rename.html>. Acesso em: 08 fev. 2018.

SAÚDE, M. D. (s.d.). **Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Portal Brasil Ministério da Saúde**. Brasil. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/acoes-e-programas/programa-nacional-de-plantas-medicinais-e-fitoterapicos-ppnmpf>. Acesso em: 08 de março de 2018.

SQUAREZI, J. G. **Fitoterápicos na Rede Pública de Saúde (SUS) no Brasil: Um estudo toxicológico de Mikania glomerata em fetos de ratas Wistar**. Revista Fitos Eletrônica, 10(4), 460-468. 2017.

TEIXEIRA, J.; BARBOSA, A.; GOMES, C.; EIRAS, N. (2012). **A Fitoterapia no Brasil: da Medicina Popular à regulamentação pelo Ministério da Saúde**. Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.

TUROLLA, M. & NASCIMENTO, E. **Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil**. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, 42(2), pp. 289-306. 2006.

VALDEQUÍMICA. (2015). **Ficha de informações de segurança de produtos químicos (FISPQ)**.

WIESNER, J. (2013). **Assessment report on Plantago ovata Forssk., seminis tegumentum**. European Medicines Agency.

YANG, H. e. (2010). **Aloe-induced toxic hepatitis**. Journal of Korean Medical Science, 5(3), pp. p.492-95.

FERREIRA, Aurélio B. de H. **Novo dicionário da língua portuguesa**. Rio de Janeiro: Nova Fronteira, s.d., 1499 p. (12ª. Impressão).

SAMUELSEN, A.B. **The traditional uses, chemical constituents and biological activities of Plantago major L. A review**. Journal of Ethnopharmacology 71 (2000) 1–21. 2. OMS. Plants in the South Pacific. Manila: WHO, 1998. 148-149p.

KAWA, L. (2018). **Meio Ambiente: Salix alba - Salgueiro-branco (Aspirina)**. Meio Ambiente. Disponível em: <http://professoralucianekawa.blogspot.com.br/2015/01/salix-alba-salgueiro-branco-aspirina.html> Acesso em 10 abr. 2018.

Recebido em 05 de novembro de 2020

Aceito em 25 de junho de 2021