



CADMIO, CHUMBO E MERCÚRIO EM MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS

LEONARDO LAFETÁ MACHADO

**MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**

ORIENTADORA: PROF. DRA ELOIISA DUTRA CALDAS

BRASÍLIA, NOVEMBRO 2001

RESUMO

Metodologias analíticas foram otimizadas para determinação de Hg, Pb e Cd em medicamentos fitoterápicos em forma de pó ou extrato seco, utilizando digestão via úmida com ácido nítrico em tubo de Nessler e quantificação por espectrofotometria de absorção atômica. Os limites de quantificação do método para Hg, Pb e Cd foram de 0,01 µg/g; 2,0 µg/g e 0,2 µg/g, respectivamente, com níveis de recuperação entre 80 e 110% e desvio padrão relativo de 1,3 a 9,3%.

Cento e trinta amostras dos medicamentos foram analisadas, sendo 15 amostras de Ginkgo biloba, 13 de espinheira santa, 14 de cáscara sagrada, 5 de clorella, 13 de berinjela, 15 de castanha da Índia, 13 de ginseng brasileiro, 17 de centella asiática, 13 de guaraná e 12 de alcachofra. Estes medicamentos representam os 10 mais comercializados no Plano Piloto do Distrito Federal nos anos 1998/1999. Mercúrio, cádmio e chumbo não foram detectados em nenhuma das amostras de alcachofra, berinjela e guaraná analisadas. Centella asiática, Ginkgo biloba e espinheira santa foram os medicamentos com maior incidência dos metais analisados. Níveis entre <0,01 e 0,087 µg/g de Hg foram encontrados nas amostras, com o ginkgo biloba apresentando os maiores valores. Os níveis de cádmio variaram entre < 0,20 e 0,74 µg/g, sendo a centella asiática o medicamento com maior frequência de amostras positivas para este metal (76,5%). Níveis altos de Pb (153, 156 e 1480 µg/g) foram encontrados em amostras de castanha da Índia, enquanto que o nível máximo deste metal encontrado nos outros medicamento foi de 22 µg/g.

A ingestão de metais tóxicos através do consumo de medicamentos fitoterápicos pode contribuir significativamente para a ingestão semanal tolerável provisória (PTWI), chegando a 442% da PTWI para chumbo em castanha da Índia. Com o aumento do consumo de medicamentos fitoterápicos pela população brasileira, os níveis de metais pesados tóxicos presentes devem ser estimados e os riscos da exposição para a saúde humana avaliados.

ABSTRACT

Analytical methods were optimized for the determination of Hg, Pb e Cd in herbal medicines in powder or dried extract form, using digestion with nitric acid in Nessler tubes and atomic absorption spectrophotometry. The method limit of quantifications were 0.01 µg/g, 2.0 µg/g and 0.2 µg/g for Hg, Pb and Cd, respectively, with recoveries between 80 and 110% and relative standard deviation from 3 to 9.3%.

One hundred and thirty samples of herbal medicines were analysed, being 15 samples of ginkgo biloba, 13 of espinheira santa, 14 of cáscara sagrada, 5 of chlorella, 13 of berinjela, 15 of castanha da índia, 13 of ginseng brasileiro, 17 of centella asiática, 13 of guaraná and 12 of alcachofra. These medicines represent the 10 most comercialized in the Pilot Plan of the Federal Disctric, Brazil, at the years of 1998/1999. Mercury, lead and cadmium were not detected in any sample of alcachofra, berinjela and guarana analysed. Centella asiática, ginkgo biloba and espinheira santa where the medicines with the highest incidence of the analysed metals. Levels from <0.01 and 0.087 µg/g of Hg were found in the samples, with ginkgo biloba having the highest levels. The levels of cadmium in all samples varied between < 0.20 and 0.74 µg/g, with centella asiática having the highest frequence of samples with levels > 0.2 µg/g (76.5%). High levels of Pb (153, 156 and 1480 µg/g) were found in three samples of castanha da Índia, while the highest lead level found in the other medicines was 22 µg/g.

The intake of toxic metals through the consumption of herbal medicines may contribute significantly to the Provisional Tolerable Weekly Intake (PTWI), up to 442 % of PTWI in the case of lead in castanha da Índia. With the increasing use of herbal medicines by the brazilian population, the levels of toxic heavy metals present need to be estimated and the risks from this exposure to human health evaluated

SUMÁRIO

| | Página |
|---|-----------|
| LISTA DE TABELA | i |
| LISTA DE FIGURAS | ii |
| INTRODUÇÃO | 1 |
| REVISÃO DA LITERATURA | 5 |
| I. LEGISLAÇÃO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS NO BRASIL..... | 6 |
| II. AÇÃO TERAPÊUTICA DOS MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS | 10 |
| 1. Alcachofra | 10 |
| 2. Berinjela | 13 |
| 3. Cáscara sagrada | 15 |
| 4. Castanha da Índia | 17 |
| 5. Centella asiática | 20 |
| 6. Clorella | 23 |
| 7. Espinheira santa | 26 |
| 8. Ginkgo biloba | 28 |
| 9. Ginseng | 31 |
| 10. Guaraná | 36 |
| III ABSORÇÃO E CONTAMINAÇÃO VEGETAL POR METAIS PESADOS | 39 |
| IV. METAIS PESADOS EM MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS..... | 44 |
| V. TOXICOLOGIA DOS METAIS PESADOS | 46 |
| 1. Cádmio | 49 |
| 2. Chumbo | 52 |
| 3. Mercúrio | 57 |
| VI. METODOLOGIA ANALÍTICA PARA OS METAIS | 60 |
| PARTE EXPERIMENTAL | 72 |
| I. MATERIAIS | 72 |
| 1. Medicamentos fitoterápicos | 72 |

| | |
|--|------------|
| 2. Reagentes e soluções | 74 |
| 3. Instrumentação | 76 |
| II. PROCEDIMENTO | 77 |
| 1. Otimização da metodologia analítica para mercúrio... | 77 |
| 2. Otimização da metodologia analítica para cádmio e chumbo..... | 79 |
| 3. Análise de mercúrio em medicamentos fitoterápicos | 77 |
| 4. Análise de cádmio e chumbo em medicamentos fitoterápicos..... | 80 |
| RESULTADOS E DISCUSSÃO | 81 |
| I. Otimização da metodologia de digestão para análise de mercúrio, cádmio e chumbo em medicamentos fitoterápicos | 81 |
| 1. Mercúrio | 81 |
| 2. Cádmio e chumbo | 84 |
| II. Níveis de mercúrio, cádmio e chumbo nas amostras | 90 |
| III. Avaliação da exposição a cádmio, chumbo e mercúrio através do consumo de medicamentos fitoterápicos..... | 101 |
| CONCLUSÃO | 107 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 109 |
| ANEXOS | 137 |
| Anexo I - carta-convite para participação das farmácias nas doações de amostras para o trabalho..... | 137 |
| Anexo II - tabela de dados dos fitoterápicos | 139 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|-------------------|--|-----|
| Tabela 1. | Metodologias analíticas para análise dos metais cádmio, chumbo e mercúrio em matrizes vegetais..... | 71 |
| Tabela 2. | Medicamentos fitoterápicos mais vendidos de Brasília..... | 73 |
| Tabela 3. | Otimização da metodologia de digestão para análise de mercúrio em medicamentos fitoterápicos..... | 82 |
| Tabela 4. | Otimização da metodologia de digestão para análise de cádmio e chumbo em medicamentos fitoterápicos..... | 87 |
| Tabela 5. | Resultados da validação das metodologias para análise de cádmio, mercúrio e chumbo em medicamentos fitoterápicos | 86 |
| Tabela 6. | Parâmetros das amostras obtidos através dos laudos técnicos fornecidos pelas farmácias..... | 91 |
| Tabela 7. | Presença de metais nos medicamentos fitoterápicos | 93 |
| Tabela 8. | Níveis de mercúrio, chumbo e cádmio nos medicamentos fitoterápicos | 94 |
| Tabela 9. | Posologia dos medicamentos fitoterápicos e níveis de metais encontrados | 101 |
| Tabela 10. | Medianas | 102 |
| Tabela 11. | % PTWI ¹ média e máxima da ingestão de metais através do consumo de medicamentos fitoterápicos..... | 104 |
| Tabela 12. | % PTWI ¹ das medianas | 104 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Alcachofra | 11 |
| Figura 2. Berinjela | 14 |
| Figura 3. Cáscara sagrada | 16 |
| Figura 4. Castanha da Índia | 18 |
| Figura 5. Centella asiática | 21 |
| Figura 6. Clorella | 23 |
| Figura 7. Espinheira santa | 27 |
| Figura 8. Ginkgo biloba | 29 |
| Figura 9. Ginseng brasileiro | 32 |
| Figura 10. Guaraná | 37 |
| Figura 11. Exposição e metabolismo de metais | 47 |
| Figura 12. Queimador de fluxo laminar | 65 |
| Figura 13. Processo de atomização | 66 |
| Figura 14. Espectrofotômetro de chama de feixe duplo | 67 |
| Figura 15. Diagrama esquemático de um gerador de hidretos | 69 |
| Figura 16. Níveis médios de mercúrio em medicamentos fitoterápicos | 98 |
| Figura 17. Níveis médios de chumbo em medicamentos fitoterápicos | 99 |
| Figura 18. Níveis médios de cádmio em medicamentos fitoterápicos | 99 |

INTRODUÇÃO

O uso das plantas pelo homem no tratamento de doenças é tão antigo quanto sua própria história. O aproveitamento dos princípios ativos existentes nos vegetais, ocorria de modo totalmente empírico ou intuitivo, baseado em descobertas por acaso.

Aproximadamente 4.000 anos a.C., o uso do ópio da papoula já era mencionado entre os “Sumarianos”. Em 1550 a.C., utilizava-se no Egito drogas de origem vegetal, como serragem de casca de pinheiros, frutos de zimbro, resinas de árvores, cominho selvagem, folhas de acácia e óleos vegetais para o tratamento de distúrbios ginecológicos. Médicos gregos faziam uso freqüente do conhecimento das medicinas chinesa e indiana. Altreya, por volta de 500 anos a.C., usou cerca de 700 espécies de ervas medicinais e Hipócrates descreveu em seus trabalhos cerca de 400 remédios à base de plantas (Cultivo, 1983; Dharma, 1987). Na Europa, os druidas e curandeiros da Idade Média mantinham segredo da formulação de poções curativas, feitas à base de plantas medicinais. Verdadeiras guerras foram travadas pelo domínio de especiarias entre a Europa e a Ásia. No Brasil, antes mesmo de seu descobrimento, os índios utilizavam plantas no tratamento de doenças, como corantes e para ajudar na prática da pesca (Junior, 1994).

A milenar prática herbalística oriental permanece ainda hoje fortemente arraigada em sua cultura moderna. No ocidente, porém, o uso de plantas como medicamento, até recentemente, era restrito a uma faixa específica da população. Este uso tem se expandido consideravelmente nos últimos anos, fenômeno que se deve principalmente ao alto custo dos remédios fabricados pela indústria farmacêutica, a dificuldade em se obter assistência médica e farmacêutica de qualidade e a própria confiança e aceitação da população nos produtos naturais (Corrêa, 1998). Por outro lado, a indústria farmacêutica há muito tem feito uso de princípios ativos isolados de plantas para produção de medicamentos alopáticos. Alguns exemplos deste uso incluem a digitalina, extraída da planta dedaleira, utilizada no tratamento de

insuficiência cardíaca, pois estimula notavelmente a força contrátil do miocárdio; a atropina, um alcalóide extraído da beladona, bastante utilizado em terapêutica, sobretudo como antiespasmódico e para provocar o aumento do diâmetro pupilar em doenças oculares; a quinina, um alcalóide extraído da casca da planta quina, que possui atividade antimalária; e a morfina, extraída da papoula, utilizada na medicina pela sua atividade analgésica, sedativa e depressora do SNC, principalmente porque é o medicamento mais eficaz contra dor (Cultivo, 1983).

As plantas com potencial terapêutico podem ser utilizadas em preparados tradicionais, como chás, sucos, xaropes, cataplasmas, tinturas e mais recentemente, em cápsulas e tabletes. Segundo Vickers et al. (1999) a terapia com os fitoterápicos é mais indicada para tratamento de condições crônicas e se diferencia da farmacoterapia convencional principalmente por utilizar o princípio da ação sinérgica e tamponadora entre as substâncias presentes na planta, bem como nos diferentes princípios utilizados na diagnose. O sinérgismo melhora a eficácia do medicamento e o efeito tampão reduz os potenciais efeitos adversos que podem advir da presença de substâncias tóxicas na planta. A prática herbalística chinesa oriental, baseia-se no conceito de Yin e Yang. Às ervas chinesas são atribuídas qualidades como “calmante” (Yin) ou “estimulante” (Yang) e usadas, freqüentemente em combinação, de acordo com as deficiências ou excessos que apresentam o paciente. Já a prática ocidental do uso das ervas enfatiza os seus efeitos nos sistemas corpóreos individuais, por exemplo, as ervas podem ser usadas por suas supostas propriedades anti-inflamatória, homeostática, expectorante, antiespasmódica ou imunoestimulante (Vickers et al., 1999).

Na China, o governo oferece apoio substancial aos medicamentos fitoterápicos, existindo hoje no país em torno de 1500 estabelecimentos que produzem mais de 5000 tipos desses medicamentos (Donavan, 1999). Pesquisas realizadas recentemente pela Herb Research Foundation indicam que um entre três americanos adultos utilizam medicamentos à base de ervas, o que significou um gasto estimado em 5,1 bilhões de dólares em 1998 (Woods, 1999). Porém, embora atualmente os fitoterápicos sejam utilizados por aproximadamente 80% da população mundial, os

críticos advertem que há riscos, pois em muitos produtos ainda existem poucas evidências de sua segurança e eficácia (Woods, 1999).

Em 1994, a “Dietary Supplement Health and Education Act”, impediu que a Food and Drug Administration (FDA) tratasse as ervas como aditivos para alimentos e colocou a seu cargo a função de provar o risco delas. Desta maneira, atualmente, os médicos são pressionados a relatar aparentes efeitos colaterais e interações erva-droga diretamente à FDA. Foi proposto também que fossem feitos estudos epidemiológicos com respeito à esses medicamentos (Donovan, 1999). Mais recentemente a Universidade de Ciências da Filadélfia estabeleceu um instituto de medicina alternativa e complementar destinado a pesquisar plantas com potencial terapêutico em relação aos aspectos de farmacognose, farmacológico, clínico farmacêutico, físico-químico, molecular e genético, a fim de tornar essa área da medicina segura e mais efetiva (James, 2000).

O uso seguro de medicamentos à base de plantas foi tema de discussão de um encontro organizado na Inglaterra pela National Poisons Unit, the Royal Botanic Gardens e o International Programme on Chemical Safety (Artherton, 1994). O encontro reconheceu que, apesar de muitos produtores entenderem a importância do controle de qualidade, essa compreensão se dá mais à nível de parâmetros botânicos que toxicológicos. O risco de exposição humana à metais pesados através da ingestão desses medicamentos foi considerado significativo. A presença de pesticidas, drogas sintéticas não declaradas, metais pesados e hormônios têm sido relatados em medicamentos à base de ervas (Donovan, 1999). Envenenamento por metal pesado veiculado por medicamentos fitoterápicos originários da Ásia, Índia, América-latina e Caribe tem sido relatado (Borins, 1987; Dunbabin, 1992; Markowitz, 1994; Zayas, 1996).

Os produtos fitoterápicos podem se apresentar nas formas farmacêuticas sólidas, abrangendo os pós, extratos secos, granulados, cápsulas, comprimidos, e comprimidos revestidos, como as drágeas. As formas semi-sólidas abrangem os extratos espessos, emulsões, e supositórios. As formas líquidas abrangem os sucos, extratos aquosos, alcoolatos, tinturas, extratos fluidos e elixires (Sonaglio et al, 1999).

A preparação de formas farmacêuticas derivadas de plantas medicinais envolve processos cuja complexidade e o número de operações envolvidas estão determinados pelo grau de transformação tecnológica requerido. Esta transformação pode ser mínima, como no caso dos pós e drogas rasuradas, isto é, vegetais que passaram por processo de fragmentação, destinadas a preparação de chás; ou bem maior, quando o objetivo é obter frações purificadas ou formas sólidas revestidas. Como exigência geral, no caso do produto acabado, é essencial que o conjunto de operações de transformação utilizadas assegure a conservação das propriedades químicas e farmacológicas originais, assim como a sua eficácia, segurança e a reprodutibilidade do efeito terapêutico (Sonaglio et al, 1999).

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

I. MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS NO BRASIL

1. Legislação

O primeiro ato normativo de expressão referente a plantas medicinais no Brasil neste século, foi a publicação da primeira edição da Farmacopéia Brasileira (Silva, 1929), elaborada por Rodolfo Albino, num prazo de doze anos e publicada em 1929 (Silva, 1929). Esta obra contemplou mais de duzentos e oitenta espécies botânicas nacionais e estrangeiras, refletindo as características da terapêutica da época, e oficializou a utilização das plantas medicinais como matéria-prima farmacêutica. No entanto, as monografias farmacopéicas não tratavam de aspectos de segurança de uso ou toxicidade, eficácia e qualidade do produto final.

Os Decretos No. 19.606 e 20.377 de 1931 estabeleceram, entre outros, que o comércio de plantas medicinais de aplicações terapêuticas era privativo de farmácias e ervanárias, e estabeleceu exigências quanto ao acondicionamento das plantas, as quais deveriam estar livres da presença de pó e de outros contaminantes (Bijos e Pillar, 1964).

Em 1967, o Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina e da Farmácia, através da Portaria No. 22 estabeleceu normas para o emprego de preparações fitoterápicas (Brasil, 1967). Seus onze artigos contemplam a definição de produto fitoterápico e obrigações de apresentação pelo fabricante de dados técnicos sobre a droga, a preparação fitoterápica, a fórmula, indicações terapêuticas, título e bula. Na ausência de monografia da espécie vegetal na farmacopéia, o produtor era obrigado a conduzir ensaios farmacológicos e clínicos.

Até meados da década de 90, os medicamentos fitoterápicos constantes na farmacopéia e outros códigos internacionalmente aceitos eram isentos de registro para comercialização. Assim, qualquer empresa poderia elaborar produtos oficinais e lançá-los no mercado sem se submeter a qualquer seleção e avaliação técnicas prévia. Essa possibilidade propiciou ao abuso desse expediente e ao lançamento de fitoterápicos que não constavam em farmacopéias e nem em outros códigos oficializados (Marques, 1992).

No período dos anos a 80 e 90, em função do aumento do consumo de plantas medicinais, decorrente do modismo naturalista existente à época (Teixeira,

1985), começam a surgir regulamentações complementares. A Portaria SNVS no.19 de 30.1.92 (Brasil, 1992b) que proibiu o uso do confrei (*Symphytum officinale* L.) em preparações para uso interno, e a Resolução no. 19 (Brasil, 1992 c) que suspendeu por tempo indeterminado a comercialização do camará (*Lantana* L. camara sp), tanto inativa como sob todas as formas farmacêuticas. O uso indiscriminado dessas plantas resultou em vários casos de óbitos em todo o Brasil, o que levou o Ministério da Saúde a formar comissões técnicas visando regulamentar o registro, produção e comercialização dos produtos fitoterápicos (Marques e Bário, 1991).

O Grupo de Estudos de Produtos Fitoterápicos (GEPFITO), propôs a normatização de registro de produtos fitoterápicos, contemplando aspectos quanto a definição de fitoterápicos, conceitos e termos técnicos próprios da área; o estabelecimento dos critérios de segurança e eficácia nos moldes farmacológicos adequados (toxicologia aguda e crônica, farmacologia pré-clínica e clínica); e a fixação de norma de qualidade, tanto para a matéria-prima e processamento assim como para o produto final (Brasil, 1995a). O Grupo estabeleceu também a elaboração do Formulário Nacional de Fitoterápicos (Brasil, 1995b), com monografias completas, as quais contêm avaliações toxicológicas, de eficácia com indicações precisas, doses recomendadas, restrições de uso, efeitos colaterais e contra-indicações. De posse desse documento oficial, qualquer empresa farmacêutica ou programa público poderia registrar seus produtos desde que mantendo inalteradas todas as especificações expressas na monografia. Na falta da monografia brasileira as farmacopéias Alemã, Americana, Britânica, Européia, Nórdica e Japonesa podem ser utilizadas (Brasil, 1995c),

Em 2000, a Resolução nº 17 (ANVISA, 2000) estabelece parâmetros de qualidade para os medicamentos fitoterápicos no processo de registro do produto, inclusive a análise de metais pesados, segundo os critérios farmacopéicos e ainda dá as seguintes definições:

Medicamento fitoterápico:

“medicamento farmacêutico obtido por processos tecnologicamente adequados, empregando-se exclusivamente matérias-primas vegetais, com finalidades profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico. É caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutividade e constância de sua qualidade. Não se considera medicamento fitoterápico aquele que,

na sua composição, inclua substâncias ativas isoladas, de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais.”

Medicamento fitoterápico novo:

“aquele cuja eficácia, segurança e qualidade, sejam comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro, podendo servir de referência para o registro de similares.”

Medicamento fitoterápico tradicional:

“aquele elaborado a partir de planta medicinal de uso alicerçado na tradição popular, sem evidências conhecidas ou informadas, de risco à saúde do usuário, cuja eficácia é validada através de levantamentos”.

Para o registro de medicamento fitoterápico novo é necessário a apresentação de estudos de pureza e integridade da matéria prima, relatórios descritivos de fabricação e controle de qualidade, estudos científicos de toxicologia pré-clínica e clínica que comprovem a eficácia terapêutica e a segurança do uso do medicamento, e informações de contra-indicações, efeitos colaterais e reações adversas. No caso de medicamento fitoterápico tradicional, o registro requer o atendimento dos mesmos itens concernentes aos medicamentos novos, excetuando-se os estudos toxicológicos e farmacológicos. Para isenção de registro, um medicamento fitoterápico deve ter sua formulação inscrita na Farmacopéia Brasileira ou códigos oficiais aceitos, e ser avaliado por relatório técnico que apresente, entre outras, informações referentes a toxicidade, indicações terapêuticas, produção e controle de qualidade.

A Resolução nº 58 de 21 de junho de 2000, considerando a necessidade de maior controle sanitário no comércio, distribuição, importação, produção e utilização de matéria-prima utilizada na produção de medicamentos, inclusive os fitoterápicos,

determina às farmácias de manipulação, indústrias farmoquímicas e farmacêuticas, importadoras, fracionadoras, embaladoras, reembaladoras, armazenadoras e distribuidoras de drogas e insumos farmacêuticos a comunicarem à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), das especificações dos insumos reprovados, baseados em resultados de ensaios analíticos insatisfatórios, realizados pela própria empresa ou terceiro contratado (ANVISA, 2000b).

II. A AÇÃO TERAPÊUTICA DOS FITOTERÁPICOS

1. Alcachofra (*Cynara scolymus* L.)

A alcachofra é uma espécie de cultivo doméstico, provavelmente proveniente das espécies selvagens *Cynara cardunculos* e *Cynara horrida*, próprias da flora mediterrânea. Seu nome popular provém da denominação árabe al-kharsuf, enquanto que a denominação genérica de cynara, procede do termo latino canina, o qual faz referência a semelhança dos espinhos que a envolvem com os dentes de um cachorro. O termo grego scolymus significa cardo ou espinho, em alusão a forma que se apresenta o ramo floral (Alonso, 1998). As primeiras descrições acerca das propriedades medicinais da alcachofra surgiram à partir de Nilzaud em 1578 e de Bauderon em 1672, e no início do século XVIII seu uso era preconizado em casos de icterícia e hidropsia, o acúmulo anormal de líquido seroso em tecidos ou em cavidades do corpo (Alonso, 1998).

A alcachofra é uma planta herbácea da família Asteraceae, possuindo caule esbranquiçado, grandes folhas verdes, lanceoladas, carnosas, pubescentes e com aspecto recortado, que podem atingir mais de 80 cm de comprimento e capítulos florais azul-violáceos e grandes (Figura 1). Ela é chamada também de alcachofra comum, alcachofra-de-comer e alcachofra- hortense (Corrêa, 1998).

É constituída por substâncias amargas, como a cinarina, um diéster proveniente dos ácidos caféico e quinino, e as lactonas cinaropicrina e grosheimina;

ácidos fenólicos que abrangem o caféico, clorogênico, neoclorogênico, orto dicafeilquínico e criptoclorogênico; ácidos alcoólicos alifáticos formados pelo cítrico, glicérico, fumárico, glicólico, hidroximetilacrílico, láctico, málico e succínico e também flavonóides; enzimas como a cinarase, oxidase, ascorbinase, catalase e peroxidase; pró-vitamina A; sais minerais como potássio e magnésio e óleos essenciais.



Figura 1: Alcachofra

Estudos iniciais conduzidos em animais de laboratório que receberam injeções intravenosas de extratos de folhas e raízes da alcachofra evidenciaram uma quadruplicação da atividade biliar (Chabrol et al., 1931; De Seze, 1934; Panizzi e Scarpatti, 1954). Um estudo randomizado duplo-cego, mais recente, demonstrou que pacientes com dispepsias hepatovesiculares que receberam extratos de alcachofra em cápsulas obtiveram um aumento de 94 a 127 % da secreção biliar (Kirchhoff et al., 1994). Esta ação é devida ao seu principal princípio aromático amargo, a cinarina. Adicionalmente, a cinarina abaixa a taxa de colesterol de maneira significativa através de estímulos metabólicos enzimáticos, sinergizados pelos álcoois ortodifenólicos, e ainda atua como hepatoprotetor (Schilcher et al., 1992).

A ação hipocolesterolemianta da alcachofra foi avaliada na Áustria em pacientes com taxas de colesterol e triglicerídeos elevados (Pristautz, 1975). Inicialmente se observa uma elevação momentânea do colesterol por ativação

hepática (descarga tissular) seguido de um decréscimo paulatino. Em um estudo recente realizado na Alemanha (Englisch, 2000) em 143 adultos com níveis de colesterol acima de 280 mg/dl, observou-se um decréscimo significativo do nível de colesterol nos pacientes após a administração de extrato seco de alcachofra. Conseqüentemente, a alcachofra pode ser utilizada também na prevenção da arterosclerose e de doenças coronárias.

A ação conjunta do sais de potássio, flavonóides, substâncias ácidas e inulina, conferem atividade diurética à alcachofra. Esse efeito é pouco significativo quando se administra estes componentes de forma separada (Rombi e Leconte, 1992). A administração oral ou parenteral de extratos das folhas e raízes da planta resulta em uma ação diurética azotúria, chegando a um aumento de 100% na produção de urina em casos de pacientes com edema, sem que a composição da urina sofra variações (Alonso, 1998). A ação diurética auxilia a eliminação de uréia e de substâncias tóxicas decorrentes do metabolismo celular, respondendo pela sua ação depurativa (Teske, 1997).

Um trabalho realizado em cultura de células hepáticas de ratos (Gebhardt, 1997), demonstrou o potencial antioxidante e hepatoprotetor dos extratos da alcachofra. Em um outro estudo, a cinarina, o ácido caféico, o ácido clorogênico e luteolina, constituintes do extrato de folhas da planta, mostraram uma atividade inibitória concentração-dependente sobre agentes oxidativos em leucócitos humanos (Perez-Garcia, 2000).

Levando em conta que muitas afecções de pele têm relação com alterações metabólicas hepáticas, os extratos de alcachofra podem ser de utilidade sobre todos os casos de eczemas, aftas e outras afecções dermatológicas. Por outro lado, os sais de magnésio fornecem um efeito laxante suave, o que facilita a ação digestiva (Alonso, 1998). O princípio amargo cinaropicrina, junto a outras lactonas sesquiterpênicas como a grosheimina, tem demonstrado, *in vitro*, atividades citotóxicas importantes frente à carcinomas de colo uterino e nasofaringe (Peris et al., 1995). A cinarina exerce o papel de aumentar a secreção gástrica e sua acidez estimulando o apetite e facilitando a digestão (Teske, 1997; Alonso, 1998).

Em razão da alcachofra ser um vegetal com baixo conteúdo calórico, rico em fibras, com baixo teor em óleos e um conteúdo de hidrocarbonetos em sua maioria formado por inulina, ela é indicada para diabetes, constipação e obesidade (Valnet, 1982). A inulina é um polissacarídeo que não gera glicose, sendo assim assimilável por diabéticos. Além disso, existem trabalhos acerca de seu efeito hipoglicêmico (Berdonces, 1989), provavelmente devido à enzima hidrossolúvel oxidase (Teske, 1997).

As preparações realizadas com infusões de folhas ou raiz de alcachofra, assim como as tinturas e pós secos não tem produzido documentação acerca de toxicidade tanto em animais como em homens. A administração de 320 mg/dia de extrato de alcachofra em cápsulas em humanos não produziu efeitos tóxicos nem indesejáveis (Kirchhoff, 1994).

A dosagem de administração do extrato seco é de 0,20 a 1,0 g por dia (Teske, 1997).

2. Berinjela (*Solanum melongena* L.)

A berinjela, originária da África e das Antilhas é uma planta da família das Solanáceas, a qual cresce espontaneamente no Brasil, já que se adapta bem ao clima quente, tropical, sendo pouco exigente em relação ao tipo de solo. Historicamente acredita-se que os padres carmelitas foram os primeiros a experimentá-la em seus conventos e, impressionados com seu sabor e propriedades, passaram a divulgar seu uso, tornando-se mundialmente famosa (Herbarium Saúde, 2001).

As propriedades medicinais da berinjela, uma planta ornamental e comestível, provêm basicamente do fruto, o qual contém, dentre outras substâncias, os ácidos caféico e clorogênico, a colina e a trigonelina (Figura 2). No epicárpio se encontram os antocianosídeos como a violamina, hidrolizável em glicose, a ramnose e o éster cumarínico do delphinidol. A berinjela é rica ainda em vitaminas A, B1, riboflavina

e ácido ascórbico, em niacina, em proteínas e em minerais como sódio, potássio, cálcio, fósforo e ferro (Garcia, 2000).

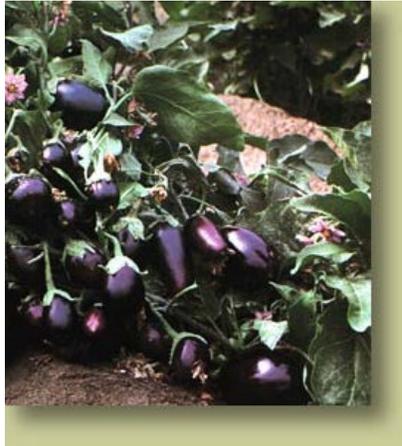


Figura 2: Berinjela

Os flavonóides extraídos da berinjela, administrados oralmente à doses de 1mg/100g de peso corpóreo por dia, mostrou ação hipolipidêmica em ratos alimentados com dieta normal ou rica com colesterol. Atividades da lipoproteína lipase mostraram siginificante aumento. Um aumento na concentração de ácidos biliares hepáticos e fecais e esteróides fecais foram também observados, indicando uma taxa alta de degradação do colesterol (Sudheesh, 1997).

Em um estudo realizado no Brasil (Jorge, 1998), coelhos alimentados com suco da berinjela (10ml/dia) tiveram os níveis de colesterol induzido, reduzidos significativamente. Esta redução pode ser explicada pela ligação de algum componente da berinjela com sais biliares essenciais na absorção intestinal do colesterol. A presença da niacina também pode influir na redução do colesterol plasmático (Jorge, 1998).

Um outro estudo foi conduzido no Brasil com objetivo de avaliar os efeitos da beringela no colesterol e triglicerídeos séricos de 38 voluntários hipercolesterolêmicos (Guimarães, 2000). Os resultados mostraram que a ingestão da planta reduziu os níveis sanguíneos de colesterol total e do LDL, porém esta diferença

não foi significativa quando comparada com o grupo controle, que recebeu orientações padrão para pacientes com dislipidemia, como atividades físicas e dieta regulada.

Uma antocianina chamada nasunina isolada da casca da berinjela mostrou um papel antioxidante contra a peroxidação lipídica (Noda, 1998). Outro trabalho mostra a atividade antioxidante dos flavonóides isolados da planta. A atividade da catalase foi aumentada significativamente nos tecidos de ratos alimentados com dieta normal ou rica em colesterol, administrando-se 1 mg de flavonóide da berinjela/100g de peso corpóreo por dia. A concentração da glutatona também teve valores elevados nos animais. Tanto a elevação da glutatona como o estímulo a atividade da catalase podem ser responsáveis pelo efeito antioxidante desses flavonóides (Sudheesh, 1999). A dosagem recomendada na administração do extrato de berinjela é de 300 mg, 2 a 4 vezes ao dia (Teske, 1997).

3. Cáscara Sagrada (*Rhamnus purshiana* D.C.)

Árvore originária da região central da Califórnia, nos Estados Unidos, o nome cáscara sagrada foi atribuído pela primeira vez pelos conquistadores espanhóis ao observar como os índios americanos daquela região aproveitavam a casca como tônico e laxante. Sua primeira descrição botânica foi realizada por Pursh em 1814 (daí purshiana) e já em 1878 era comercializada em farmácias de dispensários, sendo posteriormente exportada para Europa (Alonso, 1998).

Cáscara Sagrada é uma árvore pequena pertencente a família das Rhamnáceas que mede ao redor de 5 metros de altura podendo chegar até 12 metros. Suas folhas elípticas medem entre 5 e 15 cm de largura e se agrupam nos extremos dos ramos. A casca levemente rugosa é de cor cinza escuro ou pardo avermelhado (Figura 3). As flores, branco-esverdeadas, tem forma de sombrinha e aparecem na primavera. Produzem frutos negros, globulosos, de 7,5 mm de diâmetro (Alonso, 1998).

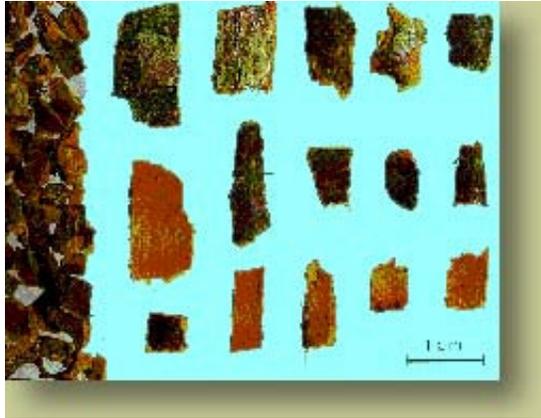


Figura 3: Cáscara sagrada

A parte da árvore utilizada para medicamentos é a casca dessecada do tronco. Não deve ser utilizada antes de um ano após recolhida, já que no estado fresco é tóxica. Em sua composição química encontramos os compostos antraquinônicos ou antracênicos, os quais se formam nas folhas e se armazenam na casca, incluindo o ácido crisofânico, emodol e emodina-antrona, os C-heterosídeos: cascarosídeos A e B (glicosídeos da aloína), cascarosídeos C e D (glicosídeos da crisaloína), os glucopiranosídeos de aloina, crisofanol e os O-heterosídeos derivados da emodina. Além desses compostos há também taninos, sais minerais, ramnotoxina (albuminóide), álcoois, ácidos graxos como o linoléico, mirístico e siríngico, resinas, graxas, amídoglucose e ácido málico (Alonso, 1998).

Os compostos antracênicos se classificam dentro do grupo de substâncias laxantes por contato. O efeito laxante terapêutico é devido aos heterosídeos antracênicos, especialmente os cascarosídeos, os quais são mais ativos que as aloínas. Estes compostos intervêm no fluxo intestinal de eletrólitos e água gerando uma maior permeabilidade da mucosa e um refluxo dessas substâncias para a luz intestinal. Depois de uma dose oral, os glicosídeos das antraquinonas são parcialmente absorvidos no intestino delgado. Os heterosídeos chegam inativos no intestino grosso, onde ocorre a hidrólise pelas bactérias intestinais liberando a aglicona e o açúcar, produzindo assim um efeito irritativo das terminações nervosas da parede

do intestino que promovem um aumento do peristaltismo e uma secreção de água à luz do intestino (Alonso, 1998).

Em altas doses, as antraquinonas agem como purgantes e irritativos do trato intestinal (Arteche, 1994). A irritabilidade, constipação paradoxal e nefrites devem ser somados à vômitos produzidos pela ramnotoxina contida na casca fresca e sua ação irritativa do trato intestinal a longo prazo. A Cáscara sagrada pode ser usada como parte de certos produtos laxantes como coadjuvante de tratamentos de emagrecimentos e seu uso isolado deve ficar facultado ao estrito controle médico (Alonso, 1998).

Em animais submetidos à um regime hiperlipídico, a administração de cáscara sagrada com extratos de raízes de cúrcuma (0,1-1% da dieta) provocou reduções na colesterolemia. A dose menor provocou uma redução de 20% do colesterol hepático, que não aumentou com as doses mais altas. Quando se administrou a referida associação na proporção de 1% da dieta, se observou uma diminuição na eliminação fecal de ácidos biliares (Beynen, 1987). O sumo da planta total tem sido empregado em oncologia, pois observou-se que o conteúdo em emodinas tem sido efetivo, *in vitro*, nos modelos de leucemia linfocítica e sarcomas de Walker em ratos (Rombi e Lecont, 1992). A dose recomendada para a administração da cáscara sagrada é de 0,6 a 1,0 g por dia (Teske, 1997).

4. Castanha da Índia (*Aesculus hippocastanum* L.)

A denominação botânica com que se conhece esta espécie teve uma origem incerta. Ao nome de *Aesculus* se designava antigamente à certos carvalhos que teriam semelhança com esta árvore. Por sua vez o agregado "da Índia" se referia à uma modalidade de diferenciação com a árvore da castanha comestível, *Castanea sativa*. Este agregado pode também ter surgido da crença que esta espécie era

originária da Índia, ainda que na realidade sua origem foi nas montanhas gregas de Epiro e Tesalia, lugar de onde posteriormente foram trasladadas a Istambul, na Turquia (Alonso, 1998) .

As primeiras menções da castanha da Índia apareceram em 1565 e anos mais tarde começou-se a cultivá-la em toda Europa e logo se estendeu pelo resto do mundo. No oriente foi utilizada muito tempo como alimento para bois e cavalos (Alonso, 1998). Ela é uma planta arbórea da família Hippocastanaceae, chegando a 35 m de altura. É composta de grandes folhas palmadas e dentadas, flores brancas e irregulares, dispostas em cachos terminais, e frutos grandes e redondos, cobertos de pequenos espinhos (Figura 4) (Corrêa, 1998).



Figura 4: Castanha da Índia

A composição química da casca é formada por heterosídeos cumarínicos, taninos, ácido esculitânico, aescina, alantoína, quercetina, quercitrina e esteróides. Nas sementes têm saponinas, responsáveis pelo valor acre e amargo, taninos catéquicos, D-catecol, pectina, leucoantocianina, potássio, óleo volátil, cálcio, fósforo e outros. Os princípios ativos mais importantes nas sementes são os derivados flavonóides, saponinas triterpênicas (escina, proescigenina, escigenina) e aminoácidos (adenina, adenosina, guanina, lisina e triptofano). As folhas contêm heterosídeos cumarínicos,

taninos, aminoácidos, ácidos graxos, esteróides e leucoantocianos. Utilizam-se as sementes, cascas e folhas, nesta ordem de importância, na preparação dos medicamentos (Alonso, 1998).

A castanha da Índia é usada na prevenção e tratamento de casos que apresentam insuficiência venosa crônica, varizes, edemas de origens distintas, hemorróidas e no tratamento coadjuvante de celulite (Alonso, 1998). As propriedades circulatórias da castanha da Índia foram corroboradas cientificamente pela primeira vez através das observações de Artault de Vevey com vários pacientes que possuíam varizes e hemorróidas, entre os anos 1896 e 1909. Sua principal ação é sobre o sistema venoso, aumentando a resistência e o tônus das veias. Suas propriedades se devem aos saponosídeos, hidroxycumarinas e derivados flavônicos, os quais atuam diminuindo a fragilidade e permeabilidade capilar. Atuam também como vasoconstritores periféricos, ativando a circulação sanguínea prevenindo acidentes vasculares, estase venosa, espasmos vasculares e trombo flebites (Teske, 1997).

A atividade anti-edematosa da escina é bastante duradoura, sendo sua atividade e espectro terapêutico superior a do flavonóide rutina. Esta atividade anti-edematosa, porém não impede a passagem de líquidos no sentido inverso, isto é, dos tecidos até os capilares venosos (Tshelche, 1982). Um estudo realizado com mais de 5000 pacientes com insuficiência venosa crônica, tratados com extrato padronizado de castanha da Índia tiveram todos os sintomas investigados - dores, cansaço, tensão e inchaço nas pernas, bem como comichões e tendência a edema - melhorados ou desaparecidos por completo (Greeske, 1996).

A atividade anti-inflamatória, da planta, provavelmente está vinculada à um mecanismo misto que inclui a inibição de produtos derivados da via do ácido araquidônico (Cañavate, 1995; Kubelka, 1996).

Cinco oligoglicosídeos triterpênicos bioativos foram isolados das sementes da castanha da Índia, sendo que quatro destes apresentaram atividades hipoglicêmicas e de inibidoras da absorção do etanol, quando testadas em ratos (Yoshikawa, 1996). Por sua vez, os extratos da castanha da Índia manifestaram ação anti-radicaais livres *in vitro* e *in vivo*, inibindo a peroxidação lipídica (Guilhaume e

Padioleau, 1994) e também ação hipotensora transitória sobre a pressão arterial em gatos e sobre o coração isolado de coelhos (Van Ginkel, 1996).

Altas doses de formas galênicas de castanha da Índia causam efeitos colaterais como irritação do trato digestivo, náuseas e vômitos. À doses normais, em geral, é bem tolerada, ainda que a esculina ocasionalmente possa provocar gastrites quando se administra em forma de infusão ou extrato fluido. O sabor áspero e amargo das sementes se devem aos saponosídeos triterpênicos, os quais também podem ser irritantes gástricos (Alonso, 1998). Aplicada localmente em forma de pomada pode provocar irritações dérmicas. Dessa maneira, tem-se feito pomada com o complexo escina-colesterol ou fosfolípídeos que além de manter o efeito anti-inflamatório evita o fenômeno irritativo local (Alonso, 1998).

A administração intramuscular de preparados da planta em pacientes, muito comum no Japão, tem mostrado diferentes graus de danos hepáticos e afecções na medula óssea. Também tem sido relatados casos de urticária, náuseas e vômitos (Takegoshu, 1986). Se recomenda não associar este produto com sais alcalinos, ferro, iodo e taninos, já que podem interferir com sua absorção (Alonso, 1998). A dosagem na administração da castanha da Índia em forma de pó é de duas doses de 320 mg ao dia (Teske, 1997).

5. Centella asiática (*Hydrocotyle asiatica* L.)

Esta planta foi usada desde épocas antigas pela medicina tradicional hindu, conhecida ali com o nome de brahmi, e pelos indígenas africanos, no tratamento da lepra, o qual pôde ser comprovada cientificamente anos mais tarde. Possui uma boa reputação como planta tônico-estimulante ainda que este último ainda não foi demonstrado. Na Europa se vendia como purgante e vômitivo, pelo seu sabor acre. Foi incorporada pela farmacopéia francesa em 1884 (Alonso, 1998).

A centella asiática é uma erva rasteira, pertencente a família Apiaceae, possuindo folhas que se levantam em rosetas (Figura 5), dentadas na base,

superficialmente recortadas, grossas e carnudas. As flores têm cinco pétalas brancas, mescladas com rosa. Tem frutos avermelhados ou castanho-escuros, ovóides e pequenos. As folhas são utilizadas na produção de medicamentos (Corrêa, 1998). A centella é indicada para úlceras varicosas, hematomas, varizes, celulites e rachaduras de pele (Teske, 1997).

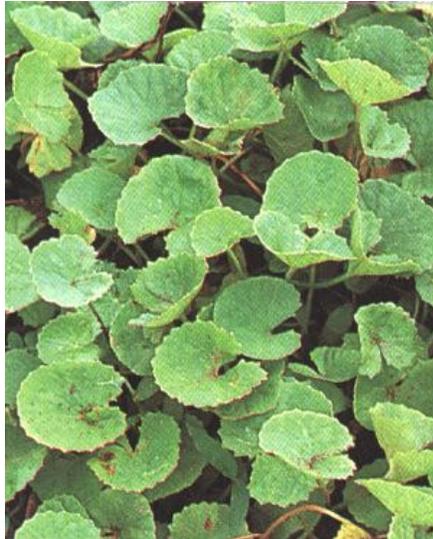


Figura 5: Centella Asiática

Na planta são encontradas saponosídeos triterpênicos; ácidos triterpênicos (ácidos indocentóico e madecásico); alcalóides (hidrocotilina); princípio amargo (valerina), flavonóides (3-glicosil-quercetina, 3-glicolil-kampferol, kampferol); ácidos graxos (limoléico, ligmocérico, oléico, palmítico e esteárico), resinas, ácido péctico, taninos, óleos essenciais, glicosídeos, vitamina C, açúcar, entre outras substâncias (Alonso, 1998).

O uso da centelha asiática sobre lesões leprosas cutâneas pode ser constatada após injeções subcutâneas de 0,25g do extrato (Boiteau e Ratismamanga, 1956). Testes com extratos alcoólicos aplicados localmente sobre as lesões leprosas cutâneas em ratos produziram resultados substanciais, uma vez que os animais tratados mostraram cicatrizações mais rápidas e com menores complicações em

relação aos controles. Desta maneira, os autores concluíram que o extrato estimula eletivamente o sistema reticuloendotelial, de maneira similar de como é feito pelas bioestimulinas de Filatov (Ali et al., 1986; Das, 1991). Adicionalmente, estudo realizado em porcos e ratos, utilizando uma substância isolada da centella, o asiaticosídeo, mostrou que a mesma exibe significativa atividade na cicatrização de feridas, sendo ainda, o principal constituinte ativo da planta (Shukla, 1999). Por outro lado, testes realizados para observar os efeitos da planta em lesões tuberculosas não produziram resultados significativos (Chopra et al., 1956).

Um estudo foi conduzido na década de 70 para avaliar os efeitos do extrato purificado de centella asiática no tecido colágeno em casos de celulite. Os exames histológicos revelaram uma redução na tendência à esclerose, isto é, o enrijecimento do tecido com conseqüente aumento de volume conectivo, por parte dos fibroblastos, nos focos celulíticos (Tsurumi et al., 1973). Os constituintes da fração triterpênica da centella, especialmente o asiaticosídeo, atuam normalizando a produção de colágeno ao nível dos fibroblastos, promovendo o restabelecimento de uma trama colágena normal e flexível e conseqüente "desencarceramento" das células adiposas, permitindo a liberação da gordura localizada graças à possibilidade de penetração das enzimas lipolíticas; com isso promove a normalização das trocas metabólicas entre a corrente sanguínea e os adipócitos.

Diferentes testes foram realizados com extratos purificados da planta em pacientes com insuficiência venosa crônica. Pastore e Zorzoli (Pastore, 1982) avaliaram 26 mulheres com esta patologia, as quais receberam 20mg diárias durante um mês. Parâmetros como edema postural, alterações tróficas cutâneas, dor e cainbra, parestesia e obesidade foram avaliados no começo e no final do tratamento. O tratamento foi efetivo em todos os sintomas, exceto os de trofismo cutâneo e parestesia. Em estudo similar, Mazzola e Gine testaram os extratos em dose três vezes maior que a anterior observando resultados muito superior ao estudo prévio, sem comprovar efeitos tóxicos (Alonso, 1998). Em um trabalho desenvolvido na Itália com 87 pacientes com hipertensão venosa crônica foi observada a eficácia de doses orais da fração triterpênica total da centella asiática administrada por 60 dias no tratamento desta doença (Cesarone, 1994).

Em ratos, o extrato da planta inibiu de maneira significativa a ulcerogênese induzida pelo frio e pelo estress (Chatterjee et al., 1992). Pode-se observar uma melhoria em reações eczematóides que geralmente acompanham a lesão ao redor; uma intensa formação e proliferação do tecido de granulação acompanhado de uma epitelização mais rápida que os tratamentos convencionais (Arpaia et al., 1990).

Em estudos realizados na Índia, tabletes contendo extratos das folhas da centella asiática foram administrados durante doze semanas à crianças com retardamento mental de diferentes graus, observando-se um aumento da capacidade intelectual em relação à um grupo controle (Zakaria e Mohd, 1995).

A centella asiática é muito bem tolerada em doses adequadas. Não se observou nenhum efeito tóxico em ratos com doses entre 0,1 a 16g/kg peso corpóreo (Naline et al., 1992). Altas doses via oral podem provocar cefaléias, vertigens, hipotensão arterial e estados narcóticos leves a moderados (Alonso, 1998). A dosagem na administração do pó da centelha é de 0,25 a 1,0 g ao dia (Teske, 1997).

6. Clorella (*Chlorella pyrenoidosa*)

A clorella é uma alga verde microscópica e unicelular pertencente a classe Clorophyceas (Figura 6), que habita as águas frias do leste asiático, em especial no território Japonês e Chinês. É uma das espécies mais antigas do planeta, com cerca de 2,5 milhões de anos (Alonso, 1998).

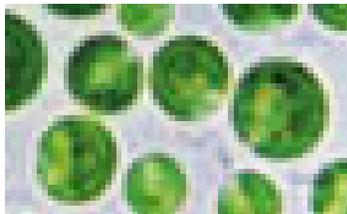


Figura 6: Clorella

Durante muito tempo até a atualidade, a Clorella constituiu um importante recurso alimentício para as regiões do leste asiático. Seu nome faz referência ao alto conteúdo de clorofila que possui, sendo a espécie com maior teor dessa substância no planeta. Sua introdução na América do Norte se deveu em parte ao Dr. Bernardo Jensen, um perito em nutrição natural, que recomendou a ingestão desta alga, a partir de uma série de investigações realizadas no Japão durante a década de 40 (Alonso, 1998).

Estudos realizados nas universidades de Kanazawa no Japão e Taipei em Formosa, determinaram seu potencial imunomodulador frente a processos tumorais malignos, cujos resultados foram oficialmente apresentados num congresso na França em 1985. Paralelamente se realizaram testes com pacientes com tumores cerebrais nos Estados Unidos, observando-se bons resultados, os quais motivaram um grande interesse na clorella à nível mundial (Alonso, 1998).

Sua composição química inclui clorofila A, clorofila B, β -caroteno, vitamina C, tianina, riboflavina, piridoxina, niacina, ácido pantotênico, ácido fólico, vitamina B₁₂, biotina, vitamina K, inositol, ácido para-aminobenzóico, fósforo, magnésio, ferro, cálcio, cobre, zinco, traços de cobalto, enxofre, potássio e manganês. Também contém fibras, ácidos nucléicos, aminoácidos, enzimas, polissacarídeos e CGF (Chlorella Growth Factor) (Alonso, 1998).

A clorella é uma alga muito valiosa não só do ponto de vista alimentício, pois contém cerca de 60% de proteínas e 20% de carboidratos e graxas, mas também do ponto de vista medicinal, em especial na esfera imunomoduladora (Willard, 1991). O conteúdo em aminoácidos essenciais faz das proteínas da clorella uma fonte comparativamente equitativa às proteínas da carne animal, salvo sua menor concentração em metionina (Steenblock, 1987). A qualidade das proteínas da clorella são superiores à do leite, ovo e outras espécies vegetais como o espinafre e a alfafa (Fink, 1989).

Os extratos aquecidos da alga tem demonstrado ação estimulante na produção de interferon em animais, atividades que seria responsabilidade da fração polissacarídica. Altos níveis de interferon foram observados à 2 horas de uma injeção

dos extratos (Stemblock, 1984; Yamaguchi et al, 1985). Neste sentido, os primeiros estudos realizados em ratos com diferentes tumores experimentais tem indicado que o clorelano exibe uma ação estimulante sobre o sistema retículo-endotelial e sobre a atividade dos macrófagos (Kojima et al., 1973; Nakamura, 1978; Umezaawa et al., 1982; Konishi, et al., 1985).

Num estudo conduzido no Medical College of Virginia Hospital nos Estados Unidos, em 20 pacientes com câncer no cérebro e medula espinhal inoperáveis tratados com clorella, verificou-se maiores taxas de sobrevivência que as estatísticas normais para estes casos (Merchant, 1991). O polissacarídeo ácido, chlon-A, purificado do extrato da alga, é considerado um preventivo de células cancerosas com propriedades de retardar seu desenvolvimento (Teske, 1997).

No campo infectológico, a clorella tem mostrado propriedades antivirais, em especial sobre vírus com revestimento lipídico como os citomegalovirus. Nesta atividade haveria a atuação do CGF que provocaria um estímulo dos linfócitos B e T de maior poder que a exibida pela clorofila (Shirota et al., 1967). O CGF foi identificado como nucleopeptídeo rico em RNA (10%) e DNA (3%), responsáveis pelo fator de crescimento mencionado (Alonso, 1998).

As altas concentrações de clorofila presentes na clorella se mostraram benéficas no tratamento de pancreatites, devido a inativação parcial que produzem sobre enzimas proteolíticas liberadas nestes processos (Willard, 1991), bem como proporcionam capacidade desintoxicante e auxilia no sistema digestivo (Teske , 1997).

Em estudos experimentais, animais que receberam clorella depois de uma intoxicação provocada com cádmio, demonstraram uma maior rapidez de eliminação do metal (Nagano et al., 1978). Também tem sido demonstrando sua utilidade em intoxicações com metais pesados como o urânio, cobre ou mercúrio e com pesticidas (Steenblock, 1984).

A atividade hipocolesterolemiantes da alga foi relatada pela primeira vez no final da década de 60 (Ebana, 1969). Mais recentemente, estudos utilizando ratos com dieta rica em lipídeos demonstraram um menor aumento dos níveis de lipídios circulantes quando foi administrado extratos de clorella (Okuda et al., 1975; Sakuno, 1978; Wang et al., 1981). Em ratos com hipertensão arterial, se observaram

decréscimo médio de 63mm Hg uma hora depois de uma injeção intravenosa de extratos da alga, e de 32mm Hg em ratos com pressão normal (Okamoto et al., 1978).

A clorella tem ainda atividade no controle da obesidade promovendo uma sensação de saciedade quando ingerida antes das refeições, além de fornecer elementos normalmente ausentes nos regimes de emagrecimento; auxilia no tratamento de fraturas, enfraquecimento dos ossos e osteoporose, devido ao conteúdo em cálcio; e proporciona uma maior atividade cerebral proporcionada pelo alto teor em fósforo (Teske, 1997).

Em trabalho mais recente (Merchant, 2001) na tentativa de evidenciar o potencial dos suplementos alimentares à base de clorella em pacientes com doenças crônicas, especialmente fibromialgia, hipertensão e colite ulcerativa, obteve-se bons resultados, mostrando um alívio nos sintomas e melhoria de vida nestes pacientes.

A Clorella, em geral, é bem tolerada na ingestão oral normal. Muito ocasionalmente se observa náuseas, alergias, gases e cólicas intestinais (Steenblock, 1987). O consumo de altas doses da alga tanto em humanos quanto em animais não tem demonstrado toxicidade (Hunter e Batham, 1972 , *caput* Alonso, 1998). A dosagem na administração do pó da clorella é de 300 mg por dose, 3 a 4 vezes ao dia (Teske, 1997).

7. Espinheira-Santa (*Maytenus ilicifolia*)

A espinheira-santa tornou-se conhecida no mundo médico em 1922 quando o professor Alúizio França, da Faculdade de Medicina do Paraná, relatou o sucesso obtido com ela no tratamento de úlcera. Porém, muito antes disso, a planta já era famosa na medicina popular por suas propriedades curativas, e não só no combate aos males do aparelho digestivo. No Brasil, os índios faziam uso dela como remédio anti-tumor; no Paraguai, usava-se como contraceptivo e na Argentina como anti-asmático e anti-séptico (Teske, 1997).

É uma planta arbórea pequena pertencente à família Celastraceae; possui caule lenhoso e esgalhado, folhas lanceoladas e dentadas e frutos capsulares e achatados que comportam dois ambientes para as sementes (Figura 7). Suas folhas são empregadas na fitoterapia e seu extrato é indicado então como coadjuvante no

tratamento das úlceras pépticas, afecções hepáticas e das vias biliares e distúrbios gastrointestinais (Correa, 1998).



Figura 7: Espinheira-Santa

Em sua composição química encontramos terpenos (maytesina entre outros), taninos, flavonóides, mucilagens, antocianos e açúcares livres. A espinheira-santa tem uma propriedade tonificante, a qual se deve à reintegração das funções estomacais por ela promovida. Seu potente efeito anti-úlceras gástrica resulta provavelmente devido à ação dos taninos presentes (Teske, 1997).

Um trabalho realizado no Brasil, avaliou o potencial antiulcerogênico do extrato aquoso das folhas de partes iguais da *Maytenus aquifolium* e *Maytenus ilicifolia* contra lesões ulcerativas induzidas em ratos. Tanto a administração oral quanto a peritoneal do extrato produziram um efeito antiulcerogênico potente. Foi também observado um aumento no volume e pH do suco gástrico dos animais (Souza, 1991), o que provavelmente determina a atuação dos taninos (Teske, 1997).

Tem ainda poder cicatrizante sobre as lesões ulcerosas. Pela sua ação anti-séptica paralisa rapidamente as fermentações gastrointestinais. Certas hepatopatias têm como causa perturbações intestinais e nestas a espinheira-santa age corrigindo o funcionamento intestinal (Teske, 1997).

Extratos da espinheira santa não devem ser administrado a crianças e nutrizes. Em mulheres que amamentam pode haver redução da secreção láctea (Teske, 1997). A dosagem na administração para o pó da espinheira santa é de 400 mg, uma a duas vezes ao dia (Teske, 1997).

8. Ginkgo Biloba (*Ginkgo biloba* L.)

O ginko é uma árvore originária da China, Coréia e Japão, existente desde tempos remotos. Desde o período jurásico se encontram espécies muito parecidas ao *G. biloba* de hoje, como comprovado com restos de fósseis encontrados no Irã e Espanha que datam de 220 e 150 milhões de anos, respectivamente. No livro de medicina mais antigo que se conhece (o Pents ao Chino) o imperador Shen Nun já fazia referência a que “ ... as folhas desta árvore são excelentes tônicos para o coração e os pulmões ”. Os monjes budistas da China a adotaram como a árvore sagrada (Alonso, 1998).

O Ginkgo é uma árvore pertencente a família Ginkgoaceae, quase extinta, sendo o *Ginkgo biloba* seu último representante. Ela possui uma forte resistência à bactérias, vírus e até às ações mutagênicas das radiações, fato que pode explicar a sua sobrevivência após a explosão da bomba atômica em Hiroshima, onde foi a primeira manifestação de vida ocorrida após a explosão (Teske, 1997). Sua altura varia de 13 a 17 metros, podendo alcançar algumas vezes até 30 metros. Suas folhas apresentam a forma de dois lóbulos unidos (daí o biloba), que em época de outono se tornam amarelo–dourado brilhante. O fruto é de aspecto carnosos e de cores amarelo – verde (Figura 8). É muito resistente à fatores ambientais se adaptando à diferentes solos e diferentes climas, excluindo os exageradamente frios ou quentes (Alonso, 1998).



Figura 8: Ginkgo biloba

Na composição química de suas folhas, parte utilizada na medicina, encontramos: flavonóides, biflavonóides, terpenos como os ginkgolídeos A, B, C, J, M, bilobalídeos, hidrocarbonetos, aminoácidos, esteróis, açúcares, álcoois, catequinas. Os ginkgolídeos presentes nas folhas desta árvore não são encontradas em nenhuma outra espécie vegetal (Alonso, 1998 ; Teske, 1997).

As principais ações terapêuticas inerentes a esta espécie incluem atividade circulatória, atividade anti-agregante e antioxidante. O ginkgo é indicado para tratamento de isquemia cerebral ou periférica, tratamento de micro-varizes, processos causados pelo abastecimento deficiente de oxigênio e substâncias nutritivas; em casos de vertigens, deficiências auditivas, perda de memória e dificuldade de concentração, tratamento profilático de envelhecimento celular, nos processos vasculares degenerativos e prevenindo o edema cerebral (Teske, 1997; Yang, 2000).

Os flavonóides atuam como elementos depuradores dos radicais livres, enquanto que os terpenos, especialmente o ginkgolídeo B, inibem o fator ativador de plaquetas (PAF) (Braquet, 1982). Tanto o PAF como os radicais livres têm a faculdade de poder desgastar as membranas vasculares determinando assim um aumento na sua permeabilidade e conseqüente alteração do fluxo cerebral, do metabolismo neuronal e da atividade dos neurotransmissores. A ação antiagregante plaquetária se estabelece através de um mecanismo de inibição competitivo a nível dos receptores plaquetários de membrana (De Souza et al., 1983; Braquet, 1991).

Em condições de isquemia, há um aumento na produção de radicais livres, os quais podem produzir peroxidação lipídica com conseqüente deterioração tissular. Em estudos realizados sobre voluntários sãos foram observados que extratos do ginkgo reduzem o stress oxidativo sobre as células epidérmicas de maneira superior ao beta-caroteno e a vitamina E (Alonso, 1998). Um estudo realizado *in vitro* demonstrou que os extratos de ginkgo inibiram a formação do radical hidróxido em 65% e do radical adriamicilo em 50%, com a conseqüente, redução da peroxidação lipídica mantendo assim a integridade da estrutura membranosa (Pincemail et al, 1989).

Um estudo recente, realizado nos USA, sugere que um extrato de ginkgo altamente purificado, evita a rejeição de coração transplantados em animais de laboratório de maneira menos tóxica que a ciclosporina. Um único efeito colateral observado foi a atividade anti coagulante característica da ação inibitória sobre o fator de agregação plaquetária (Newall et al., 1996).

A melhora no fluxo circulatório produzido pelo ginkgo é atribuído à um mecanismo duplo: de um lado, devido a seus efeitos sobre os neurotransmissores, e por outro por sua ação "hemorreológica", aumentando a resistência capilar e efetuando uma vasodilatação dos vasos arteriais dos membros, mantendo a perfusão tissular. Se observou que depois da administração do extrato de ginkgo, junto a liberação de prostaciclina, que impede o aumento de trombos, houve também a liberação do chamado "fator relaxante derivado do endotélio", por meio de um mecanismo independente de receptores muscarínicos (De Feudis, 1991).

Estudos realizados na Alemanha sobre modelos de isquemia em culturas de neurônios animais concluíram que os efeitos principais de neuroproteção estão relacionados com a atividade das terpenolactonas e não tanto com os glicosídeos flavonóicos ou biflavonas. Desta maneira, o bilobáldo demonstrou ser o composto mais efetivo em reduzir o tamanho das zonas infartadas e o de maior proteção neuronal depois de um acidente vascular (Kreiglstein, 1996). A melhora da circulação vascular seria resultado de uma manutenção do tônus arterial e venoso, a qual se somaria um efeito de relaxação arterial.

Nos países ocidentais, o extrato padrão de ginkgo, o EGb 761, é usado para tratamento de doenças vasculares periféricas e insuficiência cerebrovascular em anciãos. Alguns estudos indicam a ação aliviadora de claudicações intermitentes e sintomas prováveis de insuficiência cerebral, como dificuldade de memória e concentração, vertigem e zumbidos (Kleijnen, 1992; Zhang, 2000). Um estudo realizado no Brasil (D'Avila, 1992), observou 885 pacientes portadores de doença vascular cerebral e periférica, administrados com o extrato de ginkgo EGb 761. Todos os pacientes receberam o medicamento na dose de 400mg, 3 vezes por dia, durante 60 dias. Ao terminar o estudo, ocorreu melhora estatisticamente significativa dos sintomas devido à alterações do ouvido interno como tonturas, distúrbios do equilíbrio e zumbido. O mesmo ocorreu quanto a melhora das queixas psicológicas, como astenia, insônia, ansiedade e depressão, transtornos da memória e capacidade de concentração. Também houve melhora significativa dos sintomas periféricos como, parestesias, tremores das extremidades e distância de marcha sem claudicação.

Os efeitos colaterais existentes são leves e de pequena importância. Só em casos de doses muito elevadas se tem relatado sintomas como diarreia, náuseas e vômitos (Leigh, 1997). A dosagem na administração do pó do ginkgo é de 600 a 900 mg ao dia em três doses. Para o extrato seco é de 120 a 160 mg ao dia (Teske, 1997).

9. Ginseng (*Panax ginseng* C. A. Meyer)

O nome *Panax ginseng* deriva do grego pan (todo) e axos (cura) que no composto significa panacea, honrando o nome da filha de Esculápio e Epion, conhecida como Panakos, que segundo a lenda, era capaz de curar todos os males. A palavra ginseng é derivada do termo chinês rensheng que significa raiz com forma de homem, daí ter se pensado que esta planta estava pré - destinada aos seres humanos (Alonso, 1998).

As investigações antropológicas mencionam que o ginseng teria em torno de 3 milhões de anos. Durante mais de 4000 anos, os médicos orientais (chineses, indianos, coreanos e japoneses) prescreviam o uso da planta como tônico e

restaurador essencial do organismo. Dentro da filosofia chinesa da arte de curar, a farmacopéia de Shen Nung relata que o ginseng tem poder "reparador das cinco vísceras" e de regulador do equilíbrio entre o Yin e o Yang (Alonso, 1998).

O ginseng é uma planta arbustiva perene pertencente a família das Araliaceae, caracterizada por ter um crescimento lento e uma altura variável de 30 a 70cm. Possui pequenas e numerosas flores que se transformam em bagos de cor roxo claro com diâmetro que chega a medir 1cm, contendo em seu interior uma ou duas sementes por fruto. Cada bago está rodeado de cinco folhas, as quais apresentam pecíolos alargados com forma lanceolada. A raiz é branca - grisalha e pode medir entre 20 e 30 cm de profundidade e 20 mm de diâmetro (Figura 9) (Alonso, 1998).

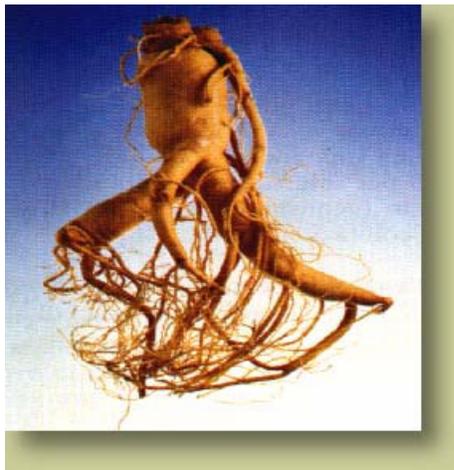


Figura 9: Ginseng

A raiz do ginseng é a parte utilizada para fins medicinais e existem as variedades branca e roxa. Em sua composição química encontramos os ginsenosídeos (saponinas triterpênicas) que compõe o grupo danmarano, os derivados do protopanaxadiol (Rb1, Rb2, Rb3, Rc, Rd, Rh2); derivados do protopanaxatriol (Re, Rf, Rg1, Rg2, Rh1) e o grupo oleanano (ginsenosídeo Ro); óleo essencial ou panaceno, glicídeos, oligoelementos, vitaminas B e C, ácidos orgânicos, enzimas (amilase, glicolase), aminoácidos e mucilago (Alonso, 1998).

A raiz do ginseng tem sido considerada desde o começo da década de 60 como uma planta adaptógena, isto é, seus componentes ativos não estão destinados a

combater uma enfermidade específica, mas sim aumentar o potencial da capacidade de defesa do organismo frente a agressões externas, seja de ordem física ou psíquica (Brekhman e Dardymov, 1969). O ginseng possui ação antifadiga frente à esforços físicos ou mentais, aumenta a resistência ao stress e normaliza os estados patológicos do organismo. As propriedades adaptogênicas do ginseng são provavelmente devido à seus efeitos no eixo adrenal-pituitário-hipotalâmico, resultando em elevação dos níveis de corticotropina e corticosteróides plasmáticos (Hiai et al, 1979; Nocerino, 2000). As plantas adaptógenas possuem a particularidade de aumentar a capacidade de trabalho (ação estimulante).

Os ginsenosídeos da raiz seriam os responsáveis, em grande parte, pelas ações farmacológicas da planta, ainda que alguns deles possuem efeitos antagônicos entre si, e por isso a importância da padronização destes produtos. Foi comprovado que os ginsenosídeos Rb2, Re e Rg1 tem um efeito estimulante sobre o sistema nervoso central (Kalu, 1975), enquanto que os ginsenosídeos Rb1 e Rc seriam inibidores (Chinna, 1983). Um trabalho realizado em Buenos Aires relatou que a administração do ginseng melhora o fluxo sangüíneo cerebral em pacientes com sintomas de envelhecimento e arteriosclerose, o qual foi comprovado através de estudos reoencefalográficos. Também comprovou-se a diminuição de efeitos depressivos daqueles pacientes que estavam medicados com psicofármacos (Quiroga e Imbriano, 1978).

Vários testes realizados utilizando-se o ginseng em ratos, gatos e coelhos, mostraram a diminuição do efeito depressor de substâncias como o hidrato de cloral (Brekhman e Dardymov, 1969) e fenobarbital (Savel, 1971). Outro estudo mostrou um aumento do transporte de aminoácidos, fenilalanina e fósforo inorgânico livre no córtex cerebral (Petkov, 1978).

A capacidade de resistência de ratos tratados com ginseng à situações de stress, como correntes elétricas, iluminação intensa, imersão aquática e exposição ao frio e ao calor, foi demonstrada em vários estudos (Brekhman, 1967; Petkov, 1968). A atividade do ginseng em relação a mecanismos de reflexos e memória também foi estudada. Um trabalho realizado sobre 540 pacientes geriátricos, demonstrou uma melhor capacidade de resposta global (memória, reflexos e energia) no grupo no qual

foi administrado o ginseng (Schmidt et al, 1978). Outro estudo realizado na Suíça confirmou este efeito (Forgo et al., 1981).

Os ginsenosídeos têm demonstrado ter ações paradóxicas em relação à pressão arterial, já que alguns contribuem para diminuir a pressão, outros a elevam. Isto se deve aos variados efeitos que apresentam, como colinérgicos, histaminérgicos, serotoninérgicos, papaverinérgicos e ganglioplérgicos. O ginsenosídeo Rg1, por exemplo, em doses baixas provoca uma suave diminuição da pressão arterial, porém de curto tempo. Por outro lado, em altas doses a eleva (Jenny, 1982). Portanto, pode-se decidir se o ginseng tem uma ação reguladora da pressão, dependendo da quantidade de ginsenosídeo Rg1 que contenha.

Em 1961, Yamamoto e colaboradores demonstraram que o ginseng diminuía o conteúdo de lípidios nos diferentes tecidos, como por exemplo o fígado. Estudos mais recentes relatam que a administração da erva em humanos provoca um aumento nos fosfolípidios do sangue, porém somente por poucos dias, depois dos quais os níveis começam a descer significativamente (Alonso, 1998).

O ginseng possui uma ação hipoglicêmica devido aos peptidoglicanos (panaxanos, A, B, C, D e E) e de acordo com testes realizados em animais com diabetes induzida por alloxano, há intervenção sobre os sistemas enzimáticos que participam do metabolismo de hidrocarbonetos (Tomada et al., 1985; Honda, 1989). As frações polipeptídicas isoladas do ginseng e administradas parentalmente à ratos, produziram uma diminuição da glicemia e do glicógeno hepático (Wang et al, 1990). O mecanismo estaria ligado a uma ação estimulante da biosíntese da insulina por parte das células do pâncreas, independente do cálcio extracelular. Aparentemente, o ginsenosídeo Rb₂, a substância mais ativa, promove um maior número de receptores insulínicos na medula óssea e uma diminuição no número de receptores glicocorticóides (Zuin et al, 1981).

O ginseng também acelera a síntese de DNA, RNA, proteínas e lípidios, sobretudo ao nível hepático, renal e medular, o que dependerá de alguns ginsenosídeos do grupo protopanaxadiol (Ouras et al., 1975). Um trabalho realizado no Japão com extrato do ginseng, concluiu que os constituintes ginsenosídeos, induzem a

relaxação do músculo liso bronquial humano, através de estímulo da geração de NO, o que produz um efeito anti-asmático (Tamaoki, 2000).

Foi mostrado que o princípio ativo alcoólico poliacetilênico do ginseng, denominado panaxinol, pode inibir vários tipos de células tumorais cultivadas *in vitro* de maneira dose-dependente (San Lin, 1994). Em um teste piloto realizado na Korea, em 1987, com pacientes apresentando diferentes tipos de câncer, ficou evidente que aqueles que haviam tomado o ginseng por espaço de 1 ano, reduziram em 36% a taxa de mortalidade em relação ao grupo controle. Os melhores resultados foram obtidos em pacientes com câncer de ovário, laringe, esôfago, estômago ou pâncreas. Porém, não houve redução significativa na taxa de mortalidade em pacientes com câncer de mama, bexiga, tireóides e colo do útero (Yun e Choi, 1995).

O rendimento desportivo causado pelo ginseng estaria diretamente relacionado com o efeito anti-fadiga visto anteriormente. A administração do ginseng pode diminuir a produção do ácido láctico responsável pela sensação de fadiga depois de um esforço intenso (Hong, 1988). Os testes respiratórios demonstram que os desportistas que haviam tomado o ginseng tiveram um aumento de sua capacidade vital e de seu fluxo máximo de expiração, entre outros parâmetros (Brekhman e Dardimov, 1969 *caput* Alonso, 1998).

Efeitos adversos advindo do consumo de ginseng têm sido descritos, incluindo uma síndrome de abuso conhecida como GAS (Ginseng Abuse Syndrome), a qual apresenta hipertensão arterial, estado de agitação com insônia, erupções cutâneas e diarreia matinal. Em menor medida se observou depressão, diminuição de apetite, hipotensão arterial e edemas (Siegel, 1979). Esta síndrome se agrava com o consumo simultâneo de cafeína e cede com a suspensão da ingestão da planta (Fulder, 1981). Alguns pacientes manifestaram sintomas digestivos tais como gastrite, náusea, diarreia e vômito, depois da administração oral. Devido à isso é desaconselhável prescrever em casos de antecedentes de úlcera gastroduodenal, gastrite por refluxo e enfermidades diverticulares (Griffith, 1995). A dosagem na administração do pó do ginseng é de 5 a 10 g ao dia (Teske, 1997).

10. Guaraná (*Paullinia cupana* H. B. K.)

O nome guaraná foi introduzido pelos indígenas guaranis no Brasil, os quais utilizavam as sementes do fruto para fabricar uma bebida tônico-estimulante. Algumas tribos, em especial a dos maués, consideram-na uma planta sagrada. Quando saiam para as lutas tinham o guaraná como suprimento de guerra. Durante o longo percurso que separavam as aldeias, mastigavam a semente para aumentar sua vitalidade (Teske, 1997). O nome *Paullinia* advém do primeiro botânico que descreveu a planta, Simon Paulli, morto em 1680. O Francês Gassicourt a introduziu na Europa em 1817 (Alonso, 1998).

O guaraná é uma planta semi-arbustiva de 1,5 a 3 metros de altura pertencente a família das Sapindaceae, caracterizada por apresentar folhas elíptico-ovais, compostas, de uns 5 a 15cm de largura, frutos capsulares e sementes castanho-escuras (Figura 10) (Corrêa, 1998). Em estado selvagem, esta planta se enreda nos troncos das árvores de grande porte, sendo muito difícil recolher seus frutos. Cresce nas zonas tropicais do Brasil, Venezuela, Paraguai e Uruguai (Alonso, 1998). O guaraná é indicado para estados de esgotamento, astenia, depressão nervosa, estimulante da atividade intelectual, combate a enxaqueca, perturbações gastrointestinais e auxiliar nos envenenamentos por depressores (Teske, 1997).



Figura 10: Guaraná

A parte utilizada como medicamento é a semente e em sua composição química encontramos bases púricas, almidol e outros açúcares, fibras, taninos, óleo essencial, bases xânticas (cafeína, teobromina, teofilina), guaranina, saponinas, colina, resina, mucílago, catequina, flavonóides (catecol, epicatecol) e minerais, como cálcio, ferro, fósforo, potássio, magnésio (Alonso, 1998). As bases xânticas atuam sobre a circulação promovendo uma vasodilatação por ação direta sobre a musculatura vascular. As metil-xantinas têm um efeito pronunciado sobre o metabolismo celular, estimulando os processos químicos associados a musculatura e ao sistema nervoso central (Teske, 1997).

Das três xantinas mencionadas, a cafeína possui a ação estimulante mais potente. Ao nível cortical, doses de 150 a 300 mg dessa substância, produzem um estímulo das funções psíquicas baseada principalmente em um maior estado de alerta, melhor associação de idéias e atividades intelectuais, maior concentração e resistência física ao mesmo tempo com uma sensação de bem estar (Alonso, 1998). A cafeína estimula o sistema respiratório e promove maior produção de ácido láctico no músculo, aumentando o consumo de oxigênio e como consequência, uma contração muscular mais forte (Teske, 1997). As xantinas, principalmente a teofilina, são estimulantes à nível cardiovascular (Alonso, 1998).

Os taninos conferem propriedades adstringentes úteis nos casos de diarréia (Marx e Maia, 1990). Os extratos aquosos do guaraná por via oral e parenteral têm demonstrado inibição plaquetária e redução da síntese do tromboxano, tanto *in vitro* como *in vivo* (Bydolwski, 1988). O extrato da planta têm mostrado ainda, atividade citotóxica em células de carcinoma mamário microalveolar (Sato et al, 1989) e genotóxica sobre *Salmonella Typhimurinum* e *Escherichia coli* no teste de Ames. Esta última atividade estaria relacionada com um complexo químico formado pelas xantinas e um flavonóide (catecol ou epicatecol) na presença de potássio (Da Fonseca et al., 1994).

Semelhante ao ginseng, o guaraná possui efeito adaptógeno. Os extratos do guaraná tem mostrado diminuir a fadiga em ratos que foram forçados a nadar em condições de stress, bem como é considerado como um tônico e estimulante das

funções cerebrais, comprovadas por trabalhos realizados em humanos (Galduroz e Carliru, 1994).

O efeito excitante do guaraná sobre o SNC, é mais intenso e duradouro que o provocado pelo café. Por sua vez, o consumo habitual em forma de bebida pode se constituir um problema, pois o alto conteúdo em taninos diminui a absorção de proteínas e aumenta o perigo de carcinogenicidade (Morton, 1992). A dosagem na administração do pó do guaraná é de 2 a 10 g ao dia, divididas de duas a três vezes (Teske, 1997).

III. ABSORÇÃO E CONTAMINAÇÃO VEGETAL ATRAVÉS DE METAIS PESADOS

Os metais são ubíquos na natureza e sua presença no meio ambiente, pode ser considerável e representar um fator de risco à saúde humana e animal. Mesmo em regiões onde o nível de contaminação não é suficiente para causar intoxicação aguda, a bioconcentração através da cadeia alimentar por um longo período pode provocar danos detectáveis à saúde (Csathó, 1994).

As fontes de contaminação podem variar de acordo com condições industriais, geográficas, climáticas e sociológicas específicas. Em geral, metais pesados podem contaminar solos e plantas, através de aplicações de fertilizantes inorgânicos, lodo de esgoto utilizado na adubação dos solos (Mortvedt, 1987; Rothbaum et al., 1986; McGrath and Cegarra, 1992; He and Singh, 1995; Amundsen et al., 1995), irrigações com águas contaminadas ou via poluição do ar através de atividades mineradoras ou industriais (Salim, 1992).

Uma das principais fontes de contaminação ambiental pelo chumbo constitui a deposição aérea dos resíduos do metal emitidos à atmosfera nos gases de combustão dos veículos motorizados que utilizam combustíveis contendo chumbo tetraetila, um agente antidetonante. No Brasil, e em vários países, o uso de chumbo tetraetila nos combustíveis foi proibido já na década de 80. Outras fontes como fumaças não depuradas de indústrias, incineração de carbono e resíduos domésticos, resíduos de arseniato de chumbo e outros produtos usados na agricultura, também contribuem de forma substancial na contaminação ambiental (Albertine, 1997).

O cádmio pode entrar no meio-ambiente principalmente pela sua extração de minérios. A produção anual de cádmio é de aproximadamente 20 mil toneladas. Seu uso industrial começou na virada do século XIX e teve seu aumento nos anos 50 do século XX. Foi usado pela metalurgia, indústrias de tintas e produtos eletrônicos (Marth, 1998). A maior parte do metal em solos naturais não contaminados origina de solos formados por minerais e rochas. Os níveis de cádmio no solo podem variar de 0,03 a 0,2 mg/kg (LISK, 1972).

A maior fonte de contaminação ambiental de mercúrio é a desgaseificação natural da crosta terrestre, incluindo áreas terrestres, rios e oceanos, sendo que a produção desta fonte é estimada em 2.700 a 6.000 toneladas por ano. Combustível fóssil pode conter até 1 mg/kg de Hg e é estimado que aproximadamente 5000 toneladas do metal por ano são emitidos por queima do carvão, gás natural e refinamento dos produtos do petróleo. No passado, a mineração, fusão e descarte industriais representaram fatores de grande contaminação ambiental, principalmente de afluentes. Atualmente, medidas implantadas pelos governos para o controle e tratamento desses dejetos têm diminuído consideravelmente o nível de contaminação ambiental pelo mercúrio (Goyer, 1997).

Outra fonte de contaminação dos solos e água bastante conhecida no Brasil é a atividade de garimpo, onde o mercúrio é utilizado como amalgamador do ouro (Jebel et al, 1988). Estudos realizados na Amazônia relatam que aproximadamente 130 toneladas de Hg por ano contaminam o ambiente através do garimpo (Lacerda, 1991, *caput* Jebel, 1998). O Hg metálico na atmosfera representa o caminho principal pelo qual é transportado globalmente, podendo ser oxidado para mercúrio divalente, particularmente em presença de matéria orgânica (Casarett e Dolls, 1995).

É bem conhecido que os vegetais podem absorver metais do solo, bem como da atmosfera pelo pó depositado nas suas superfícies (Ndiokwere, 1984; Tumbo-Ocri, 1988). A absorção de metais pelas plantas e seu acúmulo nos tecidos vegetais tem sido de grande interesse para os cientistas do meio-ambiente. Metais tóxicos podem causar danos no crescimento da planta bem como, entrando na cadeia alimentar, causar riscos para a saúde do homem e de animais (Salim, 1992).

Vários fatores afetam a biodisponibilidade, absorção e distribuição dos metais pesados nas plantas (Salomon e Forstnes, 1980; Salim, 1992; Kádár, 1995; Zalidis, 1999), incluindo o teor dos metais no solo e ar, sua forma química disponível, tipo de solo, espécie da planta e sua condição de crescimento. Entre as características importantes do solo incluem o pH, a capacidade de troca catiônica (CTC), conteúdo de matéria orgânica, quantidade e tipo de minerais argilosos, conteúdo de outros íons, bem como de óxidos de ferro, alumínio e manganês; potencial redox, superfície de área e textura.

A concentração de um elemento na solução do solo depende do equilíbrio entre a fase sólida e líquida do mesmo, com o pH exercendo um papel decisivo (Lindsay, 1979). Em geral, a habilidade de imobilizar os metais pesados, e assim torná-los não biodisponíveis, aumenta com a elevação do pH e é ótima em condições alcalinas. Fuller (1977), no estudo sobre a relativa alta mobilidade dos metais com respeito ao pH, considerou que em solos ácidos (pH= 4,2 a 6,6) elementos como Cd, Ni, Zn são altamente móveis e Cu e Pb praticamente imóveis; em solos com pH neutro à alcalino (pH= 6,7 a 7,8), Cd e Zn são moderadamente móveis e Ni é imóvel.

Os metais podem estar dissolvidos no solo, em formas de complexos intercambiáveis, orgânicos ou inorgânicos; como componentes estruturais da rede cristalina de minerais do solo; ou como precipitados insolúveis com outros componentes do solo. As primeiras duas formas são disponíveis para as plantas, enquanto que as outras duas são potencialmente disponíveis ao longo do tempo. Metais pesados tendem a formar complexos com matéria orgânica no solo, como os ácidos húmico e fúlvico (Stevenson, 1982). O cobre forma complexos estáveis e pode ficar não disponível (Kirkham, 1977), enquanto que o cádmio é retido na forma intercambiável e assim rapidamente disponível (Haghir, 1974).

O aumento no teor de argila no solo aumenta a capacidade de troca iônica, que por sua vez aumenta a habilidade de retenção de metais, tornando-se desta maneira em um fator concentrador e imobilizador de metais no solo com possível disponibilizador ao longo do tempo (Zalidis, 1999). O papel exercido pelos óxidos e

hidróxidos de ferro, alumínio e manganês é de adsorver os metais, tornando-os menos móveis, sendo que esta adsorção é inversamente proporcional aos seus graus de cristalização (Chao, 1972).

A transferência dos metais do solo para as raízes se dá principalmente ao nível da rizosfera. Os produtos de excreção das raízes incluem uma variedade de ácidos orgânicos de baixo peso molecular; e alguns deles, como os ácidos acético, oxálico, fumárico, cítrico e tartárico são capazes de formar complexos solúveis e quelatos com íons metálicos e modificar a ação e mobilidade de metais pesados no mesmo (Rovira, 1969; Merckx et al., 1986; Stevenson, 1994; Mech, 1991; Robert, 1994). A formação do complexo orgânico de cádmio, por exemplo, contribui significativamente para sua biodisponibilidade. Metabólitos de microorganismos na rizosfera, podem também ter um efeito similar nas transformações dos metais (Krishnamurti et al, 1997). Xian (1989) relatou que metais pesados na forma química “mutável” ou intercambiável e na forma de carbonatos controlam fortemente suas absorções pelas plantas, pois os produtos metabólicos das raízes, tais como o H_2CO_3 e outras substâncias ácidas, abaixam o pH da rizosfera para promover a absorção dos metais na forma de carbonatos.

No caso particular do chumbo é, geralmente, aceito, que o metal proveniente do solo não é prontamente transportado para as porções comestíveis das plantas. O processo principal responsável pela acumulação deste metal é a sua deposição diretamente em cima da superfície das folhas e absorção através das paredes celulares (Bibak et al, 1998).

Vários trabalhos têm sido realizados a fim de se verificar os teores de metais pesados em amostras ambientais, principalmente em solo e sua absorção pelas plantas e distribuição nas raízes, caule, folhas e frutos. Num estudo desenvolvido na Dinamarca (Bibak, 1998), em plantações de cebolas produzidas com o uso de fertilizantes e pesticidas, chumbo, cádmio, mercúrio e outros 60 elementos foram analisados utilizando a metodologia de High – resolution inductively coupled plasma mass spectrometry (HR-ICP –MS). Os níveis encontrados nas amostras de cebola variaram de 1,22 a 19,7 $\mu g/kg$ de chumbo (média de 6,2 $\mu g/kg$), 4,9 a 84 $\mu g/kg$ de

cádmio (média 22 $\mu\text{g}/\text{kg}$) e 5,6 a 18,9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de mercúrio (12,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$). Os resultados mostram uma correlação significativa positiva da maioria dos metais em relação a % de matéria argilosa nos solos, concordando com outros estudos que mostram a argila como um concentrador de metais nos solos e portanto um fator potencial de disponibilização dos elementos para as plantas (Bibak, 1994, Alloway, 1995).

Num estudo realizado na República Tcheca (Sanka, 1995) para determinar níveis e fontes de contaminação de plantas e solos com possíveis implicações para a saúde humana, chumbo e cádmio foram analisados em amostras de grama de áreas urbanas e suburbanas, utilizando espectrofotometria de absorção atômica (EAA). Os níveis médios de chumbo e cádmio nas plantas, foram, respectivamente, de 10,7 mg/kg e 0,11 mg/kg nas áreas urbanas e de 0,94 mg/kg e de 0,06 mg/kg nas áreas suburbanas. Os teores relativamente altos de chumbo encontrados nas áreas urbanas foram, provavelmente, causados pelo tráfico de automóveis, considerado uma fonte importante de poluição naquela área, na época em que se realizou a investigação.

Num estudo realizado na Etiópia (Rahlenbeck, 1999), o teor de Pb e Cd em repolho, beterraba, alface, couve e cenoura foi determinado através da técnica de EAA com forno de grafite. As concentrações de Pb nos vegetais ficaram entre 0,02 e 27,52 mg/kg em peso seco, com uma média de 1,30 mg/kg . Os níveis mais baixos foram encontrados em cenoura e os mais altos em beterraba. As concentrações de Cd ficaram entre 0,009 e 12,70 mg/kg com uma média de 0,66 mg/kg . Os valores mais baixos foram encontrados em repolho e os mais altos em alface. Os níveis relativamente altos de Cd em alface são provavelmente, devido ao uso de fertilizante, enquanto que a contaminação por Pb de algumas amostras deve-se provavelmente devido à emissão de subprodutos de gasolina ao longo das rodovias.

IV. METAIS PESADOS EM MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS

A presença de metais pesados em preparações de medicina alternativa ou medicamentos à base de ervas medicinais pode advir tanto de contaminações ambientais do solo, água ou ar e consequente contaminação das plantas, bem como de adições intencionais. Alguns remédios à base de ervas contêm materiais outros que não os de origem vegetal. Ayurveda, um tipo tradicional de medicina indiana, usa Pb e Hg como constituintes ativos, sendo o Pb, por exemplo, considerado como um afrodisíaco (Keen et al., 1994). Pode ocorrer ainda adulterações usando ervas substitutas, medicamentos alopáticos ou mesmo metais pesados, trazendo consequências danosas à saúde humana (Chan, 1993).

Os altos níveis de contaminação de chumbo pela população, principalmente crianças, nos Estados Unidos, levaram o Governo Norte Americano a monitorar todas as possíveis fontes de contaminação, incluindo os remédios "populares" ou tradicionais (Levitt, 1984). Um desses remédios, o Azarcon, um pó alaranjado brilhante usado pela comunidade mexicana para tratamento de indigestão crônica em crianças, continha níveis entre 86 e 93.5% de tetróxido de chumbo. Outro medicamento chamado "pay-loo-ah", importado da Tailândia, utilizado no tratamento de febre, continha níveis entre 8 e 90% do metal, e ainda quantidades menores de mercúrio e arsênio (0,01% e 0,03%, respectivamente) (Dálaurd, 1984).

Casos de toxicidade devido ao chumbo têm sido relatados, mais recentemente, devido às ervas medicinais utilizadas no tratamento de hemorróidas (Mitchell-Heggs et al, 1990), dores de dente (Yu et al, 1987) e psoríase (Smitherman & Harber, 1991). Em Londres, houve um caso de intoxicação com um indiano de 55 anos. Por 9 meses ele tomou 2 a 4 tabletes diariamente de um extrato de resina da

planta *Balsamodendron mukul*. Cada tablete continha de 6,5 a 7,5 mg de Pb bem como níveis detectáveis de Hg e As. A intoxicação foi associada a anemia, cólicas abdominais e constipação; exames toxicológicos revelaram níveis de Pb séricos elevados em duas ocasiões (1300 µg/L e 990 µg/L) (Olujohungbe, 1994). Em um outro relato, um homem de 39 anos, apresentou um quadro de mal-estar, anorexia e dores abdominais. Exames de urina e sangue revelaram níveis elevados de porfirina, indicando um diagnóstico de envenenamento por Pb, e nível total sanguíneo de 5.3 µmol/L de Pb (referente à um nível < 0.7 para homens não expostos). O paciente havia tomado medicamentos à base de ervas para diabetes adquiridos na Índia, contendo até 19% de Pb inorgânico (Keen, 1994).

Nos Estados Unidos, um homem de 45 anos apresentou um quadro de cólicas abdominais, dores musculares e fadiga, e níveis altos de ácido δ-aminolevulínico na urina (4,95 mg/dL) e de Pb sanguíneo (76 µg/dL). O paciente relatou a ingestão de um preparado chinês à base de ervas, o *hai ge fen* (concha *cyclinae sinensis*), em forma de chá, por 5 semanas antes de se adoecer, contendo até 301 mg/L de Pb. Como o paciente ingeriu aproximadamente 470 ml do chá diariamente, sua ingestão total durante o período foi estimado ser de 4,7 g (Markowitz, 1994).

Em Singapura, o regulamento para venda de drogas, inclusive os medicamentos "tradicionais chineses", estabelece limites máximos de Hg e Pb de 0,5 e 20 µg/g, respectivamente (Chow et al, 1995). Espinoza e colaboradores (1995) examinando medicamentos chineses tradicionais, determinaram níveis potencialmente tóxicos de mercúrio em certos preparados de ervas em formas de bolas. Esses preparados eram dissolvidos em água e consumidos em forma de chá, usados para uma variedade de condições, incluindo febre, reumatismo, apoplexia e catarata. Os níveis de mercúrio encontrados estavam entre 7,8 e 621,3 mg por bola, que pesavam entre 2,5 a 9,0 g. Em Singapura, medicamentos tradicionais chineses à base de plantas, em cápsulas, pílulas e tabletes foram analisados por EAA quanto aos teores de mercúrio e chumbo, entre outros metais (Chow et al., 1995). Chumbo foi detectado em 3 das 8 amostras analisadas, em níveis entre 8,2 a 12,8 µg/g. Mercúrio foi detectado em todas amostras, em níveis que variaram entre 0,12 a 45,1 µg/g.

Bayly e colaboradores (Bayley et al, 1995) relataram uma série de cinco casos de envenenamento por chumbo devido à remédios "tradicionais" asiáticos, que ocorreram no centro-oeste da Inglaterra. Entre eles uma mulher de 42 anos consumiu tabletes provenientes da Índia contendo 10% de chumbo, e outra de 61 anos também consumiu tabletes, os quais continham 6% de chumbo e traços de mercúrio.

V. TOXICOLOGIA DOS METAIS

Metais pesados tais como, chumbo, cádmio e mercúrio diferem de outras substâncias tóxicas pelo que nem são criadas nem destruídos pelo homem. Seus efeitos no organismo dependem de fatores como forma química, nível de exposição, rota de absorção e sítios de armazenagem celular e em órgãos no organismo (Goyer, 1995).

Historicamente, a toxicologia de metais considerava efeitos agudos e evidentes, tais como cólicas abdominais em intoxicação por chumbo ou diarreia com sangue e supressão de formação da urina através da ingestão de mercúrio. Deve-se continuar a reconhecer e entender tais efeitos, mas eles são incomuns nos presentes padrões ocupacionais e ambientais de nossa época. Há atualmente, interesse crescente nos efeitos crônicos, sutis ou de longa duração nos quais a relação causa-efeito não é tão óbvia ou pode ser subclínica (Goyer, 1995).

A dose de exposição à um metal pode ser um conceito multidimensional e é uma função do tempo, bem como da concentração do metal. Resultados de medidas singulares podem refletir exposições recentes, passadas ou de longa duração, dependendo do tempo de retenção em um tecido particular. Um fator crítico do metabolismo e comportamento tóxico é o seu tempo de meia-vida, isto é, o tempo que o organismo leva para excretar a metade de uma quantidade acumulada. O tempo de meia-vida do cádmio e do chumbo, por exemplo, é de 20 a 30 anos, enquanto que para alguns metais como o arsênio, cobalto e cromo são de somente poucas horas ou dias. Para o mercúrio inorgânico é de alguns dias no sangue, mas meses para o corpo como um todo.

A relação entre fontes de exposição, transporte e distribuição para os vários órgãos e rotas de excreção são mostradas na Figura 11.

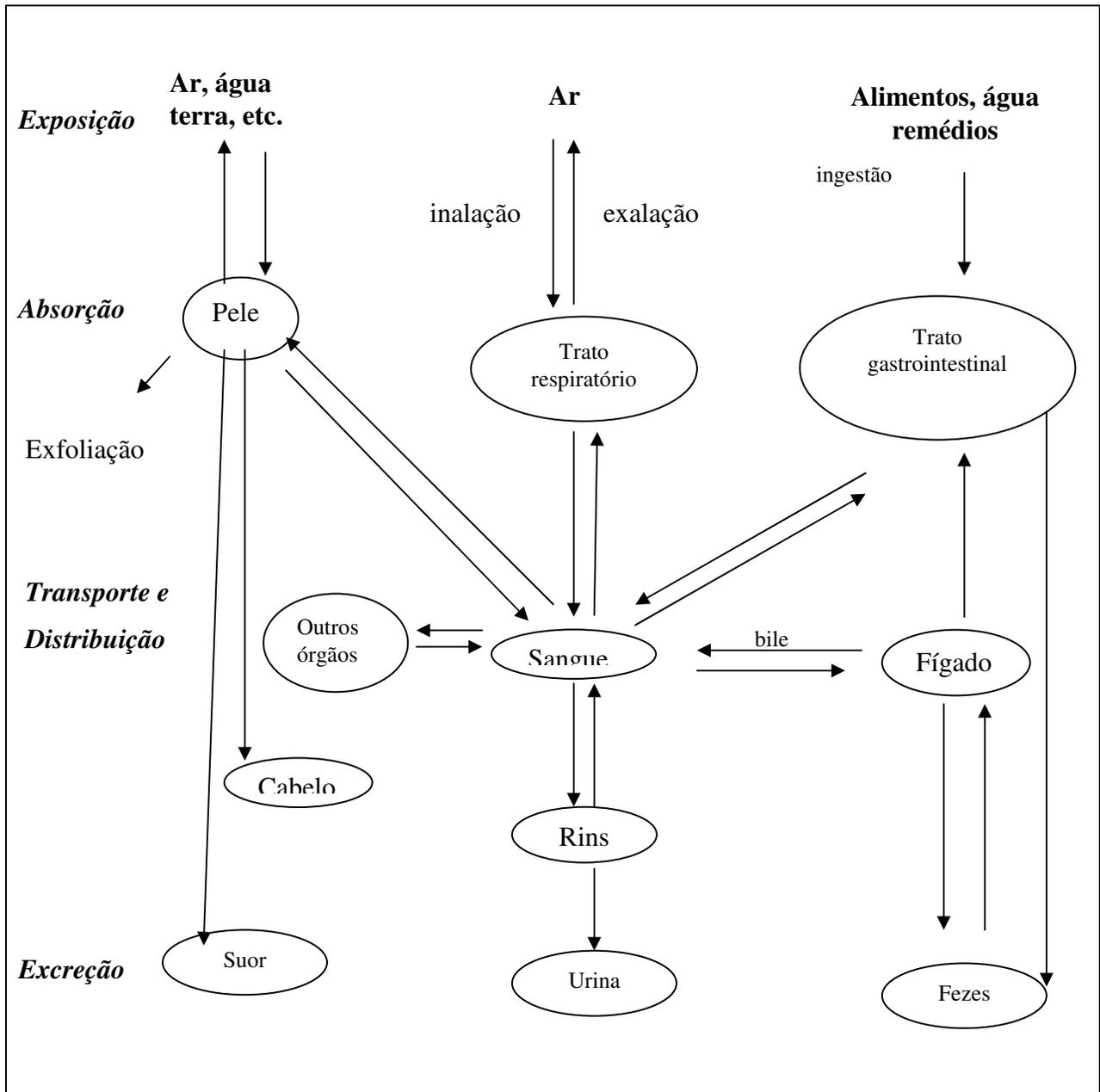




Figura 11. Exposição e metabolismo de metais

Os fatores que influenciam a toxicidade dos metais no organismo biológico incluem a interação com metais essenciais, formação de complexo metal-proteína; idade e estágio de desenvolvimento, fatores de estado de vida, formas ou especiações químicas e estado imune do hospedeiro (Goyer, 1995).

A forma ou especiação química do metal pode ser um fator importante, não somente na absorção, mas em termos de distribuição no organismo e seus efeitos tóxicos. Em geral, as formas orgânicas são melhor absorvidas pelo organismo, e potencialmente mais tóxicas.

A interação dos metais tóxicos com os essenciais ocorre quando o metabolismo dos primeiros são similares aqueles dos essenciais (Goyer, 1995). A absorção do metal tóxico através do pulmão ou do trato gastrointestinal pode ser influenciado por um metal essencial particularmente se o primeiro divide ou influencia o mecanismo da homeostase. Complexos metal-proteína envolvidos na detoxificação ou proteção da toxicidade, tem sido descritos para alguns metais (Goyer, 1984) e a natureza e influencia de seus complexos é específica para cada metal.

Acredita-se que pessoas nas extremidades do tempo de vida, seja jovens crianças ou pessoas idosas, são mais susceptíveis à toxidade através da exposição aos metais do que a maioria dos adultos (NRC, 1993). Fatores de estilo de vida tais como fumo e ingestão alcoólica podem ter influência indireta na toxidade. O primeiro pode influenciar efeitos nos pulmões e a ingestão alcoólica, altera a dieta, reduzindo a absorção de minerais essenciais. Para metais que produzem reações de hipersensitividade, o estado imunológico de um indivíduo torna-se variável adicional. Efeitos clínicos são variáveis, mas geralmente, envolvem as respostas imunes de

hipersensitividade anafilática, citotóxica, do complexo imune ou/e com intervenção celular (Goyer, 1995).

1. Cádmio

Ao contrário de outros metais, a descoberta do cádmio só ocorreu no século XIX. É um metal não corrosivo, utilizado em processos de galvanização e eletro deposição e como pigmento. Encontrado principalmente em minas de zinco e chumbo, é o metal que é mais absorvido pelas plantas, principalmente do solo e de fertilizantes. A ingestão diária do cádmio pelo homem, proveniente do alimento, água e ar, gira em torno de 10 a 40 µg. Tem um tempo de meia-vida no homem extremamente longo, 15 – 20 anos (Goyer, 1995).

Absorção, distribuição e excreção

A absorção respiratória do cádmio é de aproximadamente 15 a 30%, e ocorre principalmente em exposições ocupacionais, podendo causar pneumonia química aguda e edema pulmonar. A exposição crônica por esta via ocorre principalmente, pela inalação da fumaça dos cigarros, que contém de 1 a 2 µg de cádmio (Goyer, 1995).

As plantas contêm de 1 a 150 µg/kg de cádmio, enquanto carne e peixe entre 10 e 50 µg/kg, principalmente concentrado no fígado e nos rins, e moluscos e ostras entre 100 e 1000 µg/kg (Goyer, 1995) A absorção gastrointestinal é de aproximadamente 5 a 8%. Essa absorção é potencializada em dietas deficientes em cálcio e ferro e dietas com baixos valores de proteínas. Já o zinco diminui a absorção do cádmio, provavelmente por estimular a produção de metalotioneína (Goyer, 1995). A absorção do metal ocorre indiferentemente da quantidade do mesmo já presente no organismo, e sua excreção através da urina ou do trato intestinal é pequena (Massaro, 1997). A ingestão semanal tolerável provisória (PTWI) de cádmio foi estabelecida em 7 µg/kg peso corpóreo (FAO/WHO, 1993 ; FAO/WHO, 1997).

Após absorção pelo trato gastrointestinal ou pelos pulmões, o cádmio entra na corrente sanguínea e é transportado, ligando-se à proteínas de grande peso molecular, principalmente a albumina, bem como às células vermelhas do sangue (Goyer, 1995). No caso de intoxicações crônicas, há, no início, um acúmulo progressivo do metal nos tecidos moles (Massaro, 1997), principalmente o fígado. Quando absorvido nos tecidos o metal induz a síntese da metalotioneína (Nordberg, 1999).

Metalotioneína é uma família de proteínas de baixo peso molecular, e sua composição em aminoácidos é caracterizada por aproximadamente 30% de cisteína e ausência de aminoácidos aromáticos (Goyer, 1995). O complexo cádmio-metalotioneína (Cd-MT) não é tóxico, mas quando o nível de cádmio excede a concentração crítica, o metal, em sua forma livre, pode provocar danos às células. O complexo Cd-MT formado é em parte liberado dos tecidos para o plasma sanguíneo (Nordberg and Nordberg, 1975) e é, então, eficientemente transportado para os rins, passando através da membrana glomerular e absorvido pelas células dos túbulos renais (Fowler and Nordberg, 1978).

Efeitos tóxicos

As principais conseqüências de exposições à baixos níveis de Cd, à longo prazo, são as doenças crônicas obstrutivas pulmonares, enfisemas e doenças crônicas dos túbulos renais. Também pode haver conseqüências no sistema cardiovascular e esquelético (Goyer, 1995).

Independente da rota de exposição, o rim é considerado como órgão crítico da contaminação por cádmio. Quando o complexo Cd-MT chega às células dos túbulos renais ele é transportado para dentro dos lisossomos, onde a metalotioneína é catabolizada. Ao mesmo tempo, ocorre indução da síntese de nova metalotioneína na célula que se liga então ao cádmio livre formado. A taxa de influxo de Cd-MT nas células dos tubulos renais e a taxa de síntese da MT regula a quantidade de íons livres do metal. Quando o influxo do complexo é alto, a síntese da proteína é deficiente, e a quantidade de Cd livre é suficiente para interagir com a membrana e causar danos à célula (Nordberg, 2000).

A toxicidade renal se desenvolve quando a concentração total do metal no córtex alcança níveis entre 50 e 300 $\mu\text{g/g}$ (Nordberg, 2000). Estes níveis podem ser alcançados após a ingestão de 140-260 $\mu\text{g Cd/dia}$ por 50 anos ou inalação de $50\mu\text{g/m}^3$ por 10 anos. A toxicidade é caracterizada por proteinúria, aminoacidúria, glucosúria, diminuição da reabsorção de fosfato pelo tubulo renal e excreção de cádmio pela urina. Mudanças morfológicas ocorrem nos estágios iniciais da doença, evoluindo para reação inflamatória intersticial e para fibrose renal (Goyer, 1995).

O cádmio também é conhecido por afetar o metabolismo do cálcio, e indivíduos com nefropatias severas por esse metal podem ter cálculos renais. O excesso de perda do cálcio na urina devido aos danos causados nos rins podem levar a mobilização do mesmo, armazenado no esqueleto, para manter os níveis séricos requeridos, provocando a osteomalacia em homens (Massaro, 1997). Alterações nos ossos fazem parte de uma síndrome denominada de “doença itai-itai” e foi primeiramente descoberta no Japão como resultado de uma intoxicação por Cd, em mulheres em fase-menopausa, durante a segunda guerra mundial. As vítimas sofrem de perda de peso, deformidades, numerosas microfaturas desenvolvidas no esqueleto com aumento da fragilidade devido à perda de cálcio e fosfato e dor nos ossos (Kjellstrom, 1992).

Estudos com animais de laboratório têm demonstrado aumento de tumores locais como sarcomas e tumores nos testículos e próstata em animais expostos a cádmio. Alguns estudos epidemiológicos recentes indicaram um aumento na mortalidade por câncer de próstata e aumento de câncer de pulmão em trabalhadores expostos ao cádmio (Nordberg, 1999).

Numa revisão da genotoxicidade, carcinogenotoxicidade e carcinogenicidade do cádmio, a Agencia Internacional de Pesquisa (IARC) (IARC, 1993), em conjunto com o Comitê Científico em Toxicologia de Metais (Nordberg, 1992) e Organização Mundial de Saúde (WHO, 1992), considerou o cádmio e seus compostos como carcinogênicos para humanos. Porém, mais recentemente, um número de trabalhos têm questionado os estudos epidemiológicos, os quais a IARC baseou suas conclusões (Jaup et al, 1998).

O cádmio não passa a barreira placentária, provavelmente devido ao papel sequestrante da metalotioneína. A concentração desta proteína aumenta na placenta de mulheres grávidas fumantes. O feto é provavelmente protegido devido à esse mecanismo e a acumulação de vários metais também aumenta a concentração da proteína no tecido placentário (Nordberg, 2000). Estudo com ratos que receberam injeção intravenosa contendo o cádmio, mostraram que este metal não ultrapassa a barreira hematoencefálica em estágios avançados da gestação ou em animais adultos. Desta maneira, efeitos tóxicos no sistema nervoso central relatados, devido ao cádmio, são provavelmente secundários, possivelmente por interferências do metal com o metabolismo do zinco (Nordberg, 1972, 2000).

Estudos epidemiológicos realizados, sugerem que o cádmio é um agente etiológico da hipertensão. Trabalhos mais recentes descobriram um aumento na pressão sistólica do sangue em trabalhadores expostos à esse metal (Thun et al, 1989). Ratos expostos ao cádmio através de água potável (Kopp et al, 1983) desenvolveram mudanças eletrocardiográficas e bioquímicas no miocárdio e agravamento do estado funcional deste músculo. Esses efeitos podem estar relacionados à diminuição do fosfato de alta energia armazenado no miocárdio, redução da contractibilidade do mesmo e diminuição da excitabilidade do sistema de condução cardíaca (Goyer, 1995). Jamall e Sprowls (Jamall and Sprowls, 1987) descobriram que ratos cujas dietas eram suplementadas com cobre, selênio e cádmio tinham uma redução acentuada na glutathione peroxidase, superóxido dismutase e catalase citólicas do coração. Eles sugeriram que as mitocôndrias do órgão são o ponto das lesões bioquímicas induzidas pelo cádmio no miocárdio.

2. Chumbo

O chumbo é o metal tóxico mais abundante. A principal fonte de exposição humana é o alimento, que obtém o chumbo principalmente da água e da deposição aérea nos vegetais. Com a proibição do uso de chumbo em tintas e como

aditivo da gasolina na maioria dos países, a exposição humana a este metal tem decrescido significativamente nos últimos anos (Ducoffre, 1990; Richard, 1993; Lippmann, 1990). O potencial para contaminação elevadas, porém, ainda existe em casas nas quais foram utilizadas tintas à base de chumbo e em ambientes ocupacionais.

O chumbo é um metal divalente e freqüentemente compete com outros íons divalentes, como ferro, cálcio e zinco, com respeito aos processos bioquímicos, levando a efeitos adversos no organismo (Massaro, 1997). O sistema nervoso, hematológico e renal são os principais alvos da ação tóxica do chumbo. Adicionalmente, este metal pode atravessar a placenta e acarretar prejuízos no desenvolvimento do feto (Nolan, 1992; Massaro, 1997).

Absorção, distribuição e excreção

A absorção do chumbo pelo trato gastro intestinal depende de uma variedade de fatores, incluindo nível de cálcio, fósforo, zinco, ferro, gordura, proteína e vitamina D presentes no intestino, a quantidade do metal ingerida, e sua forma química (Heard, 1982; Richard, 1993; Morton, 1985; Holt, 1987). A absorção em adultos, normalmente, é de 5 a 15% e geralmente menos que 5% é retido pelo organismo. Crianças possuem um maior grau de absorção, 41% em média, e 32% é retido (Goyer, 1995).

Existem evidências que dieta com baixo teor de cálcio e ferro pode aumentar a absorção do chumbo (Bogden, 1992; Shenggao, 2000; Bogden, 1997). A quantidade do metal absorvido é geralmente maior quando o estômago está vazio (Massaro, 1997). O alimento contribui, em média, com 110 µg de chumbo e a água com 40 µg de chumbo por dia numa ingestão diária prevista de ~150 µg (Gabal, 1991). A ingestão semanal tolerável provisória (PTWI) é de 25 µg/kg peso corpóreo (FAO/WHO, 1997).

A absorção do chumbo pelos pulmões depende, além da concentração, do volume de ar respirado, se o metal está na forma de partícula ou vapor, e o tamanho das partículas. Aproximadamente 90% das partículas contendo o chumbo no

ambiente aéreo, são retidas nos pulmões (Goyer, 1995). Quando o vapor é inalado, aproximadamente 35 a 40% do metal chega na corrente sanguínea (Booker, 1969).

Uma vez absorvido pelo organismo, o chumbo é distribuído entre o sangue, tecidos moles e esqueleto. Após 30 - 40 dias, 4% do total absorvido está no sangue, predominantemente nos eritrócitos, e após 30 anos, 94% do total corpóreo está depositado nos ossos. A rápida retirada do chumbo do sangue é atribuível em parte a transferência do mesmo para os ossos (Heard, 1984; Richard, 1993 Boeckx, 1986). Exposições crônicas resultará em altas taxas de acumulação, que pode chegar a 500 mg em atividades ocupacionais (Goyer, 1995).

Em exposições crônicas de adultos humanos, o fígado pode conter aproximadamente 2 a 3% do total corpóreo (Blanchard, 1970). Parte do metal originário do fígado é excretado pela secreção biliar e parte retorna ao sangue. Resultados de estudos em cachorros e roedores indicam que os rins podem acumular 15 a 20% do metal injetado intra venoso, dentro das primeiras 1 – 2 horas, sendo que uma porção substancial é reabsorvida ou perdida na urina (Victery, 1979; Richards; Keller, 1980).

Recentes evidências demonstram que o chumbo armazenado no esqueleto materno é mobilizado durante a gravidez e, em parte é transferido através da corrente sangüínea para o feto (Gulson, 1997; Gulson, 1999; Shenggao et al, 2000). A acumulação nos tecidos do feto, incluindo cérebro, é proporcional ao nível sangüíneo materno (Goyer, 1995).

O chumbo no sistema nervoso central tende a se concentrar na matéria cinza, provavelmente devido a depleção de íons Ca^{2+} armazenados dentro das células, pela presença do metal, facilitando seu transporte através da barreira sangue – cérebro (Kerper, 1997a; Kerper, 1997b).

Efeitos tóxicos

No sistema nervoso, o chumbo é conhecido por substituir o cálcio como um segundo mensageiro e pode ligar-se a calmodulina, alterando a liberação dos neurotransmissores dopamina, acetilcolina e ácido gama amino butírico (GABA)

(Eroudu, 1985; Hemmings, 1989; Minnema, 1988; Massaro, 1997). Na encefalopatia induzida pela toxicidade do chumbo, ocorre edema cerebral em áreas intersticiais devido à danos na integridade dos vasos sanguíneos. Níveis de chumbo elevados rompem esses vasos, ocorrendo acúmulo de proteínas e aumento da pressão osmótica. Esse edema causa um aumento na pressão intracraniana e restringe o fluxo de sangue para o cérebro, resultando em isquemia (Clasen, 1973; Goldstein, 1974).

Os efeitos críticos ou mais sensíveis em crianças envolvem o sistema nervoso (EPA, 1989; Needleman, 1990; Goeyer, 1995; NRC, 1993). Dependendo do nível de exposição ao chumbo, crianças podem ter sintomas como ataxia, convulsões, dores de cabeça, e tendem a exibir comportamentos de hiperatividade (Bressler, 1991; Needleman, 1990). Existe hoje uma preocupação grande quanto à exposição de crianças à concentrações baixas de chumbo. Alterações neurológicas e neurocomportamentais, que podem afetar o processo de desenvolvimento e diminuir a capacidade de aprendizado, têm sido observadas em crianças que apresentam indicadores biológicos de exposição a chumbo considerados normais (Whitney, 1987; Massaro, 1997; Davis, 1987; Miller, 1990; Musshak, 1992).

A neuropatia periférica é uma manifestação clássica da toxicidade do chumbo em adultos, e caracterizaram pintores de casas e outros trabalhadores com exposição ocupacional excessiva mais que meio século atrás (EPA, 1986). A nefrotoxicidade aguda é limitada à mudanças funcionais e morfológicas em células do túbulo proximal (Goyer e Rhyne, 1973). É manifestada clinicamente pelo decréscimo das funções de transporte dependentes de energia, incluindo aminoacidúria, glicosúria e transporte de íons. Intoxicação crônica pelo chumbo é similar à aguda e sugere mecanismos patológicos semelhantes. Corpos de inclusão nuclear tornam-se menos comuns, pois a atrofia tubular renal e fibrose intersticial aumentam bastante. A disfunção do túbulo proximal não é geralmente demonstrável na fase crônica da nefropatia, mas fibroses intersticiais são associados com azotemia renal assintomática e com taxa de filtração glomerular reduzida. Os efeitos tóxicos do metal sobre os rins podem levar à problemas com outros sistemas orgânicos, tais como hipertensão e alterações danosas nos hormônios circulantes e metabolismo dos ossos (Massaro, 1997).

A intoxicação com o chumbo pode produzir uma anemia, a qual resulta de dois efeitos: diminuição do tempo de vida do eritrócito e danos na síntese da heme. O primeiro é provavelmente devido ao aumento da fragilidade mecânica da membrana celular e é acompanhada da inibição das ATPases sódio e potássio dependentes (EPA, 1986). A diminuição da síntese da heme é consequência de uma série de eventos. Existe depressão da coproporfirinogênio oxidase, resultando no aumento da atividade da coproporfirina. O chumbo diminui a atividade da ferroquelatase, levando a incorporação de zinco na molécula da porfirina (zinco protoporfirina), em substituição ao ferro, diminuindo a síntese da heme. Esta diminuição é um estímulo para inibição na atividade do ácido δ - aminolevulínico sintetase (ALA-D), enzima envolvida no primeiro passo do processo de síntese, levando a um aumento da produção do ácido aminolevulínico (ALA), no sangue circulante e na urina.

Outro efeito tóxico de chumbo se dá ao nível do sistema cardiovascular. Um aumento na pressão sangüínea é provavelmente o efeito adverso mais sensível que ocorre na população adulta. O chumbo pode afetar a pressão sangüínea alterando a sensibilidade vascular dos músculos lisos ao estímulo vasoativo, ou indiretamente, alterando o fornecimento neuroendócrino para os músculos lisos vasculares. Pessoas expostas ao metal podem ter atividade plasmática da renina aumentada, causando a hipertensão (Vander, 1988).

A toxicidade do chumbo é conhecida, também, por influenciar os órgãos reprodutores masculinos e femininos em ambos animais de laboratório e humanos que trabalham em ambientes com alta concentração de chumbo. Uma incidência crescente de abortos espontâneos tem sido documentados em mulheres e homens que apresentaram decréscimo na função endócrina testicular e na contagem de espermatozoides, bem como sua morfologia alterada (Rodamlans, 1988; Cullen, 1984; Assennato, 1986).

A influência do chumbo sobre os ossos, nos quais é armazenado, afeta principalmente o metabolismo da vitamina D₃. O metal também influencia vários eventos bioquímicos e fisiológicos envolvendo a remodelação dos ossos (Massaro, 1997). O chumbo pode acumular nos ossos no começo da vida fetal e crianças são aparentemente mais susceptíveis à toxicidade ao metal que adultos. Danos no

desenvolvimento dos dentes e maturação atrasada dos ossos tem sido relatadas em casos de envenenamento congênito (Pearl, 1980; Schwartz, 1986).

O chumbo é classificado como um carcinogênio 2B pela IARC (IARC, 1987), isto é, existe evidência de carcinogenicidade suficiente em animais de laboratório, mas não em humanos. A indução de adenocarcinoma em ratos é relacionada a dose, mas não foi relatada à níveis abaixo daqueles que produzem nefrotoxicidade (EPA, 1989).

3. Mercúrio

O mercúrio, na sua forma elementar, Hg^0 , é um metal líquido cor cinza prateado e brilhante. Na natureza, ele pode estar presente também na forma inorgânica monovalente e divalente e na forma orgânica, como compostos de metilmercúrio (Sato, 2000). As principais fontes de mercúrio no meio ambiente são a evaporação natural da crosta terrestre, que gira em torno de 25000 a 150000 ton/ano, e as atividades industriais e de mineração. O homem é principalmente exposto ao mercúrio através da inalação de vapor de mercúrio Hg^0 e através da ingestão de compostos de metilmercúrio (CH_3HgX) encontrados, principalmente, em frutos do mar e peixes. O sistema nervoso central e os rins são os principais alvos do efeito tóxico do mercúrio no homem (Clarkson, 1997). A ingestão semanal tolerável provisória (PTWI) para o Hg total é de $5 \mu g.kg^{-1}$ de peso corpóreo e $3.3 \mu g.kg^{-1}$ de peso corpóreo para o metilmercúrio (FAO/WHO, 1997).

Absorção, distribuição e excreção

O mercúrio metálico ou elementar se volatiliza à temperatura ambiente e é absorvido, na sua maior parte, por inalação e difundido pelas membranas alveolares. Sendo lipossolúvel, tem grande afinidade com as células vermelhas do sangue e com o sistema nervoso central. Quando ingerido, apenas 0,01% do mercúrio metálico é absorvido pelo trato gastrointestinal, não sendo então uma forma química de importância toxicológica por esta via de exposição (Goyer, 1995).

A absorção gastrointestinal dos sais inorgânicos de mercúrio é menor que 15% em ratos e cerca de 7% no homem. Após exposição à sais inorgânicos de mercúrio, bem como à de vapor do metal, o mercúrio é acumulado nos rins, principalmente pela sua grande afinidade por grupos tióis de proteínas (Massaro, 1997). Nas células renais, o mercúrio se localiza nos lisossomos (Madsen, 1978), sendo uma pequena parte excretada na urina numa taxa que depende do grau de saturação de sítios ligantes com alta afinidade à mercúrio (Jonsson et al, 1999).

A forma orgânica do mercúrio, como o metilmercúrio, apresenta uma absorção entre 90 a 95% (Goyer, 1995) e é considerada a forma mais tóxica do metal pela exposição gastrointestinal. A exposição humana ao mercúrio orgânico se dá, principalmente, pelo consumo de peixe contaminado. Após sua absorção, parte do mercúrio orgânico é convertido à inorgânico e parte armazenado no cérebro e fígado (Massaro, 1997). Cerca de 90% do metilmercúrio é excretado pelas fezes após exposição aguda ou crônica (Miettinen, 1973), e a sua meia-vida biológica esta em torno de 70 dias.

Todas as formas de mercúrio atravessam a placenta e chegam ao feto. Concentrações de mercúrio no feto após exposição à compostos mercúrio orgânico são àquelas encontradas nos tecidos maternos, e os níveis de metilmercúrio na células vermelhas do sangue fetal são 30% maiores que nas células da mãe. Embora o leite materno possa conter somente 5% da concentração do mercúrio do sangue materno, exposição neonatal ao metal pode ser aumentada pela amamentação (Grandjean et al, 1994).

Efeitos Tóxicos

De maneira geral, à nível celular, o mercúrio se liga a uma variedade de sistemas enzimáticos, incluindo os de microsomas e de mitocôndrias, provocando desintegração dos tecidos, com formação de proteinomercúriais solúveis, por bloqueio do grupamentos –SH, devido à grande afinidade por substâncias que contem sulfidrilas; bem como a própria inibição dos sistemas enzimáticos fundamentais e de oxidação celular (Filho, 1988).

A inalação do vapor de mercúrio pode produzir uma bronquite aguda e corrosiva e uma pneumonia intersticial e, se não for fatal, pode vir associado com sintomas de efeitos no SNC, como tremor e aumento de excitabilidade. Sinais precoces não são específicos e são chamados de “Síndrome astênica-vegetativa” ou “micromercurialismo”. Com exposição crescente, os sintomas neurológicos são acompanhados de mudanças de personalidade e no comportamento, com perda de memória, aumento da excitabilidade, depressão severa, delírios e alucinações. Casos de proteinúria e até mesmo síndrome nefrótica podem ocorrer em pessoas com exposição ao vapor do metal, particularmente em exposições crônicas (Goyer, 1995).

Em intoxicações agudas por mercúrio inorgânico ocorre ulceração corrosiva, sangramento e necrose do trato gastrointestinal, as quais geralmente são acompanhadas de choque e colapso circulatório. Insuficiência renal ocorre dentro de 24 horas devido à necrose do epitélio tubular proximal seguido de oligúria, anúria e uremia (Goyer, 1995). A exposição crônica aos sais de mercúrio (II) ou de vapor de mercúrio elementar, podem induzir à uma doença glomerular imunológica (Filho, 1988).

Os principais efeitos que a exposição ao metil mercúrio causa à saúde humana são efeitos neurotóxicos em adultos (Bakir et al, 1973) e toxicidade aos fetos de mães expostas ao composto durante a gravidez (Cox et al, 1989). Efeito genotóxico que resulta em aberrações cromossômicas também foram demonstrados em populações expostas ao metil-Hg (WHO, 1990; Berlin, 1986). A exposição de fetos in útero à altos níveis de mercúrio resulta em migração anormal dos neurônios e

organização desordenada do núcleo cerebral (agrupamento de neurônios) e da disposição dos neurônios no córtex. O metil-Hg interage com DNA e RNA e liga-se à grupos sulfidrílas, resultando em mudanças nas estruturas secundárias da síntese dos mesmos. Estudos em ratos demonstraram um efeito do composto nos microtúbulos de neurônios. Essas observações podem fornecer a base celular para as mudanças neuropatológicas observadas na configuração do modelo de migração de neurônios durante o desenvolvimento, e acredita-se ser a base para os efeitos na formação no SNC. Ratos machos são mais sensíveis do que as fêmeas, coerente com os casos em humanos (Sager et al, 1984; Choie et al, 1978).

Um trabalho realizado na Pennsylvania, USA (Shenker et al, 1997) confirmou que os mecanismos de defesa do organismo humano, representam um alvo vulnerável aos compostos orgânicos de mercúrio. Os resultados mostraram evidências de que, exposições crônicas à níveis baixos do metal, induzem a apoptose de Células-T e, do ponto de vista clínico, resulta em um insidioso efeito associado com a função imuno depressora, de maneira possivelmente assintomática.

Manifestações clínicas dos efeitos neurotóxicos são: parestesia, uma sensação de dormência e de formigamento ao redor da boca, lábios e extremidades, particularmente os dedos do pé e das mãos; ataxia, um andar trôpego e desajeitado, dificuldade de engolir e articular palavras; neurastenia, uma sensação generalizada de fraqueza, fadiga e inabilidade de concentração; perda de visão e audição; espasticidade e tremor: e finalmente, coma e morte (Goyer, 1995).

VI. METODOLOGIA ANALÍTICA PARA DETERMINAÇÃO DE METAIS

O interesse na determinação de elementos traços em vegetais vem desde o começo do século XIX, para estimar impactos ambientais, efeitos nutricionais e exploração geoquímica (Accum, 1820). Até os anos 20 do século XX, determinações quantitativas de elementos traços eram realizadas por métodos colorimétricos e volumétricos, com níveis de detecção de mg kg^{-1} . O rápido desenvolvimento das técnicas analíticas nas últimas décadas capacitaram os cientistas a produzir dados à níveis de $\mu\text{g kg}^{-1}$ e até à ng kg^{-1} (Azcue, 1994).

O procedimento analítico para análise de metais nas diferentes matrizes envolve, basicamente, duas etapas: digestão da matéria orgânica e/ou extração do metal e determinação quantitativa do metal.

1. Digestão da matéria orgânica

Na determinação quantitativa de metais em amostras de natureza orgânica, é necessário primeiro liberar os mesmos da matriz carbonada, transformando-os em formas inorgânicas livres (Anderson, 1987). Neste processo, a matéria orgânica é completamente destruída, ou oxidada, sendo convertida à CO_2 , H_2O , N_2 ou óxidos de nitrogênio, e sais inorgânicos apropriados para análise. Este

processo de oxidação é realizada através de procedimentos de digestão via seca ou via úmida (Anderson, 1987).

Na digestão via úmida a amostra é aquecida na presença de ácidos minerais concentrados, com caráter oxidante, ou mistura desses ácidos. Se os ácidos são suficientemente oxidantes, as amostras são aquecidas com temperaturas adequadas e por períodos de tempo adequados, a oxidação completa da amostra ocorrerá. Os ácidos mais comumente utilizados são: o ácido nítrico, o sulfúrico e o perclórico; em presença ou não de água oxigenada, um forte agente oxidante.

O ácido nítrico tem o ponto de ebulição à temperatura baixa (120°C), o que pode limitar o seu uso, apesar de ser um ótimo agente oxidante, pois tende a evaporar antes que a reação tenha sido completada. Para solucionar este problema pode-se fazer um refluxo utilizando condensadores ou mesmo um vidro de relógio se a digestão estiver ocorrendo em béquer. Muitos métodos repetem pequenas adições do ácido durante o processo de decomposição para substituir o ácido perdido por evaporação. Uma vantagem do uso deste ácido é sua fácil remoção antes do final da determinação se necessário. Elementos metálicos, em geral, formam sais solúveis com o ácido nítrico, porém nem todas as matrizes orgânicas são decompostas por ele sozinho (Crosby, 1977).

O ácido sulfúrico possui ponto de ebulição à temperatura mais alta (338°C), e é o mais usado para aumentar o ponto de ebulição de uma mistura ácida na digestão da amostra, embora ele mesmo tenha propriedades oxidantes e desidratantes. Quando usado sozinho, tende a reduzir a matéria orgânica à um resíduo carbonizado (carvão), o qual pode levar a perdas dos elementos que formam hidretos voláteis, como arsênio e selênio. Seu alto ponto de ebulição dificulta sua remoção no final da decomposição. Outra desvantagem adicional é sua tendência de formar compostos insolúveis com elementos alcalinos terrosos; tais precipitados tendem a absorver quantidades traços de outros elementos, por exemplo o Pb, o qual não é facilmente re-extraído (Crosby, 1977).

Muitas misturas oxidantes também contêm o ácido perclórico, o qual é azeotrópico com a água (72%) e tem ponto de ebulição à 203°C . O ácido perclórico é um excelente oxidante, mas que não deve ser usado sozinho pois reage violentamente com matéria orgânica, podendo provocar explosões. É utilizado comumente junto com ácido nítrico e não deve ser evaporado à securo, pois como perclorato inorgânico é explosivo (Crosby, 1977). O peróxido de hidrogênio (H_2O_2), como o ácido perclórico, é também incluído em misturas oxidantes para aumentar a velocidade da reação de oxidação. É disponível em alto grau de pureza e decompõe para formar água.

Combinações dos reagentes referidos anteriormente são usados para digestão de amostras. A mistura dos ácidos nítrico e sulfúrico, por exemplo, são largamente usados para decomposição de plantas, enquanto misturas dos ácidos nítrico, sulfúrico e perclórico são usados para materiais contendo gorduras, as quais decompõe somente com dificuldade. O ácido nítrico é frequentemente usado quando a mistura contém altos níveis de cloreto, o qual leva à perdas de arsênio e outros metais que formam haletos voláteis. A mistura nítrica-perclórica tem sido recomendada para

destruição de proteínas e carboidratos, mas não quando há gordura, pois a reação inicial pode ser violenta (Crosby, 1977).

Na digestão via seca, a matéria orgânica é eliminada por aquecimento em forno mufla à temperaturas elevadas (até 600°C), deixando um resíduo inorgânico, cinzas, consistindo de óxidos dos metais, bem como de sulfatos, fosfatos e silicatos não voláteis, os quais são posteriormente solubilizados em soluções ácidas para determinação do analito (Anderson, 1987).

O principal problema com esta forma de digestão é que alguns elementos podem ser convertidos em formas voláteis e serem perdidos completa ou parcialmente no aquecimento, especialmente para As, Sb, Cu, Ag, Se, Cr, Cd, Sn, Pb e Hg. Essas perdas podem ser mais severas quanto maior for a temperatura utilizada, e temperaturas mais baixas podem levar à incompleta incineração das amostras, levando a erros na determinação do analito. Alguns elementos como Zn, Pb, Fe, Sn, Cr e Sb são mais propensos à volatilização na presença de halogênios. Para solucionar este problema, pode-se iniciar o incineramento à temperaturas mais baixas seguida de solubilização do material mineral formado com água, e posterior incineramento, subindo a temperatura para valores mais altos a fim de completar a digestão (Crosby, 1977).

Em adição à volatilização que pode ocorrer, alguns metais podem também ser perdidos pela reação com o frasco por adsorção ou ainda por formação de compostos os quais não são solúveis no subsequente procedimento de solubilização (Gorsuch, 1970, Crosby, 1977). Com o objetivo de facilitar a decomposição da matéria orgânica, bem como prevenir perdas por volatilização ou reação com as paredes do vidro do frasco, alguns compostos, chamados de “ash-aid” ou ajudador de incineração, podem ser adicionados no começo da digestão, ou depois da matéria orgânica parcialmente decomposta. O ácido nítrico ajuda a produzir uma cinza clara, a qual é rapidamente solúvel, mas deve ser usada somente no estágio final para prevenir ignição. O ácido sulfúrico tem a capacidade de formar sulfatos não voláteis, com por exemplo o Pb, reduzindo assim perdas dos metais por volatilização. Nitratos de metais alcalinos como nitratos de cálcio e magnésio, atuam como agentes oxidantes, similares ao ácido nítrico, acelerando a decomposição, e além disso aumenta o volume das cinzas para reduzir o contato da amostra com o frasco, evitando perdas relacionadas a interações com o mesmo (Crosby, 1977).

A principal vantagem da digestão via seca é que grandes quantidades de amostras podem ser mineralizadas, o que diminui o limite de quantificação da amostra, tornando-se assim um método com sensibilidade maior e além disso, apesar de um pouco mais demorado, não necessita de constante atenção do operador, podendo

mesmo ser realizado durante à noite. Também evita o uso de grandes quantidade de reagentes, produzindo valores baixos de branco (Crosby, 1977).

2. Determinação quantitativa dos metais

Espectrofotometria de Absorção Atômica de chama (AAS)

A absorção de radiação por átomos na atmosfera do sol foi primeiramente observada em 1814. No entanto, foi somente em 1953 que um físico, Alan Walsh, demonstrou que a absorção atômica poderia ser usada como um instrumento analítico quantitativo nos laboratórios de química. Hoje em dia a espectrofotometria de Absorção Atômica é um dos métodos mais utilizados na química analítica dos metais (Willard et al, 1988).

De acordo com a teoria quântica, os átomos podem existir somente em níveis discretos de energia, os quais dependem de suas configurações eletrônicas. Quando um átomo muda de um nível energético para um outro, ele absorve ou emite uma quantidade de energia exatamente igual a diferença entre os dois níveis. Para passar de um nível menos energético para um mais energético ele deve absorver, e ao contrário ele emite energia (Skoog, 1998).

A radiação eletromagnética possui características tanto de onda como de partícula; ela pode ser considerada como uma onda viajando a velocidade da luz (c) consistindo de partículas discretas de energia, conhecida como fótons. Como onda, ela possui parâmetros como frequência (ν) e comprimento de onda (λ) que se relacionam com a energia do fóton (E), pela constante de Planck (h) e a velocidade da luz (c) conforme a equação: $E = h \nu = h c/\lambda$. Portanto para cada frequência do espectro eletromagnético têm-se uma dada energia, e cada átomo absorverá uma radiação com frequência tal, que possua a energia igual a diferença energética entre os níveis inicial e excitado do átomo, como já mencionado anteriormente (Willard et al, 1988).

Embora outras transições eletrônicas sejam possíveis, o espectro de absorção atômica de um elemento consiste de uma série de linhas de ressonância, todas originárias do estado eletrônico fundamental e terminando em vários estados excitados. Usualmente a transição entre o estado fundamental e o primeiro estado

excitado, conhecido como primeira linha de ressonância, é a linha com absorvidade mais forte.

O fenômeno da espectroscopia de absorção atômica pode ser dividido em dois processos principais: produção de átomos livres num estado específico necessário para que se possa ocorrer a absorção; e a absorção de uma radiação através de uma fonte externa, por estes átomos (Willard et al, 1988). Uma chama como a produzida com uma mistura ar-acetileno, a qual produz uma temperatura entre 2100 a 2400^oC, tem a capacidade de atomizar o analíto, isto é, colocar o metal em forma de vapor, no estado de oxidação zero (metálico) e no seu estado fundamental, o que o torna livre para absorver a energia radiante que passa através da mesma

Em um atomizador de chama a solução da amostra é nebulizada por um fluxo de gás oxidante (ar) misturada com um gás combustível (acetileno), e carregado para a chama onde ocorre a atomização. A Figura 12 mostra um queimador de fluxo laminar (Skoog, 1998):

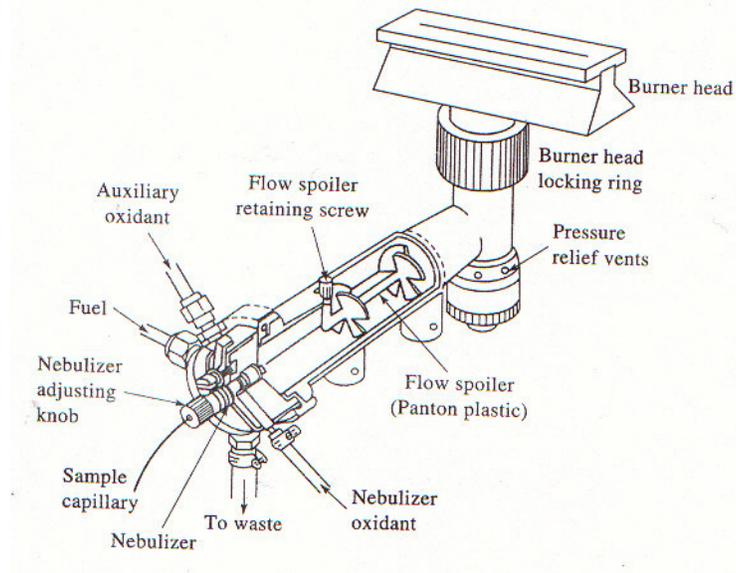


Figura 12: Queimador de Fluxo Laminar

Na chama ocorre um complexo desencadeamento de processos interconectados. Em primeiro lugar ocorre a dessolvatação, na qual o solvente é evaporado produzindo um aerossol molecular sólido finamente dividido. A dissociação da maioria dessas moléculas leva à um gás atômico. Alguns desses átomos assim formados, ionizam para produzir cátions e elétrons. Ocorre também produção de outras moléculas e átomos na chama como resultado de interações do combustível com o oxidante e com as várias espécies contidas na amostra (Skoog, 1998). A Figura 13 resume o processo de atomização:

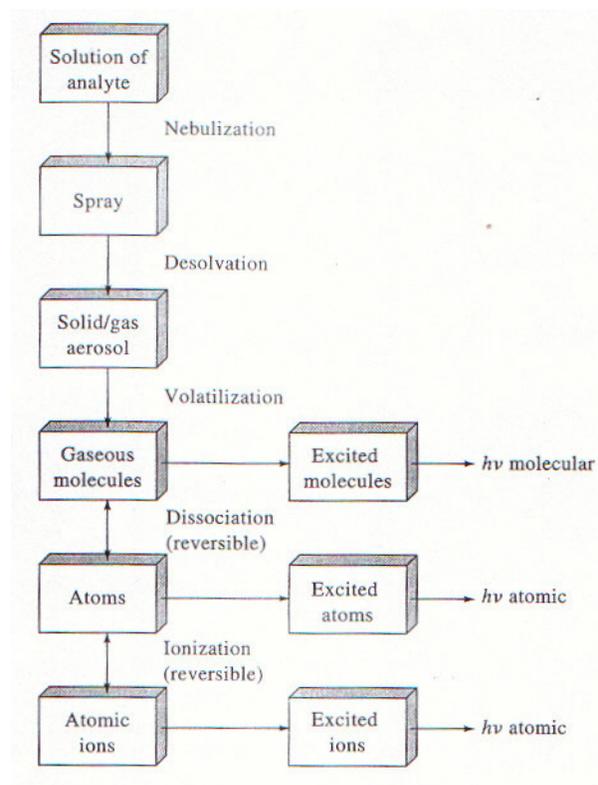


Figura 13: Processo de Atomização

Os instrumentos para espectrometria de absorção atômica (AAS) são similares no seu desenho em geral e consistem de uma fonte de radiação (para cada metal a ser analisado tem-se sua lâmpada específica), um suporte para a mostra (o queimador, no caso da chama), um seletor de comprimento de onda, um detector, um

processador de sinal e uma saída de dados. A Figura 14 apresenta um esquema geral de um típico espectrofotômetro de chama.

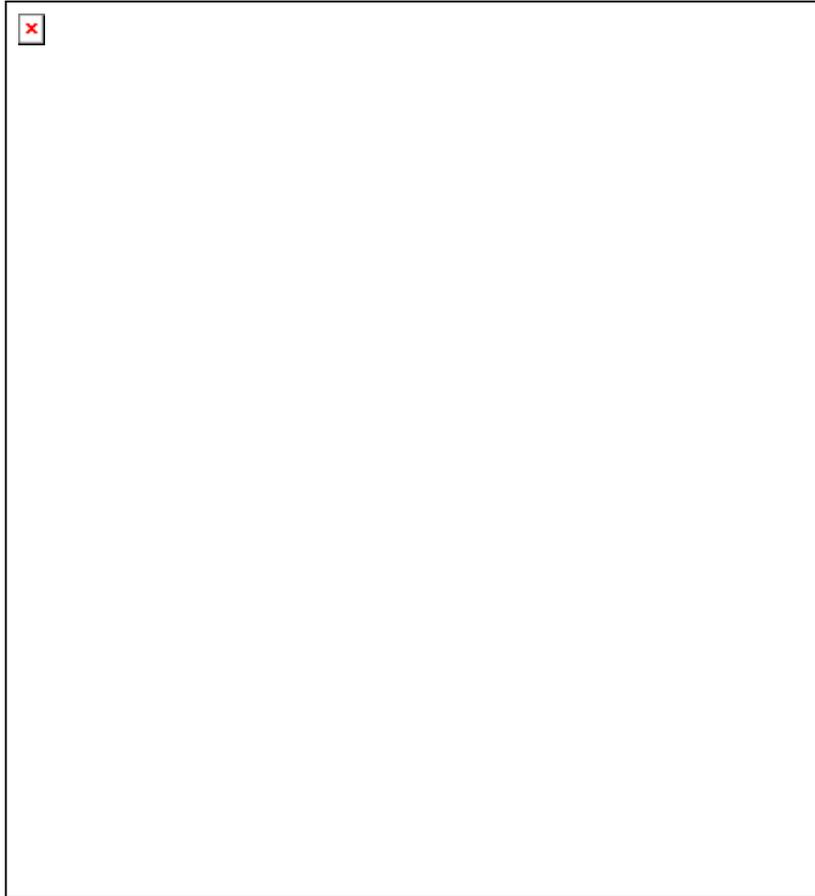


Figura 14: Espectrofotômetro de Chama: a) feixe simples, b) feixe duplo

A metodologia quantitativa de absorção atômica requer dois locais para medição ou leitura: um antes que o feixe passe através do meio que contem o analito (P_0) e outro depois (P) para que se tenha a quantidade da radiação que foi absorvida (absorvância). Esses dois termos são usados largamente na espectroscopia de absorção e são relacionadas com a proporção de P_0 e P as quais são: transmitância e absorvância. A primeira é definida como: $T = P/P_0$ e a absorvância como: $A = \log(P_0/P)$.

Para uma radiação monocromática, a absorvância é diretamente proporcional ao comprimento do caminho óptico " b " (no caso da chama, o comprimento do queimador) e da concentração " c " da espécie absorvente, pela fórmula: $A = abc$ (Lei de Beer), onde " a " é a constante de proporcionalidade chamada de absortividade.

Sendo assim, se o parâmetro "b" for mantido constante, a absorvância lida no aparelho será diretamente proporcional à concentração do analito na amostra, o que leva a possibilidade de, em determinadas faixas de concentração, traçar uma reta conc. X Abs. (curva de calibração), a fim de se quantificar o analito na amostra, o qual possui um valor desconhecido.

Espectrofotometria de Absorção Atômica - vapor frio (CV-AAS)

Esta técnica provê um método de análise dos metais que formam hidretos (As, Bi, Hg, Se, Sn e Te). Tal procedimento aumenta a sensibilidade de detecção de um fator de 10 a 100, pois uma vez formado, o vapor do hidreto metálico é separado do líquido (amostra) e levado, por um fluxo de gás inerte (N_2), para um tubo de quartzo colocado sobre o queimador do espectrofotômetro, onde passa o feixe óptico, para que ocorra a absorção.

O método envolve a reação do analito em uma solução ácida com borohidreto de sódio ($NaBH_4$) para formar hidretos gasosos, que não são estáveis à altas temperaturas. No caso do mercúrio, a reação com o borohidreto produz um vapor atômico do metal que pode ser analisado diretamente sem a necessidade de aquecimento.

O gerador de hidretos, em geral, consiste em um sistema de geração de vapor de fluxo contínuo, como ilustrado na Figura 15. Ele possui uma bomba peristáltica que bombeia continuamente a amostra, o borohidreto de sódio ($NaBH_4$) e o ácido (HCl 1:2) para um misturador múltiplo. A solução-mistura flui através de um "loop" de reação onde o hidreto do metal ou no caso, o Hg metálico, é formado e levado a um separador de gás/líquido onde é removido pelo gás inerte (N_2). O vapor do Hg é levado à uma cela de absorção de quartzo posicionada sobre o queimador. O analito é determinado usando o espectrofotômetro .

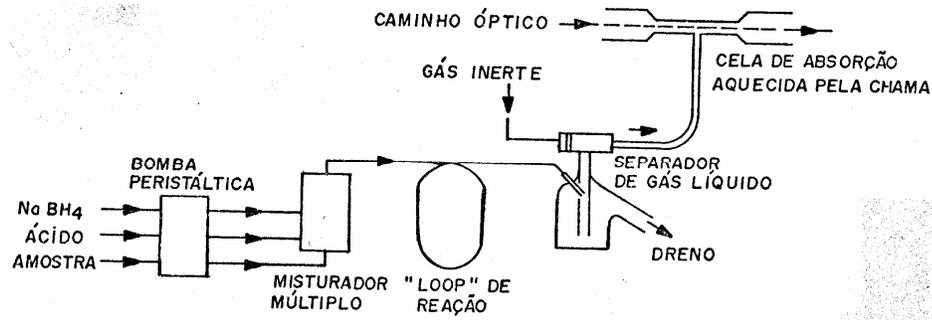


Figura 15 Diagrama esquemático do gerador de hidretos

Outro tipo de atomizador bastante utilizado seria o forno de grafite, o qual é acoplado aos espectrofotômetros de absorção atômica no lugar do queimador. Este tipo de atomizador, eletrotérmico, geralmente produz um grande aumento de sensibilidade, pois a amostra é inteiramente atomizada em um curto período, sendo o tempo médio de residência dos átomos no caminho óptico de um segundo ou mais. No atomizador eletrotérmico, poucos microlitros da amostra contida no tubo de grafite, são primeiramente evaporados à baixa temperatura e então incinerada subindo a temperatura do tubo. Depois de incinerar, a corrente é rapidamente aumentada para produzir um aquecimento de 2000 a 3000^oC, na qual ocorre a atomização do analito, que então absorverá a radiação que atravessa o tubo (Skoog, 1998).

Outra técnica também utilizada para análise de metais é a espectrometria de emissão atômica. Aqui, além de ocorrer a atomização do analito ele é excitado à um estado eletrônico mais alto. O rápido relaxamento da espécie excitada produz então emissão de radiação característica que é usada para a determinação da mesma. Atualmente o uso do plasma (ICP), uma mistura gasosa condutora de eletricidade, como fonte produtora das espécies excitadas, tornou-se uma das mais importantes, pois entre outras, possui as vantagens de produzir baixa interferência interelementar, devido às altas temperaturas atingidas (4000 a 6000^oC), e produz espectros de emissão, obtidos para a maioria dos elementos, com uma única condição de excitação, isto é, perfaz análise multielementar simultaneamente (Skoog, 1998).

Para comparar os efeitos de diferentes preparações de amostras, particularmente a secagem e digestão, usadas para determinação de elementos traços incluindo chumbo e cádmio, mas não o mercúrio, em plantas; uma investigação foi realizada por Azcul e Mudroch (1994). Os resultados obtidos sugeriram que o incineramento à 550^o C seguida de digestão ácida usando uma mistura de HNO₃: H₂SO₄ (2:1) foi o melhor método encontrado para secagem e digestão das plantas para análise dos metais, os quais foram determinados por ICP. A Tabela 1 mostra os resultados deste e de outros estudos de metais pesados em plantas.

Tabela 1. Metodologias analíticas para análise dos metais cádmio, chumbo e mercúrio em matrizes vegetais

| Matriz | Partes analisadas | Incineramento | Digestão | Metais | Técnica | Referência |
|-------------------------|--------------------------|----------------------|---|---------------|----------------|----------------------|
| Cenoura | raíz-caule | 90 / 550 °C | HNO ₃ | Cd, Pb | GFAAS | Subu et al , 1992 |
| Plantas | raiz-caule | 80 °C | HNO ₃ /HClO ₄ | Cd | AAS | Otte et al, 1991 |
| Plantas | Folhas | - | HNO ₃ /HClO ₄ | Pb | ICP | Sheppard , 1991 |
| Vegetais | partes comestíveis | 72 °C | HNO ₃ /H ₂ SO ₄ /H ₂ O ₂ | Pb | AAS | Moseholm et al, 1992 |
| Vegetais | folhas-raizes | 70 °C | HNO ₃ | Pb, Cd | ICP | Boon, 1992 |
| Alface-espinafre | folhas-raizes | 70 / 450 °C | HNO ₃ / HCl | Cd | GFAAS | Mckenna et al, 1993 |
| Árvores | folhas | 110 °C | HNO ₃ /HClO ₄ | Pb | AAS | Madany et al, 1990 |
| Árvores | folhas | 105 °C | HNO ₃ | Cd, Pb | AAS | Chukuma, 1993 |
| Folhagens | folhas | Sec. ar / 450 °C | H ₂ O ₂ / HCl | Cd, Pb | ICP-AES | Rutzke et al, 1992 |
| Árvores | folhas | seca em ar | H ₂ SO ₄ /HNO ₃ | Hg | CV-AAS | Stark, 1990 |
| Azaléia | Folhas | 105 °C | H ₂ SO ₄ /HNO ₃ | Hg | AAS | Mierle et al, 1991 |
| Fitoterápicos | total | - | HNO ₃ 10% | Hg, Pb | CV-AAS e AAS | Chow, 1995 |
| Cenouras | total | - | APDC-MIBK | Pb, Cd | AAS | Wieczorek, 1997 |
| Folhas | total | - | HNO ₃ -H ₂ O ₂ | Hg, Pb, Cd | ICP-MS | Chatterjee, 1999 |
| Medic. chineses | total | - | HNO ₃ -microondas | Pb | ICP-MS/FIA | Ong, 2000 |
| Madeiras | total | - | - | Pb,Cd | NA-MS-SI | Brabander, 1999 |
| Trigo | total | - | Via seca | Pb, Cd | GFAAS | Conti, 2000 |

AAS = espectrofotômetro de absorção atômica ; GFAAS = AAS com forno de grafite; CV-AAS = AAS com vapor frio; ICP = espectrofotometria de emissão com plasma; ICP/MS: ICP com detector de massa; FIA: análise por injeção de fluxo; NA = ativação neutrônica

PARTE EXPERIMENTAL

I. MATERIAIS

1. Seleção e coleta de produtos fitoterápicos

Os produtos fitoterápicos podem se apresentar nas formas farmacêuticas sólidas, abrangendo os pós, extratos secos, granulados, cápsulas e comprimidos; semi-sólidas, que abrangem os extratos espessos, emulsões e supositórios; e líquidas, que abrangem os sucos, extratos aquosos, alcoolatos, tinturas, extratos fluidos e elixires. A cápsula é uma forma farmacêutica de dose individualizada, sendo constituída por um invólucro mais ou menos elástico e por um complexo farmacêutico que contém os constituintes ativos e os adjuvantes (Alache, 1995). Os complexos farmacêuticos podem ser produtos secos, geralmente pós ou granulados semi-sólidos, líquidos não aquosos ou extratos oleosos (Fahrig, 1983). Os pós são constituídos por partículas sólidas, de granulometria definida, de drogas vegetais moídas ou produtos secos.

Neste trabalho serão analisadas produtos medicinais em forma de pó ou extrato seco, os quais são utilizados para o preparo de cápsulas, que neste caso, representa a forma farmacêutica com maior potencial de exposição a metais através do consumo de medicamentos fitoterápicos.

Para selecionar os produtos com uso em medicamentos fitoterápicos que seriam objeto do estudo, pesquisou-se quais medicamentos fitoterápicos na fórmula de cápsula são mais vendidos em farmácias homeopáticas e de produtos naturais do Plano Piloto, Bsb-D.F. Em 1999, existiam 36 farmácias distribuídas igualmente entre as asas Sul e Norte de Brasília. Dentre estas, 19 farmácias foram selecionadas, aleatoriamente, para serem visitadas. Em 08 estabelecimentos, a ausência do farmacêutico causou um estado de

desconfiança nos balconistas e nos proprietários, que se recusaram a prestar as informações necessárias. Nas 11 farmácias que colaboraram com esta pesquisa, obteve-se uma relação dos 10 medicamentos fitoterápicos mais vendidos. Nestas farmácias foi feita a pergunta: ***Quais os 10 medicamentos fitoterápicos, em cápsula, mais vendidos à população?*** A Tabela 2 mostra os resultados obtidos. A frequência indica o número das farmácias onde determinado medicamento está entre os dez mais procurados pela comunidade. A espinheira-santa, por exemplo, foi citada em 8 estabelecimentos, significando uma demanda desse fitoterápico em 73 % das farmácias visitadas. Os produtos listados na Tabela 2 foram selecionados para o estudo.

Tabela 2: Medicamentos fitoterápicos mais vendidos em Brasília

| MEDICAMENTOS | FREQUÊNCIA | PERCENTUAL |
|--------------------|------------|------------|
| GINKGO | 11 | 100 |
| CASTANHA-DA-INDIA | 9 | 82 |
| CASCARA-SAGRADA | 8 | 73 |
| ESPINHEIRA-SANTA | 8 | 73 |
| GINSENG BRASILEIRO | 8 | 73 |
| GUARANA | 7 | 64 |
| CENTELLA ASIATICA | 6 | 55 |
| BERINJELA | 5 | 45 |
| ALCACHOFRA | 4 | 36 |
| CLORELLA | 3 | 27 |

Os estabelecimentos visitados foram convidados a participar do estudo, conforme modelo de carta constante no Anexo 1, com a doação de 100g do produto em pó, que deve ser acompanhado do laudo técnico, normalmente fornecido pelo fornecedor. As farmácias que participaram do estudo foram: Farmacêutica (CNB Sala 3040), contribuindo com 36 amostras; Farmácia

homeopática Volta à Natureza (SQN 302 bl. B lj. 3), com 12 amostras; Hervas Farmácia Homeopática (SQN 402 bl. E lj. 4), com 7 amostras; Botika (SQN 106 bl. B lj. 18), com 10 amostras; Farmcotécnica (Centro Clínico Torre I térreo na SQS 716), com 20 amostras; Farmagreen (SQS 407 bl.B lj.20), com 6 amostras; Farmácia Homeopática União (SQS 102 bl.A lj.27), com 6 amostras; Farmograu (SHLS 716 bl.J lj.40), com 26 amostras e Millenium (SQN 103 bl.B lj.38), com 7 amostras.

Os parâmetros dos laudos técnicos para cada uma das amostras recebidas estão apresentados no Anexo II. Nem todas amostras vieram acompanhadas do laudo técnico. Os principais parâmetros constantes nos laudos foram: o n° do lote, data de Fabricação/Validade, apresentação (pó ou extrato seco), fornecedor, origem da matéria-prima, método de secagem, pH, umidade, cinzas e matéria orgânica estranha.

Centro e trinta amostras foram fornecidas no período de agosto de 1999 a junho de 2000. As amostras chegaram ao laboratório em sacos de filme plástico limpos e bem vedados, e foram mantidas à temperatura ambiente até o momento da análise.

2. Análise de metais

a. Reagentes e soluções

HNO₃ 65 % P.A, marca Merck , máx. 0.0000005 % de Hg; solução padrão de mercúrio 1000 mg/L, marca Merck; 1-octanol puro, marca Merck; HCl 37% PA, marca ECIBRA, metais pesados, como Pb, máximo 0,0001%; NaBH₄ para síntese, marca Merck, pureza: >96%; amônio pirrolidineditiocarbamato (APDC), marca SIGMA, pureza: aprox. 99%; H₂SO₄ 98%, P.A. marca Merck, máx. 0,0000005% Hg; metilisobutilcetona (MIBK), para síntese, marca Merck, pureza: >99%; padrão de Pb, em ampola contendo 1,000g de Pb(NO₃) em H₂O. marca Merck; padrão de Cd, em ampola contendo 1,000g de CdCl₂ em H₂O, marca Merck; NH₄OH concentrado, P.A., marca Vetec; indicador verde de bromocresol, P.A.-ACS, marca Grupo Química; ácido acético glacial 100%, P.A., marca Merck; acetato de sódio, P.A., marca Vetec, pureza: mínimo 99%; Papel de filtro “lento”

(porosidade = 0,2 μm); Papel de filtro “rápido” (porosidade = 7,5 μm); Papel de filtro “multi-uso” (porosidade = 3,0 μm); H_2O destilada e deionizada (deionizador marca Permutation);

Soluções:

Hg 1 mg/L: tomou-se 0,5 mL do padrão Hg 1000 mg/L em balão de 500 mL e diluiu-se com H_2O .

Hg 200 ng/mL: em balão de 50 mL contendo ~5 mL de H_2O adicionou-se 5 mL HNO_3 conc. e 10 mL do Hg 1 mg/L e diluiu-se com H_2O .

NaBH_4 0,6%: pesou-se 1,2 g de NaOH e dissolveu-se em H_2O num balão de 200 mL. Pesou-se 1,2 g de NaBH_4 e transferiu-se para o balão, completou o volume e filtrou-se. Esta solução deve ser guardada em geladeira com duração de até 3 dias.

Pb 1000 mg/L : transferiu-se o conteúdo da ampola de 1,000g ($\text{Pb}(\text{NO}_3)$) para balão de 1L e completou-se o volume com água.

Cd 1000 mg/L : transferiu-se o conteúdo da ampola de 1,000g (CdCl_2 em H_2O) para balão de 1L e completou-se o volume com água.

Cd 100 mg/L : tomou-se 5 mL de Cd 1000 mg/L em balão volumétrico de 50 mL e diluir com H_2O .

MIBK saturado em H_2O : adicionou-se 20 mL de H_2O em 180 mL de MIBK e agitou-se por 1 minuto. Deixou-se em repouso por 1 hora, para separar a fase orgânica, armazenou-se em frasco de vidro âmbar.

APDC 2%: dissolveu-se 1 g de APDC em 50 mL de H_2O e filtrou-se. Estável por uma semana em geladeira.

Indicador verde de bromocresol a 0,1%: dissolveu-se 0,05 g em álcool, num balão de 50 mL e completou-se o volume com H_2O .

Tampão acetato de sódio-ácido acético 1:1 (pH=4,75): tomou-se 5,70 mL de ácido acético e diluiu-se para 100 mL com H_2O . Tomou-se 8,2 g de acetato e diluiu-se com H_2O para 100 mL. Juntou-se as duas soluções e homogeneizou-se..

Procedimento de lavagem das vidrarias: A vidraria foi enxaguada com água de torneira e colocada em solução de extran a 2%. Depois de algumas horas lavou-se bastante com água de torneira e colocou-se em solução de HCl 3N por 24 horas. Retirou-se e enxaguou-se com água destilada, secando-se em estufa à 50°C.

Curva de calibração de cádmio e chumbo:

Tomar 4 balões de 50 mL, adicionar um pouco de H₂O e 7 mL de HNO₃ conc. Tomar um balão de 200 mL, adicionar um pouco de H₂O e 5 mL de HNO₃ conc., adicionar 5 mL de padrão de Pb 1000 mg L⁻¹ e 5 mL de padrão de Cd 100 mg L⁻¹ e diluir com H₂O. Adicionar 0 - 1 - 2 - 4 mL da solução padrão acima nos balões de 50 mL e completar com H₂O. Ter-se-á curva de 0 – 0,5 – 1,0 – 2,0 mg L⁻¹ de Pb e 0 – 0,05 – 0,10 – 0,20 mg L⁻¹ de Cd em solução de HNO₃ 2N. A equação típica obtida para estas curvas seriam: $y = 0.6137x + 0.0008$ com fator de correlação = 0.9999 para o Cd e $y = 0.1135x + 0.0014$ com fator de correlação = 0.9999 para o Pb.

Curva de calibração de mercúrio:

Tomar 4 balões de 100 mL e colocar um pouco de H₂O. Adicionar 4 mL de HNO₃ conc. Adicionar 0 – 0,5 – 1,0 – 5,0 mL de Hg 200 ng mL⁻¹ e diluir com H₂O. Ter-se-á : 0 - 1 - 2 - 10 ng mL⁻¹ de Hg em HNO₃ 4 % . Uma equação típica obtida para esta curva seria: $y = 0.0151x - 0.0007$ com fator de correlação = 0.9999.

b. Instrumentação: Espectrofotômetro de Absorção Atômica CG AA7000 BC da Instrumentos científicos C.G. LTDA, São Paulo – Brasil; Gerador de Hidretos GH-3000 da Instrumentos científicos C.G. LTDA, São Paulo – Brasil. Lâmpadas de catodo oco de Hg, Pb e Cd, marca CG, da Instrumentos científicos C.G. LTDA, São Paulo – Brasil, com corrente recomendada de 3, 5 e 4 mA respectivamente.

Condições experimentais:

Cd: $\lambda = 228.8$ nm, corrente = 4 mA, fenda = 0.3 nm, correção de Background, duplo feixe, tempo de integração = 2 s, expansão de escala = 2X, chama oxidante.

Pb: $\lambda = 217.0$ nm, corrente = 5 mA, fenda = 1.0 nm, correção de Background, duplo feixe, tempo de integração = 2 s, expansão de escala = 2X, chama oxidante.

Ambientalizar a chama com a solução padrão de maior concentração e uma amostra.

Hg: $\lambda = 253.7$ nm; corrente = 3.0 mA; fenda = 0.5 nm; duplo feixe ; sem correção de Background ; Gerador de Hidretos (HCl 1:2 , NaBH₄ 0.6 %) . Antes de passar a curva, passar o padrão de 10 ng g⁻¹ e uma amostra, para ambientalização do sistema, zerando o aparelho entre as leituras das amostras e, se necessário, usar a recalibração entre as amostras.

Para o cádmio o limite de detecção do instrumento calculado com base em 10 leituras de branco (reagentes) e usando-se a relação L.D. = MBr + 3 σ , é de 0.007 (Abs) e o limite de quantificação do instrumento calculado como L.Q. = MBr + 10 σ é de 0.016 (Abs). Onde MBr é a média do branco e σ = desvio padrão.

Para o Pb, observando as mesmas relações anteriores usadas para o Cd o L.D. do instrumento é igual à 0.006 e o L.Q. à 0.017.

Para o Hg o L.D. do instrumento é de 0.003 e o L.Q. 0.008.

II. PROCEDIMENTO

1. Mercúrio

a. Otimização do procedimento de digestão da amostra

O procedimento de otimização da digestão da amostra partiu do trabalho reportado por Chow et al. (1995), que analisou mercúrio, cobre e chumbo em medicamentos tradicionais chineses à base de ervas. Nesta metodologia, pesa-se 3,0 g da amostra (pó) em tubo de Nessler de 100 ml, adiciona-se 20 ml de HNO₃ 10% v/v, cobre-se o tubo com filme selador (parafilme); aquece-se em

banho-maria por 3 horas com agitação ocasional; depois de esfriada a solução é filtrada para balão volumétrico de 50 ml e completa-se o volume com água.

Utilizou-se nesta otimização, amostras de espinheira-santa e vários testes foram feitos com a metodologia de vedação do tubo, observando a integridade do parafilme durante a digestão e a formação de bolhas na parte superior externa do tubo. Adicionalmente, foram avaliadas a temperatura do banho-maria quando o tubo é colocado para a digestão, o volume de ácido nítrico utilizado e o tempo de digestão. O efeito da matriz da determinação quantitativa de mercúrio foi avaliado enriquecendo a solução da amostra digerida e a recuperação do método foi avaliado enriquecendo a amostra antes do procedimento de digestão.

b. Análise de mercúrio em produtos fitoterápicos após digestão via úmida

Pesou-se 2,0 g de amostra em tubo de Nessler de 100 ml e adicionou-se 15 ml de HNO_3 10 % v/v e cobriu-se os tubos com parafilme, da seguinte maneira: fixar uma tira do filme na lateral do tubo deixando sobrar um pequena parte acima da boca; pressionar com o polegar o filme na boca, e em seguida fixá-lo com o indicador no interior do tubo; colocar então um filme de maneira que fique folgado na parte de cima e fixado na lateral. O filme não deve estar marcado com "riscos", pois sob pressão e calor, pode se romper.

Os tubos são aquecidos em banho-maria por 3 horas, começando a contagem a partir da fervura, com ocasional agitação. A solução é esfriada e filtrada, usando papel de filtração lenta (porosidade 2.0 μm), para balão volumétrico de 25 ml. O papel deve ser dobrado de maneira a ficar com várias dobras para aumentar o superfície de contato, aumentando a velocidade de filtração. Lavou-se os tubos com 3 porções de 4 ml de HNO_3 1 % v/v e com um bastão de vidro pressionou-se o papel de filtro, pelo lado externo, para escorrer o resto da solução que ficou retida no resíduo. Completou-se o volume do balão com H_2O e homogeneizou-se. Adicionou-se 2 gotas de n-octanol (anti-

espumante), agitando bem para dispersão do octanol na solução (no momento da leitura).

Todas amostras foram analisadas em duplicata e um branco dos reagentes foi analisado em cada procedimento. A solução da amostra digerida foi analisada no espectrofotômetro de absorção atômica com sistema de vapor frio e o nível de mercúrio na amostra determinado contra uma curva padrão preparada no mesmo dia.

2. Cádmio e chumbo

a. Otimização do procedimento de digestão da amostra

Apesar da metodologia descrita por Chow et al. (1995) se aplicar também à análise de Pb, o limite de quantificação reportado é relativamente alto (4 µg/g), comparado com outras metodologias descritas na literatura, que utilizam digestão via seca, com ou sem complexação do chumbo (Azcul e Mudroch, 1994; Skurikhin, 1993; Sidney, 1984). O procedimento inicialmente testado, envolve pesagem de 10,0 g de amostra (espinaheira-santa) em cadinho, secagem à ~ 105 °C em estufa por 3 horas, carbonização em chapa de aquecimento e incineração em mufla à 450 °C até que o resíduo fique cor "cinza". Remove-se da mufla, esfria-se e umedece-se com 0,5 - 1 mL de HNO₃ 1:2. Evapora-se até secura em chapa elétrica e retornar à mufla subindo a temperatura para 450 °C novamente deixando por 1 hora. A mineralização é considerada completa quando as cinzas estão brancas ou levemente coloridas, sem partículas carbonizadas (pretas). Se estas ainda estiverem presentes, repetir o procedimento com HNO₃ 1:2 ou H₂O deionizada. Para análise de chumbo e cádmio, a solução ácida foi tratada com agente complexante "amonium pyrrolidone-dithiocarbamate" (APDC): C₅H₉NS₂.NH₃ e o complexos de chumbo e cádmio formados extraídos com metilisobutilcetona (MIBK): C₆H₁₂O.

Com o objetivo de se obter uma completa mineralização da amostra, sem que ocorra a perda dos analitos (Cd e Pb), e um menor limite de

quantificação, parâmetros como tempo e temperatura de calcinação, solução de dissolução das cinzas para auxiliar o processo de mineralização e condições da reação de complexação dos metais foram testados e a metodologia para digestão das amostras foi otimizada.

b. Análise de cádmio e chumbo em produtos fitoterápicos após digestão via úmida

Pesou-se 2,0 g de amostra em tubo de Nessler de 100 mL e adicionou-se 15 mL de HNO_3 10 % v/v e cobriu-se os tubos com parafilme, como descrito anteriormente para análise de mercúrio. Os tubos são aquecidos em banho-maria por 3 horas, começando a contagem a partir da fervura, com ocasional agitação. A solução é esfriada e filtrada, usando papel de filtração lenta (porosidade 2,0 μm) com várias dobras para bequer de 100 mL pré-calibrado com H_2O para 20 mL. Lava-se os tubos com 3 porções de 5 mL de HNO_3 1 % v/v, pressionando o papel de filtro com um bastão de vidro para recuperar toda solução. Adiciona-se 5 mL HNO_3 conc. e evapora-se, em chapa, com aquecimento brando até 15 mL. Adiciona-se mais 5 mL do HNO_3 conc., coloca-se vidro de relógio sobre os bequer e deixa-se refluxar até que o volume se reduza a 10 mL. Adiciona-se mais 5 mL HNO_3 conc. e refluxa-se até 5 mL, repetindo este último procedimento. Adicionar H_2O até a marca de 20 mL, homogeneiza-se e filtra-se em papel de filtração rápida.

Todas amostras foram analisadas em duplicata e um branco dos reagentes foi analisado em cada procedimento. A solução da amostra digerida foi analisada no espectrofotômetro de absorção atômica com chama e o nível de cádmio e chumbo na amostra determinado contra uma curva padrão preparada no mesmo dia.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

I. OTIMIZAÇÃO DA METODOLOGIA DE DIGESTÃO PARA ANÁLISE DE MERCÚRIO, CÁDMIO E CHUMBO EM MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS

1. Mercúrio

Quando a metodologia de digestão foi testada com uma amostra de espinheira-santa observou-se grande formação de bolhas durante o aquecimento do tubo e a amostra subiu pelas paredes do tubo de Nessler rompendo o parafilme de vedação. Com o objetivo de evitar o rompimento do parafilme, diminuiu-se a quantidade da amostra para 2,0 g, o volume da solução de digestão para 15 mL e colocou-se o tubo no banho-maria enquanto este ainda estava a 30-50^oC. Um resumo dos procedimentos testados e seus resultados qualitativos e quantitativos (% recuperação) estão resumidos na Tabela 3. A vedação do tubo de Nessler com o parafilme foi considerada importante para garantir que nenhuma perda do analito ocorresse e um método de vedação foi desenvolvido. Porém, mesmo quando havia alguma ruptura do parafilme as recuperações foram consideradas satisfatórias no nível testado, 125 ng/g (Alterações 6 e 10, recuperações entre 83,8 a 92,4%). Recuperações acima de 70 % foram obtidas quando o tempo de digestão da amostra foi diminuído para 2 horas (Alteração 11).

A metodologia de digestão otimizada foi testada nos níveis de 125 e 10 ng/g, mostrando boa exatidão, com recuperações médias acima de 80%, e boa precisão, com desvio padrão relativo < 3.8% (Tabela 5). O nível de quantificação do método foi estabelecido em 10 ng/g (menor nível no qual foi conduzido teste de recuperação).

Tabela 3. Otimização da metodologia de digestão para análise de mercúrio em medicamentos fitoterápicos.

| Procedimento | Observações e/ou % recuperação |
|--|---|
| 3,0 g da amostra + 20 mL HNO ₃ 10% v/v, vedou-se o tubo com parafilme, banho-maria por 3 horas, filtragem para balão de 50 mL | O parafilme rompeu-se |
| Alterações | |
| 1. Duas camadas de parafilme | O parafilme rompeu-se |
| 2. 2,0 g de amostra, uma camada de parafilme, tubo colocado no banho-maria a 50 ^o C. | sem rompimento, movimentos de murchar e expandir contínuos |
| 3. Gelo na superfície do tubo | Ruptura do parafilme na parte lateral |
| 4. Teste do efeito matriz: sem uso de gelo; amostra filtrada enriquecida com 125 ng/g de Hg; papel de filtro multi- uso (3 µm porosidade) | Recuperação: 95% |
| 5. Parafilme no gargalo do tubo folgado na parte superior e bem aderido na lateral superior do tubo (parte externa) | sem expansão ou rompimento do parafilme |
| 6. Amostra enriquecida com 125 ng/g; filtração em papel lento (2.0 µm). | Rompimento do filme e gotículas de solução na parte superior do tubo. Recuperação: 90,2 e 83,8% |
| 7. 15 mL HNO ₃ 10% v/v | Gotículas na parte superior do tubo |
| 8. Reforço lateral da vedação, com folga acima do gargalo do tubo, formando uma dupla camada na parte lateral do tubo | Recuperação: 88,6 e 87,6% |
| 9. Vedação com parafilme sem deixar folga e filme para reforço lateral | Expansão do filme; sem rompimento. |
| 10. Amostras enriquecidas com 125 ng/g; lavagem dos tubos na filtração com solução ácida (HCl 1M / HNO ₃ 0.1%) | furo do filme em uma das amostras e rompimento em outra. Recuperação: 87,6; 91,2 e 92,4% |
| 11. Tempo de digestão: 2 hrs | Recuperação: 76,8 e 79,2% |
| 12. Tira de parafilme fixa na lateral externa; dobra-se e fixa-se na parte interna, fixa-se outro filme na lateral externa deixando-o folgado acima do gargalo; lavagem do tubo com 4 X 5 ml de HNO ₃ 1% v/v. Curva em HNO ₃ 2% v/v. | sem rompimento do filme, pequenas gotículas na lateral externa. Recuperação: 92,2; 91; 90,2; 89,4; e 88,9% |
| 13. Amostra enriquecida com 10 ng/g; volume de diluição de 25 mL; lavagem do tubo com 3 X 4 mL HNO ₃ 1% v/v; papel de filtro pressionado com bastão de vidro | Recuperação: 87,5; 95 e 95% |

2. Cádmió e chumbo

A metodologia descrita por Chow e colaboradores (1995) para análise de Hg e Pb com digestão úmida reporta um limite de quantificação para o Pb de 4 µg/g, relativamente alto comparado com outras metodologias descritas na literatura, que utilizam digestão via seca, com ou sem complexação do chumbo (Azcul e Mudroch, 1994; Jorhem, 1993; Sidney, 1984). Desta maneira, a digestão por via seca foi testada primeiramente como digestão da amostra, utilizando metodologia segundo Jorhem e colaboradores (Jorhem, et al, 1993). Os resultados dos testes realizados para otimização da metodologia de digestão estão mostrados na Tabela 4.

Nos primeiros testes qualitativos, observou-se as características das cinzas e do filtrado contendo o metal após a incineração, com diferentes ácidos como ajudante de incineração. Cinzas claras indicam a completa mineralização da amostra e um filtrado transparente é essencial para se evitar efeito de matriz na leitura espectrofotométrica. Devido a possibilidade de conversão dos metais em formas voláteis ou mesmo perdas em suas formas metálicas à altas temperaturas, a temperatura de incineração de 400 a 550 °C foram testadas, bem como o tempo de incineração. Nesta primeira etapa, cinzas de tonalidade escura e/ou soluções turvas foram observadas (testes 1 a 5).

A complexação do chumbo e do cádmio presente no filtrado com APDC (amônio pirrolidina ditiocarbamato) com posterior extração do complexo formado com MIBK, isobutilmetilcetona, segundo metodologia descrita por Okuno e colaboradores (Okuno et al, 1978) e APHA-AWWA-WPCF (APHA-AWWA-WPCF, 1985), foi testada. As principais vantagens do uso de APDC/MIBK são a concentração do metal num pequeno volume, diminuindo o limite de quantificação, e a eliminação de interferentes de matriz que podem estar presentes na solução ácida de digestão. Esta metodologia tem sido aplicada com sucesso na análise de metais em peixes (Okuno et al, 1978) e água (APHA-AWWA-WPCF, 1985). Quando este procedimento foi testado com a espinheira-santa enriquecida com 0,5 µg/g de Cd e 5 µg/g de Pb, os resultados não foram satisfatórios (testes 6 e 7). As recuperações para cádmio variaram de 54 a 80% (média de 69,5; n=5) e para chumbo variaram de 52 a 65% (média de 59%; n=5)

Uma série de métodos descritos na literatura para determinação de Pb, Cd e outros metais em alimentos (Jorhem et al, 1993; Sakuma et al, 19989; Mckenna et al, 1993), e tecidos animais (Menden et al, 1977), foram testados. O método descrito por Mckenna (teste 11.1) se mostrou melhor qualitativamente, pois soluções de digestão turvas, com resíduos não solúveis foram observados nos outros métodos (testes 11.2-11.4), e testes quantitativos foram realizados com essa metodologia. Apesar de não existir efeito de matriz, quando 102% de Cd e Pb adicionados à solução de digestão foram recuperados (teste 12), a recuperação de Cd e Pb nos níveis de 0,5 e 5 µg/g, respectivamente, ficou entre 71 a 83% (teste 13). Quando o sistema de complexação APDC/MIBK foi utilizado (teste14), as recuperações foram ainda menores (57 a 64%).

Alterações no procedimento como temperatura e tempo de digestão, porosidade do papel de filtro, e uso de diferentes ácidos ou mistura deles como ajudador de incinerações ou como diluente da solução para ser lida no espectrofotômetro trouxeram resultados contraditórios como vistos anteriormente. A metodologia de digestão via seca à 550^oC, por exemplo, com posterior solubilização das cinzas em HNO₃ 10N, utilizada por Sanka e colaboradores (Sanka et al, 1995) para determinação de Pb, Cd e outros metais em plantas, foi testado aqui para os fitoterápicos, observando-se recuperações boas quando a amostra foi a espinheira-santa, que variaram de 82 a 92% para o Cd (média = 86%; n = 3) e de 88 a 95% para o Pb (média = 91.3%, n = 3) (testes 16 e 19). Porém, quando uma amostra para ginkgo-biloba foi utilizada, obteve-se um resíduo preto insolúvel e recuperações de 11 e 19% (média = 15%) para o Cd de 4 e 16% (média = 10%) para o Pb (teste 17). Além disso ao se tentar diminuir o peso de amostra (espinheira-santa) para digestão, bem como o volume final de diluição, para se melhorar limite de quantificação, observou-se também recuperações baixas (testes 20 e 21).

Como o procedimento de digestão via seca não se mostrou satisfatório, resolveu-se testar o procedimento já otimizado para o mercúrio. Apesar de num primeiro teste as recuperações (25,0 µg/g Pb e 2,5 µg/g Cd) terem sido razoavelmente satisfatórias (teste 22) com 78 a 82% de recuperação, a solução de digestão apresentava sólidos dissolvidos e houve entupimento do queimador da chama, o que

pode eventualmente levar a um erro na análise. Quando esta solução foi diluída, este problema foi atenuado e a recuperação melhorou (teste 23), porém a sensibilidade do método caiu para a metade .

Com o objetivo de eliminar os sólidos dissolvidos, sem comprometer a sensibilidade, um procedimento de digestão/concentração após a digestão no tubo de Nesler foi incorporado ao método, com resultados satisfatórios, fazendo-se testes de recuperações com enriquecimento de 5µg/g para Pb e 0.5µg/g para Cd . A metodologia foi então considerada otimizada, apresentando boa exatidão e boa precisão, (Tabela 5). Utilizando a espinheira-santa para otimização da metodologia o nível de quantificação do método foi estabelecido em 0,2 µg/g de amostra para cádmio e 2,0 µg/g de amostra para chumbo (menor nível no qual foi conduzido teste de recuperação).

Tabela 5. Resultados da validação das metodologias para análise de mercúrio, cádmio e chumbo em medicamentos fitoterápicos.

| | Nível de fortificação | Recuperação, Em % (n) | Média | Desvio padrão relativo (%)* |
|----------|------------------------------|------------------------------|--------------|------------------------------------|
| Mercúrio | 125 ng/g | 88,9 – 92,2 (5) | 90,3 | 1,3 |
| | 10 ng/g | 87,5 – 93(5) | 92,5 | 3,8 |
| Cádmio | 0,5 µg | 84 – 100 (8) | 90,7 | 5,2 |
| | 0,2 µg | 85 – 110 (7) | 90,0 | 9,3 |
| Chumbo | 5 µg | 92 – 104 (8) | 96,5 | 4,3 |
| | 2 µg | 80 – 90 (6) | 86,5 | 4,3 |

*=média/desvio padrão

Tabela 4. Otimização das metodologias de digestão para análise de cádmio e chumbo em medicamentos fitoterápicos.

| Procedimento | Observações e ou % recuperação |
|--|--|
| 10 g amostra; estufa à 105 ⁰ C/3 hrs, carbonizou-se em chapa; mufla à 450 ⁰ C/1 hr; dissolução consecutiva das cinzas em HNO ₃ (10, 5, 1%) | Forte efervescência nas duas primeiras adições com resíduo preto restante |
| secou-se e incinerou-se novamente as cinzas por mais 1 hora. Esfriou-se e adicionou-se HNO ₃ 1:2 (v/v). | Cinzas com resíduos escuros. |
| Alterações | |
| 1. Mufla à 450 ⁰ C; 2,5 ml HNO ₃ conc.:H ₂ SO ₄ 50% (4:1) antes da carbonização; diluição das cinzas em HCl conc; evaporação e diluição com H ₂ O. | Expansão da amostra até a boca do bequer, quando adicionou-se a mistura ácida. |
| 2. Sem mistura ácida, incineração por 16 hrs; umideceu-se as cinzas com H ₂ O; 5 ml de HCl 6 N, secagem em chapa; 13 ml de HNO ₃ 10% (v/v); 1 hr; filtrando em papel de filtração lenta. | Filtração foi muito lenta (2 horas), obtendo solução clara com pouquíssima turbidez. |
| 3. Cinzas + 4 ml de HNO ₃ conc., secou-se em chapa; 5 ml de HCl 6N; refluxo com vidro de relógio/2 hrs; Filtrou-se em papel de filtração “rápida”. | Cinzas claras e filtrado fracamente turvo |
| 4. Filtrado de (3) transferido para balão de 200 ml; pH 4,7 com NH ₄ OH 20% tampão ácido acético/acetato de sódio; 2 ml de APDC e 10 ml de MIBK, agitação; H ₂ O para mover a fase orgânica para o topo do balão. | Muita turbidez e partículas sólidas no MIBK |
| 5. 450 ⁰ C/16 hs; HNO ₃ 1:2; refluxou-se com HCl 6N/2 hrs; 1 hr; filtração rápida; complexação-extração com APDC-MIBK. | Fase orgânica um pouco turva, que diminuiu com o tempo |
| 6. Amostra enriquecida com 5 µg/g de Pb e 0,5 µg/g de Cd. | Cd: 79; 72; 80; Pb: 53; 65; 62 |
| 7. 400 ⁰ C/16 hs; 3 ml de H ₂ O, secou-se; 450 ⁰ C/2 hrs; 4 ml de HNO ₃ 10% e 1 ml de HNO ₃ 1:2; Secou-se; 10 ml de HNO ₃ 10%, filtragem rápida; lavagem com 3 X 5 ml de H ₂ O; complexação-extração com APDC-MIBK | Cd: 54 e 61%; Pb: 52 e 63%, |
| 8. 400 ⁰ C/16 hs; umideceu-se e homogeneizou-se; 400 ⁰ C/ 2 hrs; 5 mL H ₂ O e 5 ml de HCl 6N. Filtrou-se em papel de 0,2 µm. | Cd: 55 e 68% ; Pb: 94 e 94% |
| 9. Dissolveu-se as cinzas em 5 ml HNO ₃ 10M e depois 15 ml de H ₂ O. | Cd: 56% (2); Pb: 101 e 105% |
| 10. lavou-se o béquer com 3 porções de 5 ml de H ₂ O. | Cd: 69 e 84% ; Pb: 92% (2) |
| 11.1 amostra carbonizada + 2,5 ml HNO ₃ conc. em H ₂ SO ₄ à 50% (4:1); carbonizar; 400 ⁰ C/16 hs; 450 ⁰ C/2 hrs; cinzas em 5 ml HNO ₃ conc.; secou-se, resíduo em 10 ml de HCl 6N; refluxo/2 hrs, diluiu-se e filtrou-se com papel “lento” (Mckenna et al, 1993) | Precipitado fino branco-cinza e filtrado límpido. |

| | |
|--|--|
| 11.2. (Sakuma et al, 1989): resíduo em 5 ml de HCl conc., evaporou-se e diluiu-se em água | Muito resíduo no papel de filtro |
| 11.3. (Menden et al, 1977): cinzas em 2 X (5 ml de água régia); evapora à 120 ⁰ C; + 5 ml; evapora; 5 ml de H ₂ O, reaquece, diluiu e filtra-se | Solução turva, com resíduo em suspensão. |
| 11.4. (Jorhem et al, 1993): cinzas em 3 ml de H ₂ O; evapora, 450 ⁰ C/1 hr; 5 ml de HCl 6M, evapora; dissolve em HNO ₃ 0,1M, filtra-se. | Precipitado de difícil solubilização. |
| 12. Procedimento 11.1; filtrado enriquecido com 5 µg/g de Pb e 0,5 µg/g de Cd; diluição final de 1:3. (teste de efeito de matriz) | Cd: 100%; Pb: 103% |
| 13. amostra enriquecida com 5 µg/g de Pb e 0,5 µg/g de Cd (recuperação do método) | Cd: 78,8; 71,2; 71.2; Pb: 79,0; 75,5; 82.7 |
| 14. 5,0 g da amostra enriquecida; extração-complexação com APDC/MIBK. | Cd: 63 e 57%; Pb: 61 e 64%, |
| 15. Umideceu-se a amostra antes da mistura ácida e não fez-se extração – complexação | Cd: 58% ; Pb: 43% |
| 16. 5,0 g de amostra; 550 °C/4 hs; 10 mL HNO ₃ 10N; filtração (0,2 µm) (Sanka et al, 1995) | Resíduo insolúvel; filtração lenta (1 hr) Cd 82%; Pb: 91% |
| 17. filtração com papel de 3 µm (ginko biloba) | Resíduo insolúvel escuro, Cd:11 e 19%; Pb:4 e 16% |
| 18. 550 °C/3 hs; filtração com papel de 0,2 µm | Cd: 68%; Pb:98% |
| 19. 550 ⁰ C/4 hrs; 10 ml de HNO ₃ 10N às cinzas; volume final 50 mL | Recup.: Cd: 92 e 84%; Pb: 95 e 88% |
| 20. volume final 25 ml | Recup.: Cd: 43 e 45%; Pb: 34 e 34% |
| 21. 2,5 g de amostra, volume final de 25 ml. | Recup.: Cd: 49 e 49%; Pb: 64% |
| 22. 2,0 g de amostra enriquecida com 0,5 µg/g Cd e 5,0 µg/g de Pb em tubo de Nessler de 100 ml; 15 ml de HNO ₃ 10%; banho-maria/3hrs;filtrou-se com papel “lento” (0,2 µm) em balão de 50 ml; curva em HNO ₃ 4% v/v. | Houve certo bloqueio no queimador (chama) do aparelho, por parte da amostra. Recup.: Cd: 82 e 79%; Pb: 78 e 82% |
| 23. diluição das soluções obtidas no teste 22 de 1:2 | Recup.: Cd: 89 e 91%; Pb: 88% (2) |
| 24. filtrou-se a solução para béquer; 5 ml HNO ₃ conc.; Evaporou-se até 15 ml; 5 ml do HNO ₃ conc.; refluxo até 10 ml; 5 ml do HNO ₃ conc. evaporar até 5 ml; repetir 1X; 5 mL H ₂ O; filtrou-se em papel “multi-uso” (3 µm) | Recup.: Cd: 80% (2); Pb: 73% (2) |
| 25. diluição das soluções obtidas no teste 24 de 1:2 | Recup.: Cd: 84 e 90%; Pb: 92% (2) |

| | |
|--|---|
| 26. diluição final para 20 ml (2g/20ml). | Recup.: Cd: 88% (3); Pb: 100 (2) 96% |
| 27. Repetiu-se o teste sem alterações com enriquecimento de 0,5 µg/g Cd e 5,0 µg/g de Pb | Recup.: Cd: 92, 96, 100%; Pb: 96, 92, 104% |
| 28. amostra enriquecida com 2,0 µg/g Pb e 0,2 µg/g Cd | Recup.: Cd: 85 (4), , 110, 90 (2) %; Pb: 90% (3), 85 (2), 80% |

II. NÍVEIS DE CÁDMIO, CHUMBO E MERCÚRIO NAS AMOSTRAS

A Tabela 6 mostra os principais parâmetros contidos nos laudos ou certificados de análises que acompanham as amostras de medicamentos fitoterápicos analisadas no estudo. Apesar de terem sido solicitados, somente 95 das 130 amostras analisadas (73%) vieram acompanhadas dos certificados, e ainda nem todos continham todos parâmetros mostrados na tabela. Este fato dificultou uma análise mais aprofundada dos parâmetros em relação aos teores de metais encontrados.

Todas as amostras de alcachofra e de berinjela e cinco de ginko biloba que continham informação quanto à forma de apresentação eram extratos secos da planta. Apenas 24 amostras apresentaram informação quanto ao pH, que variou de 4 a 7, mostrando um caráter de ácido a neutro dos medicamentos. O teor de cinzas, que reflete a matéria inorgânica presente, incluindo sais metálicos, apresentou uma faixa larga, em termos percentuais, variando de 0,8 a 15%, sendo a castanha da Índia a que apresentou os menores valores (0,8 a 5%).

O teor de umidade das amostras variou entre um mínimo de 3 a 14%. A metodologia de secagem de pós inclui estufa, à sombra e ao sol. A presença de matéria orgânica estranha (MOE) foi identificada na maioria das amostras que apresentaram este parâmetro, num teor máximo de 3%. Todas as amostras de alcachofra, berinjela, espinheira santa, ginseng brasileiro e guaraná e 5 de centenha asiática com informação de origem, vieram do Brasil.

| Medicamento | Nº de laudos/ Nº. de amostras | Tabela.6 Parâmetro (número de amostras com este parâmetro) | | | | | | | |
|--------------------------|----------------------------------|--|------------------|--------------------|------------------|----------------------|------------------------------|-----------------|-----------------------------|
| | | Forma | pH | Cinzas | Umidade | Granulometria | Secagem | M. Org Estr. | Origem |
| Alcachofra | 08/12 | Extr. Seco (8) | 5,1-5,5±1 (3) | máx.10% (1) | 3(3-6%) | 80 a 115 M (1) | - | ausência (1) | Brasil (2) |
| Berinjela | 08/13 | Extr. Seco (7) | 4 a 5±1 (6) | - | 1,7-6% (6) | - | - | - | Brasil (2) |
| Cáscara sagrada | 12/14 | Pó (6) | 5,5 (2) | 5,8 a 8% (4) | 5,8 a 12% (5) | 0,03 mm (4) | estufa, natural e ao sol (5) | máx. 1% (4) | Alemanha e U.S.A (8) |
| Castanha da Índia | 11/15 | Pó (9) | 5 a 7 (3) | 0,8 a 5% (7) | 7 (6,0% a 14%) | 0,03 mm (2) | estufa (1) | máx. 2% (7) | França e Alemanha (6) |
| Centella asiática | 13/17 | Pó (8) | - | 2,2 a 15% (4) | 8 (5,6% a 14%) | 0,03 a 0,3 mm (5) | estufa (3) | 8 (1,5 e 2%) | Brasil, Índia e França (7) |
| Clorella | 5/5 | Pó (1) | - | 2(6 e <10%) | <6% (1) | - | - | - | Coréia, U.S.A. e Taiwan (5) |
| Espinheira santa | 9/13 | Pó (4) | - | - | - | 1 (0,03 mm) | 5 (estufa e à sombra) | - | Brasil (8) |
| Ginkgo biloba | 13/15 | Pó (7) extr.seco (5) | 4 e 6,2 (6) | máx. 0,8 a 15% (5) | máx.3% a 9% (7) | 5 (0,3 mm e 80 Mesh) | 3 (ao sol e estufa) | 5 (máx. 3%) | China e Alemanha (9) |
| Ginseng | 7/13 | Pó (7) | 2 (5,4) | máx. 5,7 a 8% (6) | máx.8 a 13% (7) | 0,03-0,3 mm (5) | 1 (estufa) | máx. 2% (5) | Brasil (6) |

A Tabela 7 resume os resultados das amostras analisadas quanto à detecção dos metais. Alcachofra, berinjela e guaraná não apresentaram níveis dos metais analisados acima do limite de quantificação (LQ). Estas plantas podem não ter os metais pesquisados em níveis detectáveis pela metodologia analítica, ou, no caso da alcachofra e berinjela, que estão na forma de extrato seco, os metais, mesmo se presentes na planta em níveis detectáveis, não o estão no medicamento. Uma das principais técnicas de produção de extrato seco, a nebulização, foi indicada em quatro amostras analisadas. Este processo consiste em dispersar a solução extrativa, a dessecar, em minúsculas gotículas sob uma corrente de ar quente. As gotículas são secas instantaneamente e transformadas em um pó finíssimo, com um mínimo de perda dos ingredientes ativos por desnaturação ou oxidação (Teske & Trentini, 1997). Os metais presentes na planta não são facilmente extraídos pela solução e, se presentes no produto final, estão provavelmente em concentrações baixas e não foram detectados pela metodologia utilizada. Todas as amostras na forma de pó do ginkgo biloba apresentaram níveis quantificáveis de mercúrio e em cinco delas, de chumbo. Porém, ausência de metais (<LQ) foi observada nas 5 amostras desta planta que estavam na forma de extrato seco, confirmando que o processo de extração não extrai, em sua maior parte, os metais do estudo presentes na planta.

O mercúrio, que possui o menor limite de quantificação (0,01 µg/g), foi o metal mais frequentemente detectado (37,7%), seguido do chumbo (23,1%) e cádmio (13,1%). A centella asiática foi o medicamento com maior frequência de amostras contendo níveis > LQ (100% contendo Hg, 88% Pb e 76% Cd), seguido da espinheira santa e do ginkgo biloba, com 100 e 66% das amostras contendo metais acima do LQ, respectivamente. Clorella só apresentou níveis detectáveis de mercúrio e nenhuma amostra de ginseng brasileiro apresentou chumbo.

Tabela 7. Presença de metais em medicamentos fitoterapicos

| Fitoterápico | Amostras analisadas | Amostras < LQ ¹ | Amostras > LQ | | |
|-------------------|---------------------|----------------------------|---------------|-----------|-----------|
| | | | Hg | Pb | Cd |
| Alcachofra | 12 | 12 | 0 | 0 | 0 |
| Berinjela | 13 | 13 | 0 | 0 | 0 |
| Cáscara sagrada | 14 | 11 | 3 | 2 | 0 |
| Castanha da índia | 15 | 8 | 3 | 7 | 1 |
| Centella asiática | 17 | 0 | 17 | 15 | 13 |
| Clorella | 05 | 3 | 2 | 0 | 0 |
| Espinheira santa | 13 | 0 | 13 | 1 | 1 |
| Ginkgo biloba | 15 | 5 | 10 | 5 | 0 |
| Ginseng | 13 | 10 | 1 | 0 | 2 |
| Guaraná | 13 | 13 | 0 | 0 | 0 |
| Total | 130 | 75 | 49 | 30 | 17 |

1. Limite de quantificação de mercúrio=0,01 µg/g; chumbo=2,0 µg/g; cádmio=0,2 µg/g

A Tabela 8 mostra os níveis de metais nas amostras analisadas. Os níveis de mercúrio encontrados variaram de <0,01 a 0,087 mg/kg, sendo que o ginkgo biloba apresentou os maiores valores médios entre todas as amostras (0,043 µg/g), ou entre as amostras positivas (0,062 µg/kg) (Figura 16). Estes níveis estão abaixo dos reportados na literatura nos Estados Unidos e Singapura, entre 0,12 a 45,1 µg/g (Chow et al., 1995; Dálaurd, 1984).

Os níveis de chumbo variaram entre <2,0 a 1480 mg/kg, com a castanha da índia apresentando os maiores valores médios e individuais (Tabela 8 e Figura 17). Três amostras deste medicamento apresentaram níveis do metal (1480, 153 e 156 µg/g) significativamente maior que os níveis de chumbo encontrado nas outras amostras analisadas (<2,0 a 8,2 µg/g). A amostra de castanha da índia com o maior nível de chumbo (amostra 1, Tabela 8) não veio acompanhada de laudo ou certificado de análise. As outras duas amostras (amostras 29 e 77, Tabela 8) com alto nível de chumbo foram fornecidas por

Tabela 8. Níveis de mercúrio, chumbo e cádmio em medicamentos fitoterápicos

| Amostra | Metal ($\mu\text{g/g}$) | | |
|------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| | Hg | Pb | Cd |
| | Ginco Biloba | | |
| 110 | 0,087 | <2,0 | <0,20 |
| 118 | 0,064 | 2,4 | <0,20 |
| 126 | 0,055 | 3,6 | <0,20 |
| 18 | 0,010 | <2,0 | <0,20 |
| 21 | 0,068 | <2,0 | <0,20 |
| 26 | 0,058 | <2,0 | <0,20 |
| 38 | 0,070 | <2,0 | <0,20 |
| 59 | 0,065 | 4,0 | <0,20 |
| 63 | 0,075 | 22,1 | <0,20 |
| 88 | 0,064 | 4,4 | <0,20 |
| Media* \pm sd | 0,062 \pm 0,020 | 7,3 \pm 7,4 | - |
| Média** \pm sd | 0,043 \pm 0,031 | 3,1 \pm 5,2 | - |
| | Ginseng | | |
| 54 | 0,010 | <2,0 | <0,20 |
| 112 | <0,01 | <2,0 | 0,31 |
| 129 | <0,01 | <2,0 | 0,25 |
| Media* \pm sd | 0,010 | - | 0,28 \pm 0,03 |
| Média** \pm sd | 0,007 \pm 0,001 | - | 0,13 \pm 0,06 |
| | Castanha da India | | |
| 1 | 0,06 | 1.480 | <0,20 |

| | | | |
|---------------------|-------------------------|----------------------|--------------------|
| 29 | 0,021 | 153 | <0,20 |
| 58 | <0,01 | 8,1 | <0,20 |
| 77 | <0,01 | 156 | <0,20 |
| 89 | <0,01 | 8,2 | <0,20 |
| 123 | 0,016 | 2,1 | 0,61 |
| 128 | <0,01 | 7,5 | <0,20 |
| Media* ± sd | 0,032 ± 0,020 | 259,3 ± 502,5 | 0,61 |
| Média** ± sd | 0,010 ± 0,014 | 121,5 ± 366,7 | 0,13 ± 0,13 |
| | Cáscara Sagrada | | |
| 20 | 0,011 | 4,0 | <0,20 |
| 56 | 0,020 | 2,7 | <0,20 |
| 72 | 0,010 | <2,0 | <0,20 |
| Media* ± sd | 0,014 ± 0,005 | 3,3 ± 0,6 | - |
| Média** ± sd | 0,007 ± 0,004 | 1,3 ± 0,8 | - |
| | Centela Asiatica | | |
| 5 | 0,040 | 4,3 | <0,20 |
| 24 | 0,039 | 3,3 | 0,58 |
| 28 | 0,027 | 2,7 | 0,37 |
| 46 | 0,024 | 3,0 | <0,20 |
| 55 | 0,03 | 2,8 | <0,20 |
| 76 | 0,014 | 2,0 | 0,24 |
| 81 | 0,017 | 3,5 | 0,39 |
| 11 | 0,02 | 2,7 | 0,60 |
| 32 | 0,017 | 3,6 | 0,53 |
| 51 | 0,029 | 3,9 | <0,20 |
| 65 | 0,02 | 2,3 | 0,61 |

| | | | |
|---------------------|-------------------------|------------------|--------------------|
| 68 | 0,02 | <2,0 | 0,64 |
| 104 | 0,011 | <2,0 | 0,22 |
| 108 | 0,035 | 11,7 | 0,51 |
| 111 | 0,017 | 4,6 | 0,74 |
| 117 | 0,021 | 6,3 | 0,32 |
| 122 | 0,014 | 2,5 | 0,42 |
| Media* ± sd | 0,023 ± 0,008 | 3,9 ± 2,3 | 0,47 ± 0,15 |
| Média** ± sd | 0,023 ± 0,008 | 3,6 ± 2,4 | 0,38 ± 0,21 |
| | Clorella | | |
| 49 | 0,012 | <2,0 | <0,20 |
| 74 | 0,014 | <2,0 | <0,20 |
| Media* ± sd | 0,013 ± 0,001 | - | - |
| Média** ± sd | 0,008 ± 0,004 | - | - |
| | Espinheira Santa | | |
| 64 | 0,021 | <2,0 | <0,20 |
| 70 | 0,020 | <2,0 | <0,20 |
| 69 | 0,020 | <2,0 | <0,20 |
| 78 | 0,034 | <2,0 | <0,20 |
| 86 | 0,033 | <2,0 | <0,20 |
| 91 | 0,021 | <2,0 | <0,20 |
| 102 | 0,019 | <2,0 | <0,20 |
| 119 | 0,027 | <2,0 | <0,20 |
| 43 | 0,018 | <2,0 | <0,20 |
| 53 | 0,034 | <2,0 | <0,20 |
| 62 | 0,023 | <2,0 | <0,20 |
| 3 | 0,080 | 14,4 | 0,49 |

| | | | |
|---------------------|----------------------|------------------|--------------------|
| 14 | 0,024 | <2,0 | <0,20 |
| Media* ± sd | 0,029 ± 0,016 | 14,4 | 0,49 |
| Média** ± sd | 0,029 ± 0,016 | 2,0 ± 3,6 | 0,13 ± 0,10 |

*média dos valores > LQ (limite quantificação do método); **média de todas amostras, considerando < LQ = ½ LQ; sd= desvio padrão.

farmácias diferentes em épocas distintas, porém provêm do mesmo fabricante, originárias do mesmo lote (data de fabricação 07/98 e validade 07/00). A planta foi colhida em julho de 1998 na Alemanha. e a semente moída, parte utilizada para fabricar o medicamento, em março de 1999.

Chumbo tem sido encontrado em medicamentos fitoterápicos e/ou tradicionais asiáticos, em vários países, em concentrações elevadas, de até 90 % (Dalaurd, 1984; Bayly et al, 1995) ou em concentrações menores, de 8,2 a 23000µg/g (Chow et al, 1995; Olujohungbe, 1994), comparáveis às encontradas neste estudo. Num caso ocorrido em Londres, uma pessoa apresentou sintomas de anemia e cólicas abdominais após consumir extrato de resina da planta *Balsamodendron mukul* contendo, em média, 23000 µg/g de Pb (Olujohungbe, 1994). Este nível é aproximadamente 15 vezes maior que o encontrado na amostra 1 deste estudo (1480 µg/g). Um outro caso ocorreu com um preparado chinês à base de ervas, o *hai ge fen*, em forma de chá, o qual provocou a intoxicação de um homem, nos Estados Unidos, apresentando um quadro de cólicas abdominais, dores musculares e fadiga, após ingestão diária do chá durante cinco semanas. Este nível é aproximadamente cinco vezes menor que o encontrado na amostra 1, e duas vezes superior às amostras 29 e 77 deste estudo (Tabela 7).

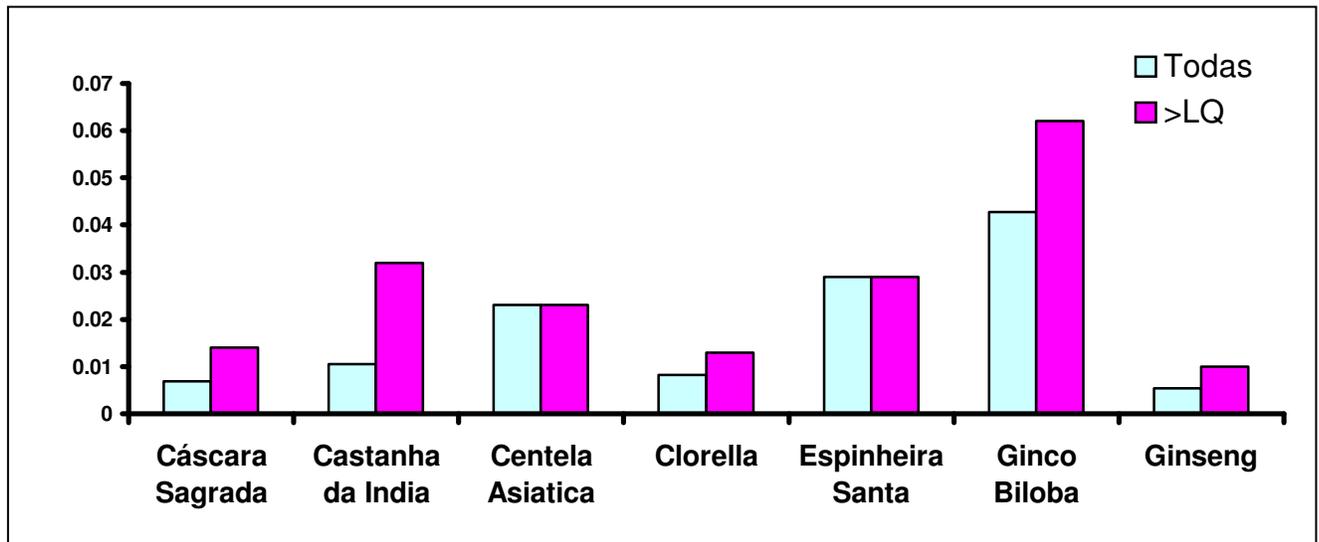


Figura 16. Níveis médios de mercúrio em medicamentos fitoterápicos

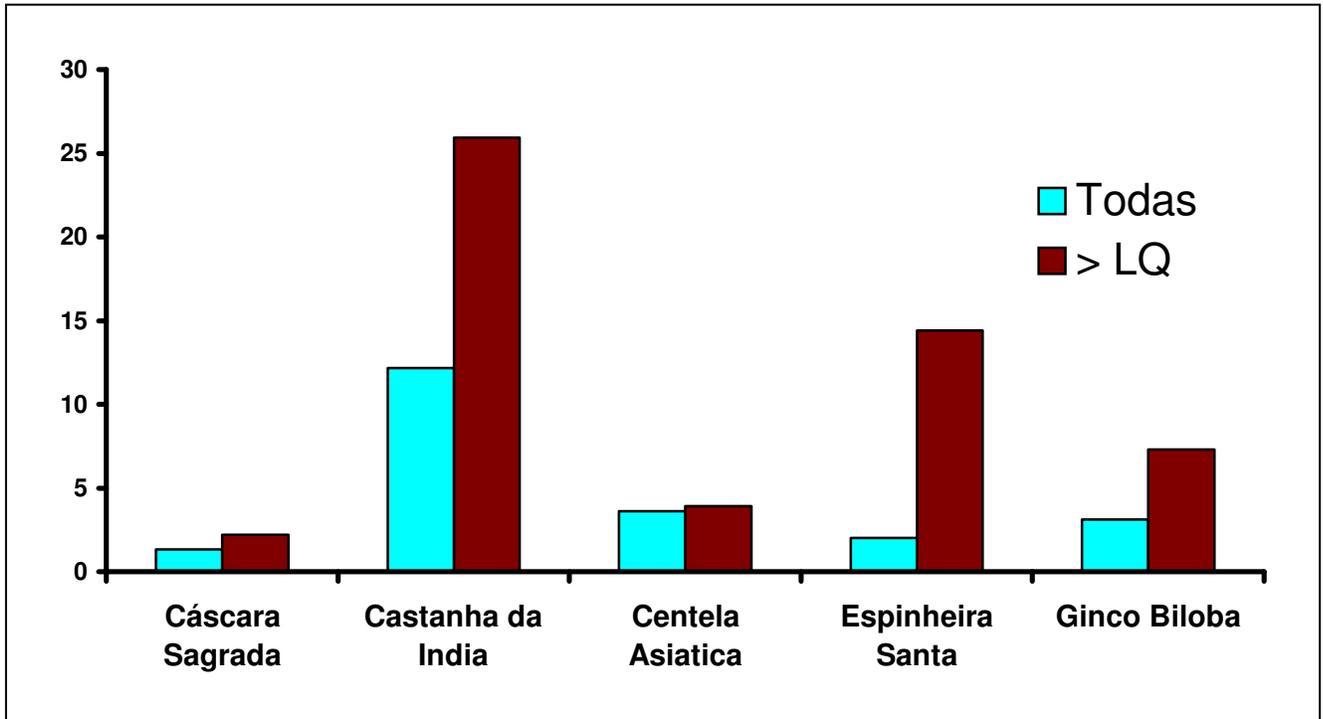


Figure 17. Níveis médios de chumbo em medicamentos fitoterápicos (castanha da Índia/10)

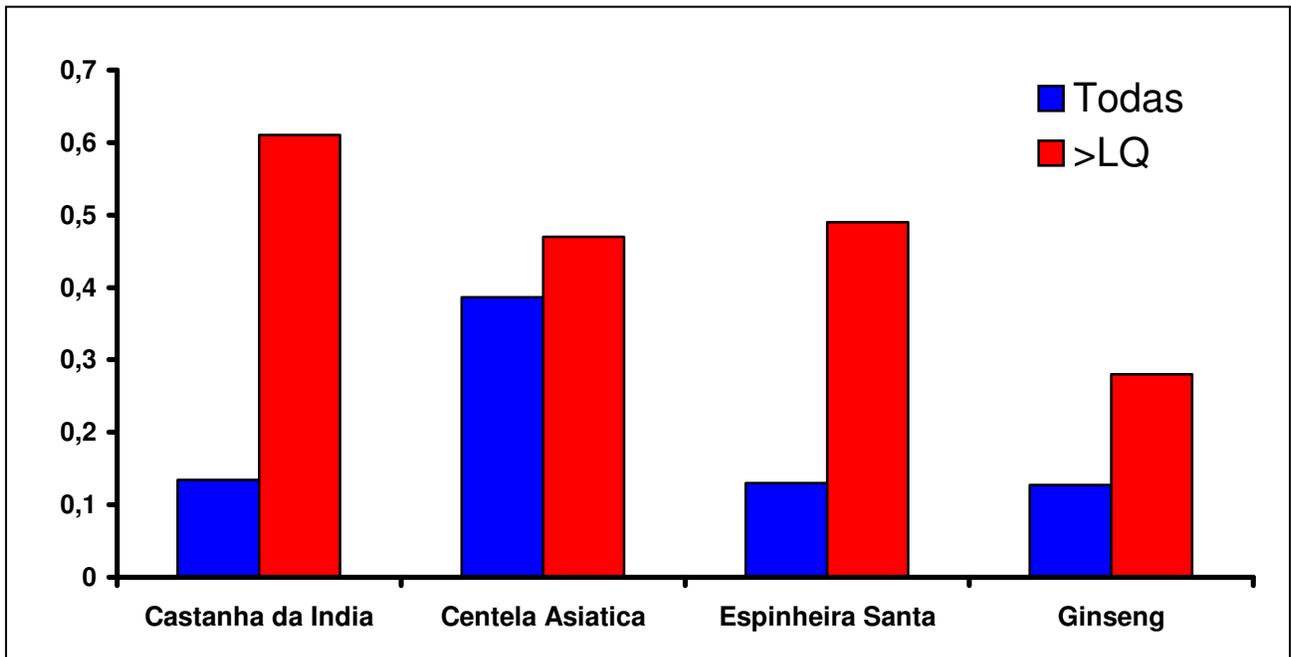


Figura 18 . Níveis médios de cádmio em medicamentos fitoterápicos

Em Singapura, limites máximos de Hg e Pb de 0,5 e 20 $\mu\text{g/g}$, respectivamente, são estabelecidos para as drogas, inclusive os medicamentos "tradicionais chineses" (Chow et al, 1995). Neste estudo, nenhuma das amostras analisadas ultrapassou o limite para Hg e apenas 4 amostras ultrapassaram aquele limite para Pb.

Cádmio só foi detectado em amostras de castanha da Índia, centelha asiática, espinheira santa e ginseng, a níveis entre $<0,20$ e $0,74 \mu\text{g/g}$ (Tabela 7). A centelha asiática foi o medicamento com a maior frequência de amostras positivas para este metal (76,5%) e os maiores níveis médios (Figura 18). O cádmio é facilmente absorvido do solo pelas plantas e sua presença em alimentos têm sido reportada em níveis até $13 \mu\text{g/g}$ (Rahlenbeck, 1999; Bibak, 1994, Alloway, 1995), porém, na preparação deste trabalho, nenhum estudo relatando a presença deste metal em medicamentos fitoterápicos foi encontrado.

III. AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO A CADMIO, CHUMBO E MERCÚRIO ATRAVÉS DO CONSUMO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS

Uma avaliação da ingestão humana de metais através do consumo de um dado medicamento pode ser conduzida multiplicando-se o nível do metal no medicamento pelo quantidade do medicamento consumido. A posologia “média” indicada para os medicamentos fitoterápicos (Teske, 1997) e os níveis médios e máximos dos metais encontrados neste estudo (Tabela 8) estão mostrados na Tabela 9.

Tabela 9. Posologia dos medicamentos fitoterápicos e níveis de metais encontrados

| Medicamento | Posologia, g/ semana ² (cápsula/dia) | Nível médio ¹ (µg/g) | | | Nível máximo (µg/g) | | |
|--------------------------|---|---------------------------------|-----|------|---------------------|------|------|
| | | Hg | Pb | Cd | Hg | Pb | Cd |
| Ginkgo biloba | 5,25 (2-3) | 0,043 | 3,1 | <LQ | 0,087 | 22,1 | <LQ |
| Ginseng | 52,5 (25) | 0,007 | <LQ | 0,13 | 0,010 | <LQ | 0,31 |
| Castanha-da-Índia | 4,48 (2) | 0,01 | 122 | 0,13 | 0,060 | 1480 | 0,61 |
| Cáscara-sagrada | 5,6 (2-3) | 0,007 | 1,3 | <LQ | 0,02 | 4,0 | <LQ |
| Centella-asiática | 4,37 (2) | 0,023 | 3,6 | 0,38 | 0,04 | 11,7 | 0,74 |
| Clorella | 6,3 (3) | 0,008 | <LQ | <LQ | 0,014 | <LQ | <LQ |
| Espinheira-santa | 4,2 (2) | 0,029 | 2,0 | 0,13 | 0,08 | 14,4 | 0,49 |

1. de todas amostras; 2. assumindo peso médio da cápsula de 0,3 g

Esta avaliação também pode ser realizada utilizando-se da mediana, isto é, o número que está no meio da distribuição dos dados, dispostos em ordem crescente; ou pela média aritmética dos 2 números centrais quando a distribuição possuir número

total par. A mediana é geralmente utilizada quando a distribuição não é simétrica. A tabela 10 mostra esses valores calculados, considerando $< L.Q. = \frac{1}{2} L.Q.$

Tabela 10. Medianas

| Medicamento | Hg | Pb | Cd |
|--------------------|-----------|-----------|-----------|
| Cáscara | 0,005 | 1,0 | 0,1 |
| Castanha | 0,005 | 1,0 | 0,1 |
| Centella | 0,020 | 3,0 | 0,39 |
| Clorella | 0,005 | 1,0 | 0,1 |
| Espinheira | 0,023 | 1,0 | 0,1 |
| Ginkgo | 0,058 | 1,0 | 0,1 |
| Ginseng | 0,005 | 1,0 | 0,1 |
| Guaraná | 0,005 | 1,0 | 0,1 |

A ingestão média (IMeS) e máxima semanal (IMxS), bem como a ingestão mediana semanal (IMdS) podem então ser calculadas, para cada medicamento/metalo, utilizando a posologia recomendada (Po) do medicamento e os valores médios (Me), máximos (Mx) e a mediana (Md) dos metais encontrados nas amostras, de acordo com as equações abaixo:

$$ImeS (\mu g/semana) = Po (g/semana) \times Me (\mu g/g)$$

$$ImxS (\mu g/semana) = Po (g/semana) \times Mx (\mu g/g)$$

$$ImdS (\mu g/semana) = Po (g/semana) \times Md (\mu g/g)$$

Calculado as ingestões médias e máximas e mediana, pode-se avaliar o risco desta exposição para a saúde comparando-se os valores com a ingestão semanal provisional tolerável (PTWI) para cada metal. PTWIs são estabelecidas pela Organização Mundial da Saúde (FAO/WHO, 1997), e refletem o nível máximo do metal que uma pessoa pode estar exposta durante toda a vida sem que nenhum efeito adverso ocorra. Risco pode existir se a ingestão ultrapassa a PTWI. A % PTWI para cada medicamento/metal, assumindo que uma pessoa não está exposta a mais de um medicamento ao mesmo tempo, pode ser calculada, e reflete a contribuição do consumo do medicamento contendo o nível médio ou máximo, calculado do metal, para a PTWI. Desta maneira:

$$\% PTWI_{me} = \frac{ImeS (\mu g/semana) \times 100}{PTWI (\mu g/pessoa/semana)}$$

$$\% PTWI_{mx} = \frac{ImxS (\mu g/semana) \times 100}{PTWI (\mu g/pessoa/semana)}$$

$$\% PTWI_{md} = \frac{ImdS (\mu g/semana) \times 100}{PTWI (\mu g/pessoa/semana)}$$

A Tabela 11 mostra os valores de % PTWI média e máxima para cada medicamento/metal do estudo e a tabela 12, em relação à mediana

Tabela 11. % PTWI¹ média e máxima da ingestão de metais através do consumo de medicamentos fitoterápicos

| Medicamento | % de PTWI _{me} | | | % de PTWI _{mx} | | |
|--------------------------|-------------------------|--------------|--------------|-------------------------|--------------|--------------|
| | Hg | Pb | Cd | Hg | Pb | Cd |
| Ginkgo biloba | 0,07 | 1,1 | ² | 0,15 | 7,8 | ² |
| Ginseng | 0,12 | ² | 1,62 | 0,17 | ² | 3,90 |
| Castanha-da-Índia | 0,01 | 36,4 | 0,14 | 0,09 | 442,0 | 0,65 |
| Cáscara-sagrada | 0,01 | 0,5 | ² | 0,04 | 1,5 | ² |
| Centella-asiática | 0,03 | 1,0 | 0,40 | 0,06 | 3,4 | 0,77 |
| Clorella | 0,02 | ² | ² | 0,03 | ² | ² |
| Espinheira-santa | 0,04 | 0,6 | 0,13 | 0,11 | 4,0 | 0,49 |

1. PTWI (µg/pessoa/semana), supondo peso corporal médio de 60 kg= 300 para Hg, 1500 µg para Pb e 420 µg para Cd; 2. Não calculado, nível do metal menor que limite de quantificação.

Tabela 12. % PTWI mediana da ingestão de metais através do consumo de medicamentos fitoterápicos

| Medicamento | % de PTWI m | | |
|--------------------------|-------------|--------------|--------------|
| | Hg | Pb | Cd |
| Ginkgo biloba | 0,10 | 0,35 | ² |
| Ginseng | 0,09 | ² | 1,25 |
| Castanha da Índia | 0,01 | 0,29 | 0,10 |
| Cáscara sagrada | 0,01 | 0,37 | ² |
| Centella asiática | 0,03 | 0,87 | 0,40 |
| Clorella | 0,01 | ² | ² |
| Espinheira santa | 0,03 | 0,28 | 0,10 |

2. Não calculado, nível do metal menor que limite de quantificação.

Mercúrio foi o metal cuja ingestão contribuiu menos para a PTWI, numa faixa de 0,01 a 0.17% PTWI para todos os medicamentos, utilizando a ingestão média máxima ou mediana. Estes valores para cádmio ficaram entre 0,10 e 3,90%

PTWI. Apesar do chumbo ter a maior PTWI (1500 µg/pessoa/semana), devido aos altos níveis deste metal nos medicamentos, a ingestão deste metal foi a que mais contribuiu para a ingestão tolerável, ficando entre 0,5 e 36,4 % PTWI quando a ingestão média foi utilizada, entre 0,28 e 0,87% PTWI quando a mediana foi utilizada e entre 1,5 e 442% PTWI quando a ingestão máxima foi utilizada. Os maiores valores foram obtidos através do consumo da castanha da Índia.

O chumbo é o metal tóxico mais abundante na terra e a exposição humana se dá, principalmente, através da água e dos alimentos. Este metal se deposita na superfície aérea das plantas, sendo esta a principal fonte de contaminação dos vegetais. Atualmente, a faixa da população de maior risco com relação ao chumbo são as crianças. Por ser neurotóxico, a exposição de crianças à concentrações consideradas “normais” tem sido correlacionada com efeitos neurológicos adversos, comprometendo a capacidade de aprendizagem e o desenvolvimento motor. Adicionalmente, o chumbo afeta a síntese da heme, o sistema cardiovascular e reprodutor e é um possível carcinogênico humano (Goyer, 1995).

A castanha da Índia é um árvore originária da Grécia e foi primeiramente descrita em 1565 na Europa. É uma árvore de aproximadamente 35 metros, com folhas grandes e frutos grandes e redondos, cobertos de pequenos espinhos. As folhas, casca e semente são utilizados no preparo de medicamentos fitoterápicos (Alonso, 1998; Correa, 1998). Tem, principalmente, propriedades circulatórias, ativando a circulação sanguínea, e aumenta a resistência e o tônus das veias (Herbarium, 1997).

A presença de altas concentrações de chumbo na castanha da Índia pode ser explicada, provavelmente, pelas características da espécie. Por ser uma árvore que pode alcançar grandes alturas, apresentar folhas e frutos com grande área superficial, e sua casca também ser utilizada no preparo dos medicamentos, é possível que a absorção aérea de chumbo seja bastante significativa nesta espécie, quando comparada com as outras do estudo.

A alta ingestão de chumbo através do consumo de castanha da Índia pode ser significativa, se adicionarmos as contribuições de exposição do consumo de água e dos alimentos, que pode chegar a ~ 150 µg /dia (Goyer, 1995).

CONCLUSÕES

Mercúrio, chumbo e cádmio podem ser analisados por espectrofotometria de absorção atômica/vapor frio (mercúrio) ou chama (chumbo e cádmio) após digestão ácida com ácido nítrico em tubo de Nesller, com limites de quantificação de 0,01 µg/g; 2,0 µg/g e 0,2 µg/g, respectivamente, com boas recuperações (80 a 110%) e reprodutibilidades (3,8 a 9,3%). A digestão da amostra para análise de chumbo e cádmio é única e envolve uma etapa adicional de digestão com ácido nítrico em béquer sob aquecimento após a digestão em tubo de Nesller em banho maria.

Dos dez medicamentos analisados, as amostras de alcachofra, berinjela e guaraná apresentaram níveis de Hg, Pb e Cd abaixo do limite de quantificação do método (LQ). Todas amostras de alcachofra e berinjela estavam na forma de extrato seco, assim como cinco amostras do Ginkgo biloba que também apresentaram níveis dos metais <LQ indicando que esta forma de medicamento fitoterápico provavelmente não contém níveis detectáveis destes metais.

A Centelha asiática foi o medicamento com maior frequência de amostras contendo níveis de metais maiores que o LQ, seguida da espinheira santa e do Ginkgo biloba. O chumbo foi o metal encontrado em maiores concentrações, e para este metal a castanha da Índia apresentou os maiores níveis. A ingestão de mercúrio e cádmio através do consumo dos medicamentos fitoterápicos contribui com até 3,9% da ingestão tolerável (PTWI). Para o chumbo porém, estes valores chegaram a 442% quando o valor máximo de uma amostra de castanha da Índia foi utilizado no cálculo da ingestão. Este resultado mostra que a exposição humana a chumbo através do consumo deste medicamento analisado pode ser significativa.

Apesar do Brasil ser um importante produtor e consumidor de medicamentos fitoterápicos, o nível de metais pesados tóxicos nestes produtos é desconhecido. As conclusões deste primeiro trabalho podem orientar futuros estudos para se estimar melhor o potencial risco desta exposição para a saúde humana e se necessário, orientar ações de vigilância sanitária visando diminuir estes riscos.

REFERÊNCIAS

1. Accum, F. Treatise on the Adulteration of Foods and Culinary Poison. Longerman, Hurst, Rees, Orne and Brown, London, 1820.
2. Alache, J.M.; Alache, S.; Renoux, R. Initiation à la connaissance du médicament. Paris, Masson, 1995.
3. Albertini, S.; Oetterer, M.; Prado Filho, L. G. Fontes de contaminação e toxicologia por chumbo. *Bol. SBCTA*, **31**(2): 137-147, 1997.
4. Ali, S.; Khan, A.; Khalegue, A. Centella asiatica, Linn in the treatment of leprosy. *Bangladesh Medic. Res. Cunc. Bulletin*, **12**(2):74-7, 1986.
5. Alloway, B. J. Individual elements. In Heavy Metal in soils; Blackie, Glasgow, 1995.
6. Alonso, J. R. Tratado de fitomedicina – Bases clínicas y farmacológicas, ISIS Ediciones SRL, 222-227, 1998a .
7. Alonso, J. R. Tratado de fitomedicina – Bases clínicas y farmacológicas, ISIS Ediciones SRL, 354-359, 1998b.
8. Alonso, J. R. Tratado de fitomedicina – Bases clínicas y farmacológicas, ISIS Ediciones SRL, 360-363, 1998c
9. Alonso, J. R. Tratado de fitomedicina – Bases clínicas y farmacológicas, ISIS Ediciones SRL, 380-86, 1998d
10. Alonso, J. R. Tratado de fitomedicina – Bases clínicas y farmacológicas, ISIS Ediciones SRL, 400-403, 1998e
11. Alonso, J. R. Tratado de fitomedicina – Bases clínicas y farmacológicas, ISIS Ediciones SRL, 542-553, 1998f.

12. Alonso, J. R. Tratado de fitomedicina – Bases clínicas y farmacológicas, ISIS Ediciones SRL, 554-571, 1998g.
13. Alonso, J. R. Tratado de fitomedicina – Bases clínicas y farmacológicas, ISIS Ediciones SRL, 579-583, 1998h.
14. Amundsen, C. E.; Lombnaes, P.; Vegeurst, E. Heavy metals in soil (in Norwegian). SFT Report 18/95. Miljøvern Departement, Oslo, Norway, 1995.
15. Anderson, R. Sample Pretreatment and separation, Analytical Chemistry by open learning, 1987.
16. ANVISA, Resolução – RDC n^o 17, de 24.02.2000a.
17. ANVISA, Resolução – RDC n^o 58, de 21.06.2000b.
18. APHA-AWWA-WPCF, Standard Methods for the examination of water and wastewater. Joint Editorial Board, Washington, D. C., 16th Ed., pp. 143-173, 1985.
19. Arpaia, M.; Ferrone, R.; Amitrano, M. Effects of *C. asiatica* extract on mucopolysaccharide metabolism in subjects with varicose veins. *Int. Journal Clinical Pharmacol. Res.*, **10**(4): 229-33, 1990.
20. Arteche, G. A. Fitoterapia: Vademécum de Prescripción, Edic. Cita S. A España, 1994.
21. Artherton, D.J. Towards the use of Traditional remedies. *BMJ*, **308**: 673-679, 1994.
22. Assennato, G.; Paci, G.; Base, M. E. Sperm count suppression without endocrine dysfunction in lead-exposed men. *Arc. Environ. Health*, **4**: 387-390, 1986.
23. Azcue, J. and Mudroch, A. Comparison of different washing, ashing, and Digestion Methods for the Analysis of Trace elements in vegetation. *Intern. J. Environ. Anal. Chem.*, **57**: 151-162, 1994.
24. Bakir, R.; Dambiji, S. F.; Amin-Zaki, L. Methylmercury poisoning in Iraq. *Science*, **181**: 230-241, 1973.
25. Bayly, G. R.; Braithwaite, R. A.; Sheehan, T. M. T. Lead poisoning from Asia Traditional remedies in the West Midlands – report of a series of five cases. *Human and Experimental Toxicology*, **14**: 24-28, 1995.

26. Berdonces, J. La alcachofa en la terapia fibrodietética. *Natura Medicatrix*, **19**: 19-27, 1989.
27. Berlin, M. Mercury. Handbook on the toxicology of Metals, 2nd ed. Specific Metals. Amsterdam: Elsevier, **2**: 386-445, 1986.
28. Beynen, A. Lowering of serum cholesterol by Tenoe Lawad Singer, a Curcuma mixture. *Artey*, **14**(4): 190-97, 1987.
29. Bibak, A.; Behreus, A.; Sturup, S. Concentration of 63 Major and Trace Elements in Danish Agricultural Crops Measured by Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry, 1. Onion (*Allium cepa* Hysam). *J. Agric. Food Chem.*, **46**: 3139-3145, 1998.
30. Bijos, G. M.: Pillar, O. Legislação farmacêutica (de 1931 a 1964), Rio de Janeiro: São José, pp. 321, 1964.
31. Blanchard, R. L.; Moore, J. B. Pb-210 and Po-210 in tissues of some Alaskan residents as related to consumption of caribou or reindeer meat. *Health Phys*, **18**: 127-134, 1970.
32. Bodgen, J. D.; Gertner, S. B.; Christakor, S. Dietary calcium modifies concentrations of lead and other metals and renal calbindun in rats. *J. Nutr.*, **122**: 1351-1360, 1992.
33. Boeckx, R. L. Report, Department of Laboratory Medicine Children's Hospital, Washington. *Analytical Chemistry*, **58**(2): 275 A – 287 A, 1986.
34. Bogden, J. D.; Kemp, F. W.; Han, S. Dietary calcium and lead interact to modify maternal blood pressure, erythropoiesis. *J. Nutr.*, **125**: 990-1002, 1995.
35. Boiteau P. and Ratesmamanga, A. *Therapie*, **11**:125, 1956.
36. Booker, D. V.; Chamberlain, A. C.; Newton, D. Uptade of radioactive lead following inhalation and injection. *Br J Radiol*, **42**: 457-466, 1969.
37. Boon, D. Y.; Sotampour, P. N. *J. Environ. Qual.* **21**: 82-86, 1992.
38. Borins, M. Traditional medicine of India. *Can Fam Physician*, **33**: 1061-1065, 1987.
39. Brabander, D. J.; Keon, N.; Stanby, R. L. Intra-ring variability of Cr, As, Cd and Pb in red oak. *Proc Natl Acad Sci USA*, **96**(25): 14635-40, 1999.
40. Braquet, P. y Hosford, D. Ethnopharmacology and the development of natural PAF antagonists as therapeutic agents. *Journal of Ethnopharmacology*, **32**: 135-139, 1991.

41. Braquet, P.; Doly, M.; Bonhomme, B. Peroxidation Lipidique de l'extrait de G. biloba. Journes Internationales du Groupe Polyphenos. Toulounes, 1-2 octobre de 1982.
42. Brasil. Estado do Paraná. Secretaria Estadual de Saúde. Resolução n^o 19 de 10.3.92. Resolve suspender, por tempo indeterminado, a comercialização da planta medicinal cambará (*Lantana* sp), tanto in natura como sob todas as formas farmacêuticas. Diário Oficial do Estado do Paraná, 1992c.
43. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria SVS n^o 6 de 31.1.95. Institue e normatiza o registro de produtos fitoterápicos junto ao Sistema de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União, 6.2.1995^a
44. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria n^o 125 de 1.12.95. Altera a composição do grupo de Estudos de Produtos fitoterápicos. Diário Oficial da União, 5.12.1995 d.
45. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria de 22.11.95. Trata da admissibilidade de códigos farmacêuticos estrangeiros como referência no preparo de produtos oficiais. Diário Oficial da União, 23.11.1995c.
46. Brasil. Ministério de saúde. Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina e da Farmácia. Portaria n^o 22 de 30.10.67. Estabelece normas para o emprego de preparações fitoterápicas. Diário Oficial da União, 16.11.1967.
47. Brasil. Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria SNVS n^o 19 de 30.1.92. Proíbe o uso do confrei em preparações para uso interno. In: Boletim da Sobravime, 5: 2, dez. 1991 e jan. 1992b.
48. Brekhman, I. Pruebas de Resistencia a Condiciones de Stress en Ratas previamente tratadas com E.G.115. *Medicine Science y Services*, **4**: 17, 1967.
49. Brekman, I. y Dardimov, I. V- Anals Ver. *Pharmacological*, **9**:419, 1969.
50. Bressler, J. P. and Goldstein, G. W. Mechanism of lead neurotoxicity *Biochem. Pharmacol.*, **41**: 479-484, 1991.
51. Bydolwski, S. A novel property of an aqueous guarana extract: Inhibition of platelet agregation in vitro and in vivo. *Brazilian Journal of Medicinal Biologic. Researchs*, **21**(3): 535, 1988.
52. Cañavate, R. J. fitoterapia de la Inflamación. *Natura Medicatrix*, (37-8): 80-85, 1995.

53. Cesarone, R.; Marelli, C.; Belcaro, G. The microcirculatory activity of *Centella asiatica* in venous insufficiency. A double-blind study. *Minerva Cardioangiol.*, **42**(6): 299-304, 1994.
54. Chabrol, C.; Waitz, M. Action coleretique du *Cynara scolymus*. *Comptes Rendus de la Societé de Biologie*. Paris, 1931.
55. Chan, T. Y. K.; Tomlinson, B.; Critchley, A. J. H. Chinese herbal medicines revisited: a Hong Kong perspective. *The Lancet*, **342**: 1532-1534, 1993.
56. Chao, T. T. Selective dissolution of *manganese oxides from soils and sediments with acidified hydroxylamine*. *Soil Sci. Soc. Am. Proc.*, **36**:764-768, 1972.
57. Charterjee, T.; Chakraborty, A.; Pathak, M. Effects of plants extract *Centella asiatica* on cold restraint stress ulcer in rats. *Indian Journal Exp. Biol.*, **30**(10): 889-91, 1992.
58. Chatterjee, A.; Banerjee, R. N. Determination of lead and other metals in a residential area of greater Calcutta. *Sci Total Environ.*, **227**(2-3): 175-85, 1999.
59. Chi, Y. W.; Chen, S. L. Survey of heavy metals in traditional Chinese medicinal preparations. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Tapei)*, **50**(5): 400-5, 1992.
60. Chinna, C. *Panax Ginseng: una sinopsis*. *Osterreichische Apotheker – Zeitung*, **37**: 51-2, 1983.
61. Choie, B. H.; Lapham, L. W.; Amin-Zaki, L. Abnormal neuronal migration, deranged cerebral cortical organization and diffuse white matter astrocytosis of human fetal brain. *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, **37**: 719-733, 1978.
62. Chopra, R.; Nayar, S.; Chopra, I. *Glossary of Indian Medicinal Plants*. Council of Scientific and Industrial Research. New Delhi, pp. 56, 1956.
63. Chow, P. Y. T.; Chua, T. H.; Tang, K. F. Dilute Acid Digestion Procedure for the Determination of Lead, Copper and Mercury in Traditional Chinese Medicines by Atomic Absorption Spectrometry. *Analyst*, **120**: 1221-1223, 1995.
64. Chukuma, C. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **51**: 665-671, 1993.
65. Clarkson, T. W. The toxicology of mercury. *Crit Rev Clin Lab Sci*, **34**(4): 369-403, 1997.
66. Clasen, R. A.; Hastmann, J. F.; Starr, A. J. Electron microscopic and chemical Studies of the vascular changes and edema of lead encephalopathy. *Am. J. Pathol.*, **74**: 215-240, 1973.

67. Conti, M. E.; Cubadda, F.; Carcea, M. Trace metals in soft and durum wheat from Italy. *Food Addit. Contam.*, **17**(1): 45-53, 2000.
68. Corrêa, A. D. e Batista, R. S. Plantas Mediciniais, do cultivo à terapêutica, Ed. Vozes, pp. 15-110, 1998.
69. Cox, C.; Clarkson, T. W.; Marsh, D. U. Dose-response analysis of infants prenatally exposed to methylmercury. *Environ. Res.*, **49**: 318-332, 1989.
70. Crosby, L. Determination of Metals in Foods: A Review. *Analyst*, **102**: 226-268, 1977.
71. Csathó, P. A Kornyezet nehezfem szenjyezettsege es az agrartermeles. MTA Talajtani es Agrokemiai Katató Int., Budapest, Hungary, 1994.
72. Cullen, M. R.; Kayne, R. D.; Robbin, J. J. Endocrine and reproductive dysfunction in men associated with occupational inorganic lead intoxication *Arch. Environ. Health*, **39**: 431-440, 1984.
73. Cultivo, Suplemento de Plantas que curam Ed. TRES, 1983.
74. D'Alaurd, F. M. D. Toxic Metal Contamination of Folk Remedy. *JAMA*, **252**(22): 3127, 1984.
75. D'Avila, J. L. S. *Arq. Bras. Med.*, **66**(1): 87-92, 1992.
76. Da Fonseca, C.; Leal, J.; Costa S. Genotoxic and mutagenic effects of guarana in prokaryotic organism. *Mutation Research*, **321**(3): 165-73, 1994.
77. Das, A. and Mallick, R. Correlación entre Deversidad Genómica y contenido de Asiaticoside en C. asiática. *Bot. Bulletin Academ. Sciences*, **32**(1): 1-8, 1991.
78. Davis, J. M.; Svendsgaard, D. J. Lead and child development. *Nature*, **329**: 297-300, 1987.
79. De Feudis, F. Ginkgo biloba extract (EGb 761): Pharmacological activities and clinical applications. Paris Éditions Scientifiques Elsevier, pp. 78-84, 1991.
80. De Seze, S. La feullie d'artichaut (C. scolymus) en thérapeutique. *Progrés Médical*, **48**: 1919-24, 1934.
81. De Souza, N.; Dohadwalla, A.; Reden, J. A labdane diterpenoid with antihypertensive, positive isotropic, platelet agregations inhibitory and adenylate cyclase activating properties. *Medicine Research Review*, **3**: 201-219, 1983.

82. Dharma, A. P. Indonesian Medicinal Plants Ed. Balai Pustaka, 1983.
83. Donavan, J. A.; Walker, P. S. Herbal remedies: Natural caveats. *International Journal of Dermatology*, **38**: 746-749, 1999.
84. Ducoffre, G.; Claeys, F.; Bruaux, P. Lowering time trend of blood lead level in Belgium since 1978. *Environ. Res.*, **51**: 25-34, 1990.
85. Dunbabin, D. W.; Tallis, G. A.; Popplewell, P. Y. Lead poisoning from Indian herbal medicine. *Med. J Aust.*, **157**: 835-836, 1992.
86. Ebana, K. Biological significance of chlorella polysaccharide. *Fukushima Ken Eisci.*, **17**(2): 15-20, 1969.
87. Englisch, W.; Becders, C.; Unkauf, M. Efficacy of Artichoke dry extract in patients with hyperlipoproteinemia. *Arzneimittelforschung*, **50**(3): 260-5, 2000.
88. EPA: Air Quality Criteria for Lead, vol I-IV, EPA – 600/8-83/02 a F. Washington, D. C.: U. S. Environ. Protection Agency, 1986.
89. EPA: Supplement to the 1986 EPA Air Quality Criteria for Lead. Addendum EPA/600/8-89/049A. Washington, D. C.; O.S. Environmental Protection Agency, 1: A 1- A 67, 1989.
90. Eroudu, N. E. and Kennedy, M. B. Regional distribution of type II Ca²⁺ Calmodulin – dependent protein Kinase in rat brain. *J. Neurosci.*, **5**: 3270-3277, 1985.
91. Espinoza, E. O.; Mann, M. J. Arsenic and mercury in traditional Chinese herbal balls. *The New England Journal of Medicine*, **333**(12): 803-804, 1995.
92. Fahrig, W.; Hofer, U. Die Kapsel. Frankfurt: Wissenschaftliche, 1983.
93. FAO/WHO – Food and Agriculture Organization of the United Nations. Risk management and food safety. Report of a Joint FAO/WHO Consultation, 27-3. January, 1997, Rome, Food and nutrition paper N ° 65, FAO, Rome, 1997.
94. Filho, D. B. Toxicologia Humana e Geral, livraria Atheneu, R.J. – S. P., pp. 172-179, 1988.
95. Fink, H. The protein quality of single celled algae and their effectiveness in preventing liver necrosis. Bonn University. In: Health World, March-April, 1989.

96. Forgo, I.; Kayasseh, I.; Staub, J. Influencia del ginseng estandarizado en cuanto al estado general, capacidad de reflejos. Hospital Cantorial de Zurich. *Medizinische Welt.*, **19**(32): 751-756, 1981.
97. Fulder, S. Effects of ginseng on the performance of nurses on night duty. En: P. ginseng. A Pharmacological Profile. *Drug of Today*, **17**(8), 1981.
98. Fuller, W. H. Movement of selected Metals, Asbestos and Cyanide in Soil; Application to waste Disposal Problem. EPA – 600/12-7-020. Solid and Hazardous waste Research Division, U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati, OH, 1977.
99. Gabal, H. Dietary intake of pesticide residues: Cd, Hg and Pb. *Food additives and contaminants*, **8** (6): 793-806, 1991.
100. Galduróz, J. y Carliru, E. Acute effects of the Paulinia cupana on the cognition of normal volunteers. São Paulo *Medical Journal*, **112**: 607-11, 1994.
101. Garcia, A. A. Fitoterapia, Vademecum de Prescripción, 3^a Ed., Ed. Masson, 2000.
102. Gebhardt, R. Antioxidative and protective properties of extracts from leaves of the artichoke (*Cynara scolymus* L.) against hydroperoxide-induced oxidative stress in cultured rat hepatocytes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **144**(2): 279-86, 1997.
103. Goldstein, G. W.; Asbury, A. K.; Diamond, I. Pathogenesis of lead encephalopathy. *Arch. Neurol.*, **31**: 382-389, 1974.
104. Gorsuch, T. T. The Destruction of Organic Matter. Pergamon Press, Oxford, 1970.
105. Goyer, R. A. Toxic Effects of Metals. Toxicology, The Basic Science of Poisons, Casarett and Doull's, McGraw-Hill, 5^a Ed., pp . 691-734, 1995.
106. Goyer, R. A. and Rhyne, B. Pathological effects of lead. *Int Ver Exp Pathol*, **12**: 1-77, 1973.
107. Grandjean, P.; Jorgensen, P. J.; Weihe, P. Human milk as a source of metilmercury exposure in infants. *Environ. Health Perspect.*, **102**: 74-77, 1994.
108. Greeske, K. and Pohlmann, B. K. Horse chestnut seed extract – an effective therapy principle in general practice. Drug therapy of chronic venous insufficiency. *Fortschr Med*, **114**(15): 196-200, 1996.
109. Griffith, W. The Vitamin Fact File. Diamond Books. Hammersmith, London, 1995.

110. Guillaume, M. and Padioleau, F. Venotonic effect vascular protection, anti-inflammatory and free radical scavenging properties of horse chestnut extract. *Arzneimittelforschung*, **44**(1): 25-35, 1994.
111. Guimarães, P. R.; Galvão, A. M.; Batista, C. M.; Azevedo, G. S. Eggplant (*solanum melongena*) infusion has a modest and transitory effect on hypercholesterolemic subjects. *Braz J. Med. Biol Res.*, **33**(9): 1027-36, 2000.
112. Gulson, B. L.; Mahaffey, K. R.; Jameson, C. W. Impact of mobilization of lead from bone stores. *Environ. Health Perspect.*, **107**: 257-263, 1999.
113. Gulson, B. L.; Mahaffey, K. R.; Muzoh, K. J. Preganancy increases mobilization of lead from the maternal skeleton. *J lab. Clin. Med.*, **130**: 51-62, 1997.
114. Haghiri, F. Plant uptake of cadmium as influenced by cation exchange capacity, organic matter, zinc and soil temperature. *J. Environ. Qual.* **3**: 180-183, 1974.
115. He, Q. B. and Singh, B. R. Cadmium availability to plants as affected by repeated applications of phosphorous fertilizers. *Agric. Scand., Sect. B, Soil Plant Sci.*, **42**: 22-31, 1995.
116. Heard, M. J.; Chamberlain, A. C. Effect of minerals and food on uptake of lead from the gastrointestinal tract in humans. *Hum Toxicol.*, **1**: 411-415, 1982.
117. Heard, M. J.; Chamberlain, A. C. Uptake of lead by human Skeleton and comparative metabolism of lead and alkaline earth elements. *Health Phys.*, **47**: 857-865, 1984.
118. Hemmings, H. C.; Nairn, A. C.; McGuinness Role of protein phosphorylation in neuronal sign Transduction. *FASEB J.*, **3**: 1583-1592, 1989.
119. Herbarium Saúde, Curitiba – PR, Ano 4, N^o 18, 2001.
120. Hiai, S.; Yodoyama, H.; Oura, H. Stimulation of pituitary adrenocorticol system by ginseng saponin. *Endocrinology, Japan*, **26**:661-5, 1979.
121. Holt, A. C.; Partridge, S.; Morton, A. P. The intestinal absorption of lead. In: Heavy metals in the environment. Oak Ridge; TN: Oak Ridge National Laboratory, **2**: 375-377, 1987.
122. Honda, B.; Yang, M.; Jin, Y. Studies on the Hypoglycemic effect of ginseng polypeptide. *Yao Hsueh Hsueh Pao*, **25**(6): 401-5, 1990.

123. Hong, S. Ginseng Symposium. Korea Ginseng Research Institute, Seoul, Korea, 1988.
124. Horhem, L. Determination of Metals in Foodstuffs by AAS after Dry Ashing. *J AOAC*, **76**(4): 798-813, 1993.
125. IARC Beryllium, Cadmium, Mercury and Exposure in the Glass Manufacturing Industry. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1993.
126. IARC: Monograph on the Evaluation of Carcinogenicity: An update of IARC Monographs. Lyons: WHO, International Agency for Agency for Research on Cancer, **1-42**(7), 1987.
127. Jamall, I. S.; Sprowls, J. T. Effects of cadmium and dietary selenium on cytoplasmic and mitochondrial antioxidant defense systems in the heart of rats fed high dietary copper. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **87**: 102-110, 1987.
128. James, S. University of the Sciences in Philadelphia establishes Complementary and Alternative Medicine Institute: Aim to set uniform standars for Herbal remedies. *Total Health*, **22**: 62, 2000.
129. Jaup, L.; Berglund, M.; Elinder, C. Health effects of cadmium exposure – A review of the lilterture and a risk estimate. *Scand. J. Work Environ. Health*, **24**(Suppl. 1): 52, 1998.
130. Jebel, J.; Mergler, D.; Branches, F. Neurotoxic Effects of low-level methylmercury contamination in the Amazonian Basin. *Environ. Research*, **79**: 20-32, 1998.
131. Jenny, E. Cardiovascular Actions of Standarized Ginseng. *Actas de la Universidad de Zurich*, Set., 1982.
132. Jonsson, F.: Englund, G. S.; Johanson, G. A compartmental Model for the Kinects of mercury vapor in Humans. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **155**: 161-168, 1999.
133. Jorge, P. A.; Neyra, L. C.; Osaki, R. M. Effect of eggplant on plasma lipid levels, lipidic peroxidation and reversion of endothelial dysfunction in experimental hypercholesterolemia. *Arq Bras Cardiol*, **70**(2): 87-91, 1998.
134. Junior, C. C. and Ming, L. C. Cultivo de Plantas Mediciniais Condimentares e Aromáticas, 2^a Ed. Unesp, 1994.
135. Kádár, I. A Talaj-novény-állat-ember taplaleklanc szennyezodese Kemiai elemekkel Magyarorszagon. MTA Talajtani és Agrodemiai Katato Intezete, Budapest, Hungary, 1995.

136. Kalu, T. Chemico – pharmacological studies of Panax ginseng. *Journal Clinic Psychopharm.*, **25**: 539-547, 1975.
137. Keen, R. W.; Deacon, A. C.; Delves, H. T. Indian herbal remedies for diabetes as a cause of lead poisoning. *Postgrad Med J*, **70**: 113-114, 1994.
138. Keller, C. A.; Doherty, R. A. Distribution and excretion of lead in young and adult female mice. *Environ Res*, **21**: 217-228, 1980.
139. Kerper, L. E. and Hinkle, P. M. Lead Uptake in Brain Capillary Endothelial Cells: Activation by Calcium Store Depletion. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **146**: 127-133, 1997b.
140. Kerper, L. E. and Hinkle, P. M. Cellular uptake of lead is activated by depletion of intracellular calcium stores. *J. Biol. Chem.*, **272**: 8346-8352, 1997a.
141. Kirchhoff, R.; Becders, C.; Kirchhoff, G. Increase in choleresis by means of artichoke extract. *Phytomedicine*, **1**: 107-115, 1994.
142. Kirkham, M. B. Trace elements in sludge on land: Effect on plants, soils, and ground water, pp. 209-247. In: R.C. Laehr (ed.), *Land as a Waste Management Alternative*. Ann Arbor Science Publishers, An Arbor, MI, 1977.
143. Kjellstrom, T. Mechanisms and epidemiology of bone effects of Cadmium. Toxicity and Carcinogenicity. International Agency for Research on Cancer, Lyon, pp. 301-310, 1992.
144. Kleijnen, J. y Knipschild, P. Drug Profiles: Ginkgo biloba. *The Lancet*, **340**: 1136-1139, 1992.
145. Kojima, M.; Kasajima, T. et al A new Chlorella polysaccharide and its accelerating effect on the phagocytic activity of the reticuloendothelial system. *Recent Advances on R.E.S. Research*, **13**: 11, 1973.
146. Konishi, F.; Tanaka, K. et al Antitumor effect induced by a hot water extract of Chlorella vulgaris. *Cancer Immunol. Immunotherapy*, **19**:73-78, 1985.
147. Kopp, S. J.; Perry, H. M.; Perry, E. F. Cardiac physiologia and tissue metabolic changes following chronic low-level cadmium and cadimium plus lead ingestion in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **69**: 149-160, 1983.
148. Kreiglstein, J. Two day Symposium on Phytomedicines. 212^o American Chemical Society Meeting. Orlando Florida. Aug 27-28, 1996.

149. Krishnamurti, G. S. R.; Cieslunski, G.; Huang, P. M. Kinetics of cadmium release from soils as influenced by organic acids: Implication in cadmium availability. *J. Environ. Qual.*, **26**: 271-277, 1997.
150. Kubelka, W. Biological activity and active compounds in horse chestnut (*Aesculus hippocastanum*). Univers. Of Vienna. In: European Phyomedicines: Research Updates on chemistry. *Pharmacology and clinical Appl. Herbal Gram*, (39):62, 1996.
151. Leigh, E. Ginkgo biloba: ancient tree helps American age more gracefully. *Herb Research News*, **2**(3): 4-5, 1997.
152. Levitt, C. M. D. Sources of lead Poisoning. *JAMA*, **252**(22): 3127-3128, 1984.
153. Lindsay, W. L. Chemical Equilibria in Soils. John Wiley and Sons, New York, NY, 1979.
154. Lippmann, M. and Licture, A. H. Lead and human health: background and recent findings. *Environ. Res*, **51**: 1-24, 1990.
155. Lisk, D. J. Trace metals in soils, plants and animals. *Adv. Agron.*, **24**: 267-325, 1972.
156. Madany, I. M.; Ali, M.S.; Akhter, M. S. *Environ. Inter.* **16**: 123-126, 1990.
157. Madsen, K. M.; Christensen, E. F. Effects of mercury on lysosomal protein digestion in the kidney proximal tubule. *Lab Invest*, **38**: 165-171, 1978.
158. Manual de Operação, CG-GH-3000, Gerador de Hidretos automático, Instrumentos Científicos CG Ltda.
159. Markowitz, S. B.; Nenez, C. M.; Klitzman, S. Lead poisoning due to hai ge fen: the porphyrin content of individual erythrocytes. *JAMA*, **271**: 932-934, 1994.
160. Markowitz, S. B.; Nunez, C. M.; Klitzman, B. S. N. Lead Poisoning Due to Hai Ge Fen, the porphyrin Content of Individual Erythrocytes. *JAMA*, **271**(12): 932-934, 1994.
161. Marque, L. C. Produção e comercialização de fitoterápicos no Paraná: uma abordagem de vigilância Sanitária. Curitiba: Curso de Pós-graduação em Botânica da Universidade Federal do Paraná, pp. 232, 1992.
162. Marques, L. C.; Bório, E. B. L. Levantamento das condições de produção fitoterápica em Curitiba. *Tribuna Farmacêutica*, **57/59** (1,2,3), 87-94, 1991.

163. Marth, P. and Szabados, I. Cadmium uptake by lettuce in different soils. *Commun. Soil Sci. Plant Anal.* **29** (11-14): 1903-1912, 1998.
164. Marx, F. y Maia, J. Analysis of Paullinia cupana. Identification and determination of guarana beverages by HPLC. *Quím. Nova*, **13**(4): 285-6, 1990.
165. Massaro, E. J. Metal Metabolism and Toxicities. Handbook of Human Toxicology, CRC, 1997.
166. McGrath, S. P. and Cegarra, J. Chemical extractability of heavy metals during and after long-term applications of sewage sludge to soil. *J. Soil Sci*, **43**: 313-321, 1992.
167. Mckenna, I. M.; Chaney, R. L.; Willians, F. M. The effects of Cd and Zn interactions of the accumulation and tissue distribution of Zn and Cd in Lettuce and Spinach. *Environ. Poll.*, **79**: 113-120, 1993.
168. Mech, M. and Martin, E. Mobilization of cadmium and other metals from two soils by root exudates of Zea mays L.. *Plant Soil*, **137**: 187-196, 1991.
169. Menden, E. F.; Brockman, D.; Choudhury, H. Dry ashing of Animal Tissues for AAS Determination of Zn, Cu, Cd, Pb, Fe, Mg, Mn and Ca. *Analytical Chemistry*, **49**(11): 1644-1645, 1977.
170. Merchant, R. E. and Andre, C. A. A review of recent clinical trials of the nutritional supplement Chlorella pyrenoidosa in the Treatment of fibromyalgia, hypertension, and ulcerative colitis. *Altern ther Health Med*, **7**(3): 79-91, 2001.
171. Merchant, R. et al Dietary Chlorella pirenoidosa for patients with malignant glioma. *Phytotherapy Research*, **4**(6): 220-31, 1991.
172. Merckx, R.; Vanginkel, J. H.; Sinnaeve, J. Plant-induced changes in the rhizosphere of maize and wheat II. Complexation of cobalt, zinc and mangasese in the rhizosphere of maize and wheat. *Plant Soil*, **96**: 95-108, 1986.
173. Mierle, G. Rasmussen, P. E.; Nriaga, J. *Water, Air and Soil Pollut.*, **56**: 379-390, 1991.
174. Miettinen, J. K. Absorption and elimination of dietary mercury (Hg²⁺) and metil mercury in man. Springfield, IL: Charles, C. T., pp. 233, 1973.
175. Miller, G. D.; Massaro, T. F.; Massaro, E. J. Interactions between lead and essential elements, a review. *Neurotoxicology*, **11**: 99-120, 1990.

176. Minnema, D. J.; Michaelson, I. A.; Cooper, G. P. Calcium efflux and neurotransmitter release from rat hippocampal synaptosomes exposed to lead. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **92**: 351-357, 1988.
177. Mitchell-Heggs, C. A. W.; Conway, M.; Cassar, J. Herbal medicine as a cause of combined lead and arsenic poisoning. *Hum Exp Toxicol.*, **9**: 195-196, 1990.
178. Morton, A. P.; Partridge, S.; Blair, J. A. The intestinal uptake of lead. *Chem. Br.*, **21**: 923-927, 1985.
179. Morton, J. Widespread tannin intake via stimulants and masticatories, especially guarana, Kola nut. *Basic Life Scien.*, pp. 739-65, 1992.
180. Mortvedt, J.J. Cadmium levels in soil and plants from some long-term soil fertility experiments in the United States of America. *J. Environ. Qual.*, **16**: 137-142, 1987.
181. Moseholm, L.; Larseu, E. H.; Anderson, B. *Sci Total Environ.*, **126**: 243-262, 1992.
182. Mushak, P. Defining lead as the premiere environmental health issue for children in America: criteria and their quantitative application. *Environ Res*, **59**: 281-309, 1992.
183. Nakamura, M. et al Promotion of reticuloendotelial function by chlorella components. Health and Industry Newsletter, March, 25, 1978.
184. Nalini, K. et al Effects of *Centella asiatica* fresh leaf aqueous extract on learning and memory and biogenic amine turnover in albino rats. *Fitoterapia*, **63**(3): 232-237, 1992.
185. Ndiokwere, C. L. A study of heavy metals pollution from motor vehicle emissions and its effects on roadside soil, vegetation and crops in Nigeria. *Environ Pollut (Ser B)*, **7**: 35-42, 1984.
186. Needleman, H.L.; Schell, A.; Bellinger, D. Long-term effects of childhood exposure to lead at low dose, an eleven-year follow-up report. *New Engl. J. Med.*, **322**: 83-88, 1990.
187. Newal, C.; Anderson, L. y Phillipson, D. Herbal Medicines. The Pharmaceutical Press, London, 1996.
188. Nocerino, E.; Amato, M.; Izzo, A. A. The aphrodisiac and adaptogenic properties of ginseng. *Fitoterapia*, **71**(1): S1-5, 2000.

189. Noda, Y.; Kaneyuki, T.; Igarashi, K.; Mori, A. Antioxidant activity of nasunin, an anthocyanin in eggplant. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*, **102**(2): 175-87, 1998.
190. Nolan, C. V. and Shaikh, Z. A. Lead nephrotoxicity and associated disorders: biochemical mechanisms. *Toxicology*, **73**: 127-146, 1992.
191. Nordberg, G. Application of the critical effect and critical concentration concept to human risk assessment for Cadmium. Toxicity and carcinogenicity, International Agency for Research on cancer, Lyon, pp. 3-14, 1992.
192. Nordberg, G. Excursions of Intake above ADI: case Study on Cadmium. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **30**: S57-S62, 1999.
193. Nordberg, G. F. and Nishiyama, K. Whole-body and hair retention of cadmium in mice. *Arch. Environ. Health*, **24**: 209-214, 1972.
194. Nordeberg, M. and Nordberg, G. F. Toxicological aspects of metallothionein. *Cellular and Molecular Biology*, **46**(2): 451-463, 2000.
195. NRC: Measuring Lead Exposure in Infants, children and Other Sensitive Populations. Washington, DC: National Academy Press, 1993.
196. Okuda, M.; Hasegawa, J.; Sonoda, M.; Okabe, T. The Effects of Chlorella on the levels of cholesterol in serum and liver. *Japanese Journal Nutrition*, **33**(3B), 1975.
197. Okuno, I.; Whitehead, J. A. and White, R. E. Flameless Atomic Absorption Spectroscopic Determination of Heavy Metals in Whole-Fish Samples. *J. AOAC*, **61**(3): 664-667, 1978.
198. Olujohungbe, A.; Fields, P. A.; Sandford, A. F. Heavy metal intoxication from homeopathic and herbal remedies. *Postgrad Med J*, **70**: 764-769, 1994.
199. Ong, E. S.; Young, Y. L.; Woo, S. O. Determination of lead in botanicals / chinese prepared medicines. *J. AOAC Int.*, **83**(2): 382-389, 2000.
200. Otte, M. L.; Bestebroer, S. J.; Lindeu, J. M. *Environ. Pollut.*, **72**: 175-189, 1991.
201. Oura, H.y Yokozawa, T. Effects of Ginseng on lipid and sugar metabolism. *Chemistry Pharmac.*, pp. 3095-3100, 1975.
202. Panizzi, L. e Scarpatti, M. *Gazzetta Chimica Italiana*, **84**: 792, 1954.

203. Pearl, M. and Boxt, L. M. Radiographic findings in congenital lead poisoning. *Radiology*, **136**: 83-84, 1980.
204. Perez-Garcia, F.; Adzet, T.; Canigual, S. Activity of artichoke leaf extract on reactive oxygen species in human leucocytes. *Free Radic Res*, **33**(5): 661-5, 2000.
205. Peris, J.; Stubing, G.; Vanaclocho, B. Fitoterapia Aplicada, Ed. MICOF. Col. Farmacéut. Valencia, 1^a Ed., 1995.
206. Petkov, V. Effect of ginseng on the brain biogenic monoamines and 3',5' – AMP system. Experiments on rats. *Arzneim – Forsch*, **28**: 388-393, 1978.
207. Petkov, V. Panax ginseng ein Reaktivitätsregler. *Pharmazeutical*, **113**: 1281-1287, 1968.
208. Pincemail, J.; Dupnis, M.; Naser, C. Superoxide anion scavenging effect and superoxide dismutase activity of Ginkgo biloba extract. *Experientia*, **45**:708-712, 1989.
209. Pristautz, H. Cynarin in der moderne hiperlipmiebehandlung Wiener Medizinische *Wechenschaft*, **49**: 705-9, 1975.
210. Quiroga, H. e Imbriano, A. Acción del Panax ginseng en las deficiencias cerebrovasculares. XI^o Congreso Internacional de Gerontologia, Tokio, 1978.
211. Rahlenbeck, S. I.; Burberg, A. ; Zimmermam, R. D. Lead and cadmium in Ethiopian Vegetables. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **62**: 30-33, 1999.
212. Richard, W. L. An Age-specific Kinetic Model of Lead Metabolism in Humans. *Environ. Health Perspectives*, **101**(7): 598-616, 1993.
213. Robert, M. and Berthelin, J. Role of biological and biochemical factor in soil mineral weathering. *Soil Science Society of America*, Madison, WI, 1994.
214. Rodamilans, M.; Martinez, M. J.; Figueiras, J. Lead toxicity on endocrine testicular function in an occupationally exposed population. *Hum Toxicol*, **7**: 125-128, 1988.
215. Rombi, M. and Leconte, M. Tratado de Fitomedicina. Ed. Medicinas complementarias, Madrid, 1992.
216. Rothbaum, H.P.; Goguel, R. L.; Johnston, A. E. Cadmium accumulation in soils from long continued applications of superphosphate. *J. Soil. Sci.*, **37**: 99-107, 1986.
217. Rovira, A. D. Plant root exudates. *Bot Ver*, **35**: 35-57, 1969.

218. Rutzke, M.; Gutenmann, W. H.; Elfving, D. C. *Chemosphere*, **24**: 1905-1910, 1992.
219. S'chmidt, U. et al Pharmacoterapy and so-called basic therapy in old age.
11^o Inti Congress Gerontol., 1978.
220. Sager, P. R.; Aschner, M.; Rodier, P. M. Persistent differential alterations in developing cerebellar cortex of male and famale mice after methylmercury exposure. *Dev Brain Res*, **12**: 1-11, 1984.
221. Sakuma, A. M.; Scorfsafava, M. A.; Zenebou, O. Hortaliças comercializadas em São Paulo: Aspectos da contaminação por chumbo, cádmio e zinco. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, **49**(1): 81-84, 1989.
222. Sakuno, T. et al Inhibitory effect of Chlorella on increases in serum and liver cholesterol levels of rats. *Health Industry Newsletter*, March 25, 1978.
223. Salim, R.; Al-Subu, M. M.; Douleh, A. Effects on growth and uptake of broad beans (*Vicia Fabae* L.) by root and foliar treatments of plant with lead and cadmium. *J. Environ. Sci. Health*, **A27**(7): 1619-1642, 1992.
224. Salomon, W. and Forstner, V. Trace metal analysis on polluted sediments. Part2. Evaluation of environmental impact. *Environ. Technol. Lett.*, **1**: 506-517, 1980.
225. San Lin, R. Phitochemicals and Antioxidants. Functional Foods.
Chapman y Hall Publisher, N. York, 1994.
226. Sánka, M.; Strnad, M.; Vondra, J. Sources of soil and Plant contamintion in an urban environment and possible assessment methods. *Intern. J. Environ. Anal. Chem.*, **59**: 327-343, 1995.
227. Sato, A. Studies on antitumor activity of crude drugs. The effects of aqueous extracts of some crude drugs in short term screening test. *Yakugaku Zasshi*, **109**(6): 407-423, 1989.
228. Satoh, H. Occupational and environmental toxicology of mercury and its compounds. *Ind Health*, **38**(2): 153-64, 2000.
229. Savel, J. Pharmaton Information Bureau. *Journal Pharmacological Report on Geriatric Pharmaton.*, 1971.

230. Schilcher, H. and Heil, B. Artischockenextrakt: eine aktuelle standardbestimmung. *Zeitsch Naturheilkunde Therap.*, **6**: 410-17, 1992.
231. Schmidt, U. Pharmacotherapy and so-called basic therapy in old age. 11th Int. Congress Gerontol., 1978.
232. Schwartz, J.; Angle, C. R.; Pirkle, J. L. Childhood blood-lead levels and stature. *Pediatrics*, **77**: 81-288, 1986.
233. Shenggao, H.; Pfizenmaier, D. H.; Garcia, E. Effects of lead exposure before Pregnancy and Dietary Calcium during Pregnancy on Fetal Development and Lead Accumulation. *Environ. Health Perspect.*, **180**(6): 527-531, 2000.
234. Shenker, B. J.; Datar, S.; Mansfield, K. Induction of Apoptosis in Human T-cells by Organomercuric Compounds: A Flow Cytometric Analysis. *Toxic. and App. Pharmac.*, **143**: 397-406, 1997.
235. Sheppard, S. C. and Sheppard, M. I. *Water, Air and Soil Pollut.*, **57/58**: 79-91, 1991.
236. Shirota, M. et al Regarding the anti-virus components extracted from Chlorella. *Nihon Nogika Gakkai Koen Yori*, 1967.
237. Shukla, A.; Rasik, A. M.; Jain, G. K.; Shandar, R. In vitro and in vivo wound healing activity of asiaticoside isolated from *Centella asiatica*. *J. Ethnopharmacol*, **65**(1): 1-11, 1999.
238. Sidney, W. Metals and Other Elements at Trace Levels in Foods. Official Methods of Analysis of the AOAC, Arlington, Virginia, USA, 14th Ed., 444-476, 1984.
239. Siegel, R. K. Ginseng abuse syndrome. *JAMA*, **241**: 1614-1615, 1979.
240. Silva, R. A. D. *Pharmacopéia dos Estados Unidos do Brasil*. São Paulo: Nacional, pp. 1149, 1929.
241. Skoog, D. A.; Holler, F. J.; Nieman, T. A. Principles of Instrumental Analysis, Harcourt Brace College Publishers, Philadelphia, 5th Ed., 1998.
242. Skurikhin, I. M. Methods of Analysis for Toxic Elements in Foods. Part IV. General Method of Ashing for the Determination of Toxic Elements. *J. AOAC Intern.*, **76** (2): 257-267, 1993.
243. Smitherman, J. and Harger, D. A case of mistaken identity: herbal medicine as a cause of lead toxicity. *Am J Indust Med*, **20**: 795-798, 1991.

244. Sonaglio, D.; Ortega, G. G.; Petrovick, P. R. Farmacognosia, da planta ao medicamento, Ed. da UFSC, 1^a Ed., 232-242, 1999.
245. Souza, F. M. L.; Oliveira, M. G.; da Silveira, N. G. Antiulcerogenic effects of two *Maytenus* species in laboratory animals. *J Ethnopharmacol.*, **34**(1): 21-7, 1991.
246. Stark, J. M. and Redente, E. F. *J. Environ. Qual.*, **19**: 495-501, 1990.
247. Steenblock, D. *Chlorella: Natural Medicinal Algae*. Aging Research Institute. El toro, C. A., 1987.
248. Steenblock, D. et al *Chlorella: the emerald food*. Ronin Publ. Inc., Berkeley, CA., 1984.
249. Stevenson, F. J. *Humus Chemistry*. John Wiley and Sons, New York, NY, 1982.
250. Stevenson, F. J. and Fitch, A. *Chemistry of complexation of metal ions with soil solution organics*. Soil Science Society of America, Madison, WI, 1994.
251. Subu, A. I.; Salim, R.; Chenavier, D. L. *J. Environ. Sci. Health*, **A27**: 1739-1758, 1992.
252. Sudheesh, S.; Presannakumar, G.; Vijayakumar, S. Hypolipidemic effect of flavonoids from *Solanum melongena*. *Plant Foods Hum Nutr*, **51**(4): 321-30, 1997.
253. Sudheesh, S.; Sandhya, C.; Sarah, A. K.; Packer, L. Antioxidant activity of flavonoids from *Solanum melongena*. *Phytother Res*, **13**(5): 393-6, 1999.
254. Tadegoshi, K. et al A case of venoplant, induced hepatic injury. *Gastroenter. Jap.*, **21**: 62-5, 1986.
255. Tamaoki, J.; Nakata, J.; Kawatani, K. Ginsenoside – induced relaxation of human bronchial smooth muscle via release of nitric oxide. *Br J Pharmacol*, **130**(8): 1859-64, 2000.
256. Teixeira, F. E. *Natureza, um modismo na cultura alternativa*. Pau Brasil. São Paulo: Nacional, pp. 1149, 1929.
257. Teske, M. e Trentini, A. M. M. *Herbarium, compêndio de fitoterapia*, Paraná, Brasil, 3^a Ed., 1997.
258. Thun, M.J.; Osorio, A. M.; Schober, S. Nephropathy in cadmium workers: Assessment of risk from airborne occupational exposure to cadmium, *Br J End Med*, **46**: 689-697, 1989.

259. Tomada, M.; Shimada, K.; Konno, C. Structure of panaxan B, a Hypoglycemic glican of Panax ginseng roots. *Phytochemistry*, **24**: 2431-33, 1985.
260. Tschesche, R. Cultivation and Utilization of Medicinal Plants, Kapur, B. M., Edit., pp. 30, N. Delhi, 1982.
261. Tsurumi, K.; Hiramatsu, Y.; Hayashi, M.; Fujimura, H. Efecto del Madecazol como Curativo de Heridas. *Oyo Yakuri*, **7**(6): 833-43, 1973.
262. Tumbo-Oeri, A. G. Lead and Cadmium levels in some leavy vegetables sold in Nairobi vegetable markets. *East Afr. Med. J.*, **65**: 387-91, 1988.
263. Umezaawa, I.; Komiyama, K. et al An acidic polysaccharide, chlora A from Chlorella pyrenoidosa. *Chemother*, **30**(9): 1041-5, 1982.
264. Valnet, J. Traitment des maladies par les légumes, les fruits et les céréales. Maloine, París, pp. 172-4, 1982.
265. Van Ginkel, A. Cataño de Indias. Monografía. Sarvia Edit. España. *Ver. Fitomédica*, **2**: 64-77, 1996.
266. Vander, A. J. Chronic effects of lead on renin angiotensin system. *Enveiron Health Perspect*, **78**: 77-83, 1988.
267. Vickers, A.; Zolman, C. ABC of complementary medicine: Hergal medicine. *British Medical Journal*, **319**: 1050-1053, 1999.
268. Victory, W.; Vander, A. J.; Mouw, D. R. Effect of acid-base status on renal excretion and accumulation of lead in dogs and rats. *Am J. Physiol.*, **237**: F398-F407, 1979.
269. Wang, C.; Shioh, S. ; Lin, J. Effect of Chlorella on the level of serum cholesterol in rats. *Journal Formosan Medical Association*, **80**: 929-33, 1981.
270. Whitney, E. N.; Cataldo, C. B.; Rolfes, S. R. Understanding Normal and Clinical Nutrition, 2nd ed., West Publishing, St. Paul, MN, pp. 463-465, 1987.
271. WHO Cadmium. World Health organization, Geneva, 1992.
272. WHO/FAO – Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Technical Reports Series N^o 837. In The 41st Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 1993.
273. WHO: IPCS Environmental Health Criteria 106, Beryllium. Geneva: WHO, 1990.

274. Wieczorek, C. and Kostrzewa, M. The Influence of culinary processing on content of lead and cadmium in carrots. *Rocz Pnstw Saki Hig*, **48**(2): 187-92, 1997.
275. Willard, H. H.; Merritt, L. L.; Dean, J. A. Instrumental Methods of Analysis. Wadsworth Publishing Company, Belmont, California, 7th Ed., 1988.
276. Willard, T. The wild rose scientific herbal. Wild Rose college of Natural Healing Ltd. Alberta, Canada, 1991.
277. Woods, P. W. Herbal healing. *Essence*, **30**: 42-46, 1999.
278. Xian, X. Effect of chemical forms of cadmium, zinc, and lead in polluted soils on their uptake by cabbage plants. *Plant Soil*, **113**: 257-264, 1989.
279. Yamaguchi, N. et al Immunomodulation by single cellular algae (*Chlorella pyrenoidosa*) and antitumor activities for tumor bearing mice. 3rd Int. Congr. Develop. Compar. Immunol. Rein, France, July, 7-13, 1985.
280. Yang, H.; Xu, Y.; Zhang, Z. The effect of ginkgo biloba on hypoxic pulmonary hypertension and the role of protein kinase C. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, **23**(10): 602-5, 2000.
281. Yoshikawa, M.; Murakami, T.; Matsuda, H.; Yamahara, J. Bioactive saponins and glycosides. III. Horse chestnut. (1): The structures, inhibitory effects on ethanol absorption, and hypoglycemic activity of escins Ia, Ib, IIa, IIb, and IIIa from the seeds of *Aesculus hippocastanum* L. *Chem. Pharm Bull* (Tokyo), **44**(8): 1454-64, 1996.
282. Yu, C.L.; Yeung, C. Y. Lead encephalopathy due to herbal medicine. *Chin Med. J.*, **100**: 915-917, 1987.
283. Yun, T. y Choi, S. Preventive effect of ginseng intake against various human cancers: a case control study on 1984 pairs. *Cancer Epidemiology, Biomarkers y Prevention*, **4**: 401-408, 1995.
284. Zakaria, M. and Mohd, M. Traditional Malay Medicinal Plants. Penerbit Fajar Bakti SDN. K. Lumpur, 1995.
285. Zalidis, G.; Barbyiarinis, N.; Matse, T. Forms and Distribution of Heavy Metals in Soils of the Axios Delta of Northern Greece. *Commun. Soil Sci. Plant Anal.*, **30** (5,6): 817-827, 1999.
286. Zayas, L. H.; Ozuah, P. O. Mercury use in espiritismo: a survey of botanicals. *Am i Public Health*, **86**: 111-112, 1996.

287. Zhang, J.; Fu, S.; Lin, S. The therapeutic effect of Ginkgo biloba extract in SHR rats and its possible mechanisms based on cerebral microvascular flow and vasomotion. *Clin Hemorheol Microcirc*, **23**(2,3,4): 133-138, 2000.
288. Zuin, M et al Effects of a preparation containing a standardized ginseng extract combined with trace elements and multivitamins against hepatotoxin. *Journal Intern. Medicine Research*, **15**: 276-81, 1981.

ANEXO I

Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde

Brasília, 08 de Junho de 1999

Exmo. Sr.....

Farmácia.....

Endereço

Sr.

O Curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília iniciou em 1997, e em 2001 deverá formar sua primeira turma. O Curso está estruturado para fornecer ao mercado profissionais dedicados ao medicamento e capazes de realizar a atenção farmacêutica em toda sua dimensão, que inclui a assistência farmacêutica, a indústria, a manipulação, o controle de qualidade e vigilância sanitária.

O Curso de Ciências Farmacêuticas da UnB e o Instituto de Saúde do Distrito Federal estão desenvolvendo sob minha coordenação, o projeto “ Metais pesados em medicamentos fitoterápicos”. O objetivo principal do projeto é a determinação dos níveis de metais pesados tóxicos (chumbo, mercúrio e cádmio) nos medicamentos fitoterápicos comercializados no Distrito Federal. A presença de metais nos medicamentos está relacionado com a espécie da planta, tipo de solo, clima e técnicas de plantio. Este trabalho é inédito no Brasil e seus resultados serão importantes para orientar os órgão competentes de saúde em possíveis ações de controle e vigilância sanitária. O trabalho não tem nenhum contexto de fiscalização, sendo apenas de caráter científico, e visa também a integração da Universidade com a comunidade fornecedora e consumidora de medicamentos.

Neste projeto estão envolvidos o aluno de mestrado em Ciências da Saúde da UnB e químico do Instituto de Saúde, Leonardo Lafetá Machado e o aluno de graduação do 2º ano do Curso de Farmácia, Daniel de Oliveira Campos. O projeto prevê a análise de 200 amostras de 10 medicamentos fitoterápicos comercializados no DF (20 amostras de cada medicamento). Essas amostras serão analisadas durante o período de Agosto de 1999 a Março de 2001.

Sabendo do interesse de V.S. em manter um alto padrão de qualidade dos medicamentos vendidos à população, convidamos essa Farmácia a participar do projeto acima descrito. Essa participação se daria pelo fornecimento de 100 gramas por amostra de medicamento na forma em que o mesmo seria encapsulado, porém sem a necessidade da encapsulação. O número de amostras por mês a ser fornecido será definido por V.S., porém seria importante que sua participação ocorra ao longo de todo o período de análise (Agosto a Março). Os resultados das análises das amostras estarão a sua disposição ao final do projeto, assim como as conclusões encontradas no estudo. Em anexo a lista dos 10 medicamento selecionados para análise.

Para que possamos começar as análises no tempo previsto, gostaríamos de saber do interesse de V.S. no projeto o mais breve possível. Por favor se sinta a vontade de me contatar para esclarecer quaisquer dúvidas ou obter informações adicionais.

Atenciosamente,

Prof. Dra. Eloisa Dutra Caldas, Coordenadora do Projeto
Coordenadora do Curso de Graduação em Ciências Farmacêuticas
Faculdade de Ciências da Saúde – Universidade de Brasília
Tel./FAX.: 347-4622
Tel.: 307-2138 316-9825
e-mail: eloisa@unb.com.br

ANEXO II. TABELA DE DADOS DOS FITOTERÁPICOS

| Numero | Nome | Data da coleta | Farmácia participante | Valor das análises (em ppm) | | | Lote | Fabr./ Val. | Apresentação (pó ou extr. Seco) |
|--------|------------|----------------|-------------------------------|-------------------------------|-------|--------|-----------|-------------------|-----------------------------------|
| | | | | Hg | Pb | Cd | | | |
| 7 | Alcachofra | 3/9/1999 | Hervas f. hom. | <LQ | <L.Q. | < L.Q. | 132088 | 05/10/98-05/08/01 | Extr. Seco |
| 16 | Alcachofra | 7/10/1999 | A Farmacêutica CnB lj 3040 | <LQ | <L.Q. | < L.Q. | | 06-99/06-01 | |
| 35 | Alcachofra | 25/11/1999 | Farmacotecnica | <LQ | <L.Q. | < L.Q. | E - 42216 | 05-99/05-02 | Extr. Seco |
| 48 | Alcachofra | 6/12/1999 | Farmogral 716 sul | <LQ | <L.Q. | < L.Q. | 74449 | 09-99/09-01 | Extr. Seco |
| 60 | Alcachofra | 21/12/1999 | A Farmacêutica CnB lj 3045 | <LQ | <L.Q. | < L.Q. | | | |
| 67 | Alcachofra | 19/1/2000 | F. hom. União 102 Sul | <LQ | <L.Q. | < L.Q. | 513899 | 12-99/12-02 | Extr. Seco |
| 73 | Alcachofra | 1/2/2000 | Farmogral 716 sul | <LQ | <L.Q. | < L.Q. | 74449 | 09-99/09-01 | Extr. Seco |
| 84 | Alcachofra | 25/1/2000 | Farmogral 716 sul | <LQ | <L.Q. | < L.Q. | E - 43503 | 06-99/06-02 | Extr. Seco |
| 87 | Alcachofra | 21/2/2000 | Botika f. hom. e manip. | <LQ | <L.Q. | < L.Q. | E - 38708 | 04-97/04-00 | Extr. Seco |
| 92 | Alcachofra | 1/3/2000 | A Farmacêutica | <LQ | <L.Q. | < L.Q. | | | |
| 100 | Alcachofra | 13/4/2000 | Farmogral 716 sul | <LQ | <LQ | < L.Q. | 74725 | 12-99/12-01 | Extr. Seco |
| 127 | Alcachofra | 6/6/2000 | A Farmacêutica | <LQ | <LQ | <LQ | | | |
| 10 | Berinjela | 7/10/1999 | A Farmacêutica CnB lj 3040 | <LQ | <L.Q. | < L.Q. | | 06-99/06-01 | Não consta |
| 23 | Berinjela | 14/10/1999 | Hervas f. hom. | <LQ | <L.Q. | < L.Q. | E - 42499 | 01-99/01-02 | Extr. Seco |
| 37 | Berinjela | 2/12/1999 | F. hom. Volta a Natureza | <LQ | <L.Q. | < L.Q. | E - 44067 | 09-99/09-02 | Extr. Seco |
| 47 | Berinjela | 6/12/1999 | Farmogral 716 sul | <LQ | <L.Q. | < L.Q. | E - 43935 | 08-99/08-02 | Extr. Seco |
| 52 | Berinjela | 8/12/1999 | Botika f. hom. e manip. | <LQ | <L.Q. | < L.Q. | E - 40572 | 02-98/02-01 | Extr. Seco |
| 61 | Berinjela | 21/12/1999 | A Farmacêutica CnB lj 3046 | <LQ | <L.Q. | < L.Q. | | | |
| 79 | Berinjela | 25/1/2000 | Farmogral 716 sul | <LQ | <L.Q. | < L.Q. | E - 44003 | 09-99/09-02 | Extr. Seco |

| Numero | Nome | Data da coleta | Farmácia participante | Valor das análises (em ppm) | | | Lote | Fabr./ Val. | Apresentação (pó ou extr. Seco) |
|--------|-----------------|----------------|----------------------------|-------------------------------|----------|----------|--------------|-------------------|-----------------------------------|
| | | | | Hg | Pb | Cd | | | |
| | | | | | | | | | |
| 94 | Berinjela | 1/3/2000 | A Farmacêutica | <LQ | <L.Q. | <LQ | | | |
| 101 | Berinjela | 13/4/2000 | Farmogral 716 sul | <LQ | <LQ | <LQ | E - 45122 | 03-00/03-03 | Extr. Seco |
| 105 | Berinjela | 13/4/2000 | Farmacotecnica | <LQ | <LQ | <LQ | E43935 | 08-99/08-02 | |
| 109 | Berinjela | 2/5/2000 | Millenion | <LQ | <LQ | <LQ | | 10-99/10-01 | |
| 116 | Berinjela | 2/5/2000 | F. hom. Volta a Natureza | <LQ | <LQ | <LQ | 74989 | 15-05-00/15-05-02 | Extr. Seco |
| 130 | Berinjela | 6/6/2000 | A Farmacêutica | <LQ | <LQ | <LQ | | | |
| 6 | Cáscara Sagrada | 27/8/1999 | Pharmagreen 407 Sul | <LQ | <L.Q. | < L.Q. | | 08-99/02-00 | |
| 12 | Cáscara Sagrada | 7/12/1999 | A Farmacêutica CnB lj 3040 | <LQ | <L.Q. | < L.Q. | 0199 | 01-99/01-02 | Não consta |
| 20 | Cáscara Sagrada | 8/10/1999 | Botika f. hom. e manip. | Hg = 0,011 | Hg = 4,0 | <L.Q. | 006 | 29-04-99/29-04-01 | Não consta |
| 25 | Cáscara Sagrada | 14/10/1999 | Hervas f. hom. | <LQ | <L.Q. | < L.Q. | 008 | 03-99/03-02 | Não consta |
| 27 | Cáscara Sagrada | 20/10/1999 | F. hom. União 102 Sul | <LQ | <L.Q. | < L.Q. | 550749 | 21-06-99/30-04-02 | Pó |
| 31 | Cáscara Sagrada | 25/11/1999 | Farmacotecnica | <LQ | <L.Q. | < L.Q. | CASS09 | 08-99/08-02 | Não consta |
| 42 | Cáscara Sagrada | 6/12/1999 | Farmogral 716 sul | <LQ | <L.Q. | < L.Q. | 205/99 | 10-99/10-00 | Pó |
| 56 | Cáscara Sagrada | 22/12/1999 | A Farmacêutica CnB lj 3041 | Hg = 0,020 | Pb = 2,7 | Cd = 0,6 | 005 | 08-98/08-01 | Não consta |
| 72 | Cáscara Sagrada | 1/2/2000 | Farmogral 716 sul | Hg =0,010 | <L.Q. | < L.Q. | 011/ Ana 195 | 10-98/10-02 | Pó |
| 85 | Cáscara Sagrada | 25/1/2000 | Farmogral 716 sul | < L.Q. | <L.Q. | < L.Q. | CASS09 | 08-99/08-02 | Pó |
| 90 | Cáscara Sagrada | 1/3/2000 | A Farmacêutica | < L.Q. | <L.Q. | < L.Q. | | | |

| Numero | Nome | Data da coleta | Farmácia participante | Valor das análises (em ppm) | | | Lote | Fabr./ Val. | Apresentação (pó ou extr. Seco) |
|--------|-------------------|----------------|----------------------------|-------------------------------|--------------|--------|-------------|-------------------|-----------------------------------|
| | | | | Hg | Pb | Cd | | | |
| | | | | | | | | | |
| 103 | Cáscara Sagrada | 13/4/2000 | Farmogral 716 sul | < L.Q. | < L.Q. | < L.Q. | 011/Ana 229 | 10-98/10-02 | Pó |
| 114 | Cáscara Sagrada | 2/5/2000 | Millenion | < L.Q. | < L.Q. | < L.Q. | 011 | 10-98/10-02 | |
| 124 | Cáscara Sagrada | 6/6/2000 | A Farmacêutica | < L.Q. | < L.Q. | < L.Q. | 004/98 | 05-98/05-01 | Pó |
| 1 | Castanha da Índia | 27/8/1999 | Farmagreen 407 Sul | Hg = 0,06 | Pb = 1.480,0 | <L.Q. | | 05-10-98/05-08-01 | Extr. Seco |
| 9 | Castanha da Índia | 7/10/1999 | A Farmacêutica CnB lj 3040 | < L.Q. | <L.Q. | < L.Q. | 06/97 | 11-97/06-01 | Pó |
| 29 | Castanha da Índia | 25/11/1999 | Farmacotecnica | Hg = 0,021 | Pb = 153 | < L.Q. | 003 | 07-98/07-00 | Pó |
| 36 | Castanha da Índia | 2/12/1999 | F. hom. Volta a Natureza | < L.Q. | <L.Q. | < L.Q. | 994889 | 29-09-99/15-02-01 | Pó |
| 40 | Castanha da Índia | 6/12/1999 | Farmogral 716 sul | <L.Q. | <L.Q. | < L.Q. | 004 | 12-98/12-00 | Pó |
| 50 | Castanha da Índia | 8/12/1999 | Botika f. hom. e manip. | < L.Q. | <L.Q. | < L.Q. | | | |
| 58 | Castanha da Índia | 21/12/1999 | A Farmacêutica CnB lj 3043 | < L.Q. | Pb = 8,1 | < L.Q. | 007 | 07-99/12-02 | Pó |
| 77 | Castanha da Índia | 25/1/2000 | Farmogral 716 sul | < L.Q. | Pb = 156 | <L.Q. | 003 | 07-98/07-00 | Não consta |
| 89 | Castanha da Índia | 1/3/2000 | A Farmacêutica | < L.Q. | Pb = 8,2 | < L.Q. | | | |
| 99 | Castanha da Índia | 13/4/2000 | Farmogral 716 sul | < L.Q. | < L.Q. | < L.Q. | 007 | 07-99/12-02 | Pó |
| 107 | Castanha da Índia | 13/4/2000 | Farmacotecnica | < L.Q. | < L.Q. | < L.Q. | 007/228 | 07-99/02-02 | |

| Numero | Nome | Data da coleta | Farmácia participante | Valor das análises (em ppm) | | | Lote | Fabr./ Val. | Apresentação (pó ou extr. Seco) |
|--------|-------------------|----------------|----------------------------|-------------------------------|----------|-----------|--------------|-------------------|-----------------------------------|
| | | | | Hg | Pb | Cd | | | |
| | | | | | | | | | |
| 113 | Castanha da Índia | 2/5/2000 | Millenion | < L.Q. | < L.Q. | < L.Q. | 013058 | 5-98/05-01 | Pó |
| 120 | Castanha da Índia | 2/5/2000 | F. hom. Volta a Natureza | < L.Q. | < L.Q. | < L.Q. | 715830 | 03-00/08-01 | Pó |
| 123 | Castanha da Índia | 6/6/2000 | A Farmacêutica | Hg = 0,016 | Pb = 2,1 | Cd = 0,61 | 007 | 07-99/12-02 | Pó |
| 128 | Castanha da Índia | 6/6/2000 | A Farmacêutica | < L.Q. | Pb = 7,5 | < L.Q. | | | |
| 5 | Centela Asiatica | 27/8/1999 | Pharmagreen 407 Sul | Hg = 0,040 | Pb = 4,3 | < L.Q. | | 08-99/02-00 | |
| 11 | Centela Asiatica | 7/10/1999 | A Farmacêutica CnB lj 3040 | Hg = 0,020 | Pb = 2,7 | Cd = 0,6 | | | |
| 24 | Centela Asiatica | 14/10/1999 | Hervas f. hom. | Hg = 0,039 | Pb = 3,3 | Cd = 0,58 | 006 | 11-98/11-01 | Não consta |
| 28 | Centela Asiatica | 20/10/1999 | F. hom. União 102 Sul | Hg = 0,027 | Pb = 2,7 | Cd = 0,37 | 057429 | 21-06-99/28-02-02 | Pó |
| 32 | Centela Asiatica | 25/11/1999 | Farmacotecnica | Hg = 0,017 | Pb = 3,6 | Cd = 0,53 | 019-012024rg | 07-99/07-02 | Não consta |
| 46 | Centela Asiatica | 6/12/1999 | Farmogral 716 sul | Hg = 0,024 | Pb = 3,0 | < L.Q. | 013 | 03-99/03-02 | Pó |
| 51 | Centela Asiatica | 8/12/1999 | Botika f. hom. e manip. | Hg = 0,029 | Pb = 3,9 | < L.Q. | | | |
| 55 | Centela Asiatica | 21/12/1999 | A Farmacêutica CnB lj 3040 | Hg = 0,030 | Pb = 2,8 | < L.Q. | CENT 06 | 05-99/05-02 | Não consta |
| 65 | Centela Asiatica | 19/1/2000 | F. hom. União 102 Sul | Hg = 0,020 | Pb = 2,3 | Cd = 0,61 | 3477A9 | Val. 23-05-01 | Pó |
| 68 | Centela Asiatica | 25/1/2000 | F. hom. Volta a Natureza | Hg = 0,020 | <L.Q. | Cd = 0,64 | 057429 | Val. 28-02-02 | Pó |

| Numero | Nome | Data da coleta | Farmácia participante | Valor das análises (em ppm) | | | Lote | Fabr./ Val. | Apresentação (pó ou extr. Seco) |
|--------|------------------|----------------|----------------------------|-------------------------------|------------------|-----------|------------|-------------------|-----------------------------------|
| | | | | Hg | Pb | Cd | | | |
| | | | | 76 | Centela Asiatica | 1/2/2000 | | | |
| 81 | Centela Asiatica | 25/1/2000 | Farmogral 716 sul | Hg = 0,017 | Pb = 3,5 | Cd = 0,39 | 028/ANA181 | 10-99/10-02 | Pó |
| 104 | Centela Asiatica | 13/4/2000 | Farmogral 716 sul | Hg = 0,011 | < L.Q. | Cd = 0,22 | 034 | | |
| 108 | Centela Asiatica | 13/4/2000 | Farmacotecnica | Hg = 0,035 | Pb = 11,7 | Cd = 0,51 | | | |
| 111 | Centela Asiatica | 2/5/2000 | Millenion | Hg = 0,017 | Pb = 4,6 | Cd = 0,74 | 100099 | 19-10-99/19-10-02 | Pó |
| 117 | Centela Asiatica | 2/5/2000 | F. hom. Volta a Natureza | Hg = 0,021 | Pb = 6,3 | Cd = 0,32 | 2646/99 | 30-11-99/30-11-01 | Não consta |
| 122 | Centela Asiatica | 6/6/2000 | A Farmacêutica | Hg = 0,014 | Pb = 2,5 | Cd = 0,42 | 031/ANA227 | 08-99/08-02 | Pó |
| 17 | Clorella | 7/10/1999 | A Farmacêutica CnB lj 3040 | <L.Q. | <L.Q. | <L.Q. | SCR83011 | 04-98/04-01 | Pó |
| 33 | Clorella | 25/11/1999 | Farmacotecnica | <L.Q. | <L.Q. | <L.Q. | 98511 | 12-98/12-00 | |
| 49 | Clorella | 6/12/1999 | Farmogral 716 sul | Hg = 0,012 | <L.Q. | <L.Q. | 98511 | 12-98/12-00 | Não consta |
| 74 | Clorella | 1/2/2000 | Farmogral 716 sul | Hg = 0,014 | <L.Q. | <L.Q. | 98511 | 12-98/12-00 | Não consta |
| 98 | Clorella | 13/4/2000 | Farmogral 716 sul | <L.Q. | <L.Q. | <L.Q. | 990609 | 06-99/06-01 | Não consta |
| 3 | Espinheira Santa | 27/8/1999 | Pharmagreen 407 Sul | Hg = 0,080 | Pb = 14,4 | Cd = 0,49 | | | |
| 14 | Espinheira Santa | 7/10/1999 | A Farmacêutica CnB lj 3040 | HG = 0,024 | <L.Q. | <L.Q. | | | |
| 43 | Espinheira Santa | 6/12/1999 | Farmogral 716 sul | Hg = 0,018 | <L.Q. | <L.Q. | 377599 | 09-99/09-02 | Não consta |
| 53 | Espinheira Santa | 8/12/1999 | Botika f. hom. e manip. | Hg = 0,034 | <L.Q. | <L.Q. | ESP09 | 08-99/08-02 | Pó |

| Numero | Nome | Data da coleta | Farmácia participante | Valor das análises (em ppm) | | | Lote | Fabr./ Val. | Apresentação (pó ou extr. Seco) |
|--------|------------------|-----------------|----------------------------|-------------------------------|------------------|------------|-------------|-------------------|-----------------------------------|
| | | | | Hg | Pb | Cd | | | |
| | | | | 62 | Espinheira Santa | 21/12/1999 | | | |
| 64 | Espinheira Santa | 21/12(15/12/99) | Hervas f. hom. | Hg = 0,021 | <L.Q. | <L.Q. | ESP06 | 05-99/ 05-02 | Não consta |
| 69 | Espinheira Santa | 25/1/2000 | F. hom. Volta a Natureza | Hg = 0,020 | <L.Q. | <L.Q. | 021 | 06-1999/06-2002 | Não consta |
| 70 | Espinheira Santa | 1/2/2000 | Farmogral 716 sul | Hg = 0,020 | <L.Q. | <L.Q. | ESP09 | 08-99/08-02 | Não consta |
| 78 | Espinheira Santa | 25/1/2000 | Farmogral 716 sul | Hg = 0,034 | <L.Q. | <L.Q. | 002/99 | 12-98/12-01 | Pó |
| 86 | Espinheira Santa | 21/2/2000 | Botika f. hom. e manip. | Hg = 0,033 | <L.Q. | <L.Q. | ESP09 | 08-99/08-02 | Pó |
| 91 | Espinheira Santa | 1/3/2000 | A Farmacêutica | Hg = 0,021 | <L.Q. | <L.Q. | | | |
| 102 | Espinheira Santa | 13/4/2000 | Farmogral 716 sul | Hg = 0,019 | <L.Q. | <L.Q. | ESP09 | 08-99/08-02 | Não consta |
| 119 | Espinheira Santa | 2/5/2000 | F. hom. Volta a Natureza | Hg = 0,027 | <L.Q. | <L.Q. | ESP04 | 04-00/04-03 | Pó |
| 18 | Ginco Biloba | 7/10/1999 | A Farmacêutica CnB lj 3040 | Hg = 0,010 | <L.Q. | <L.Q. | 006 | 08-97/07-00 | Pó |
| 21 | Ginco Biloba | 8/10/1999 | Botika f. hom. e manip. | Hg = 0,068 | <L.Q. | <L.Q. | 006 | 22-04-98/07-00 | Não consta |
| 26 | Ginco Biloba | 20/10/1999 | F. hom. União 102 Sul | Hg = 0,058 | <L.Q. | <L.Q. | 029088 | 16-03-99/16-08-01 | Pó |
| 30 | Ginco Biloba | 25/11/1999 | Farmacotecnica | <L.Q. | <L.Q. | <L.Q. | 990505 | 05-99/05-03 | extrato seco |
| 38 | Ginco Biloba | 02/12/999 | F. hom. Volta a Natureza | Hg = 0,070 | <L.Q. | <L.Q. | 006-0598007 | Val. 30/05/01 | Pó |

| Numero | Nome | Data da coleta | Farmácia participante | Valor das análises (em ppm) | | | Lote | Fabr./ Val. | Apresentação (pó ou extr. Seco) |
|--------|--------------|-----------------|----------------------------|-------------------------------|-----------|-------|-----------|-------------------|-----------------------------------|
| | | | | Hg | Pb | Cd | | | |
| | | | | | | | | | |
| 41 | Ginco Biloba | 6/12/1999 | Farmogral 716 sul | <L.Q. | <L.Q. | <L.Q. | 990110 | 01-99/01-03 | extrato seco |
| 59 | Ginco Biloba | 21/12/1999 | A Farmacêutica CnB lj 3044 | Hg = 0,065 | Pb = 4,0 | <L.Q. | 006 | 08-97/07-00 | Pó |
| 63 | Ginco Biloba | 21/12(15/12/99) | Hervas f. hom. | Hg = 0,075 | Pb = 22,1 | <L.Q. | 004 | 07-98/07-01 | Não consta |
| 75 | Ginco Biloba | 1/2/2000 | Farmogral 716 sul | <L.Q. | <L.Q. | <L.Q. | GBE990630 | 06-99/06-02 | Extr. Seco |
| 83 | Ginco Biloba | 25/1/2000 | Farmogral 716 sul | <L.Q. | <L.Q. | <L.Q. | | 05-99/05-03 | extrato seco |
| 88 | Ginco Biloba | 1/3/2000 | A Farmacêutica | Hg = 0,064 | Pb = 4,4 | <L.Q. | | | |
| 96 | Ginco Biloba | 13/4/2000 | Farmogral 716 sul | <L.Q. | <L.Q. | <L.Q. | 998867 | 10-99/10-02 | extrato seco |
| 110 | Ginco Biloba | 2/5/2000 | Millenion | Hg = 0,087 | <L.Q. | <L.Q. | 004 | 01-07-99/01-07-01 | Pó |
| 118 | Ginco Biloba | 2/5/2000 | F. hom. Volta a Natureza | Hg = 0,064 | Pb = 2,4 | <L.Q. | 784730 | 22-03-00/19-09-01 | Pó |
| 126 | Ginco Biloba | 6/6/2000 | A Farmacêutica | Hg = 0,055 | Pb = 3,6 | <L.Q. | 006 | 08-97/07-00 | Pó |
| 4 | Ginseng | 27/8/1999 | Pharmagreen 407 Sul | <L.Q. | <L.Q. | <L.Q. | | | |
| 8 | Ginseng | 3/9/1999 | Hervas f. hom. | <L.Q. | <L.Q. | <L.Q. | 155068 | 05-10-98/05-06-01 | Pó |
| 13 | Ginseng | 7/10/1999 | A Farmacêutica CnB lj 3040 | <L.Q. | <L.Q. | <L.Q. | 0698 | 06-98/06-01 | Pó |
| 22 | Ginseng | 8/10/1999 | Botika f. hom. e manip. | <L.Q. | <L.Q. | <L.Q. | 004 | 28-04-98/28-04-00 | Não consta |
| 34 | Ginseng | 25/11/1999 | Farmacotecnica | <L.Q. | <L.Q. | <L.Q. | 74246 | 06-99/06-01 | Pó |
| 44 | Ginseng | 6/12/1999 | Farmogral 716 sul | <L.Q. | <L.Q. | <L.Q. | 009 | 05-99/05-02 | Pó |

| Numero | Nome | Data da coleta | Farmácia participante | Valor das análises (em ppm) | | | Lote | Fabr./ Val. | Apresentação (pó ou extr. Seco) |
|--------|---------|----------------|----------------------------|-------------------------------|-------|-----------|--------|-------------------|-----------------------------------|
| | | | | Hg | Pb | Cd | | | |
| | | | | | | | | | |
| 54 | Ginseng | 21/12/1999 | A Farmacêutica CnB lj 3040 | Hg = 0,010 | <L.Q. | <L.Q. | 0698 | 06-98/06-01 | Pó |
| 66 | Ginseng | 19/1/2000 | F. hom. União 102 Sul | <L.Q. | <L.Q. | <L.Q. | 3485A9 | Val. 23-05-01 | Pó |
| 82 | Ginseng | 25/1/2000 | Farmogral 716 sul | <L.Q. | <L.Q. | <L.Q. | | 05-99/05-02 | Pó |
| 95 | Ginseng | 1/3/2000 | A Farmacêutica | <L.Q. | <L.Q. | <L.Q. | | | |
| 106 | Ginseng | 13/4/2000 | Farmacotecnica | <L.Q. | <L.Q. | <L.Q. | | | |
| 112 | Ginseng | 2/5/2000 | Millenion | <L.Q. | <L.Q. | Cd = 0,31 | | | |
| 129 | Ginseng | 6/6/2000 | A Farmacêutica | <L.Q. | <L.Q. | Cd = 0,25 | | | |
| 2 | Guaraná | 27/8/2000 | Pharmagreen 407 Sul | <L.Q. | <L.Q. | <L.Q. | | 05-10-98/05-06-01 | Pó |
| 15 | Guaraná | 7/10/1999 | A Farmacêutica CnB lj 3040 | <L.Q. | <L.Q. | <L.Q. | 0199 | 01-99/01-02 | Pó |
| 19 | Guaraná | 8/10/1999 | Botika f. hom. e manip. | <L.Q. | <L.Q. | <L.Q. | 013 | 01-99/01-01 | Não consta |
| 39 | Guaraná | 2/12/1999 | F. hom. Volta a Natureza | <L.Q. | <L.Q. | <L.Q. | 076199 | 29-09-99/09-03-01 | Pó |
| 45 | Guaraná | 6/12/1999 | Farmogral 716 sul | <L.Q. | <L.Q. | <L.Q. | 015 | 03-99/03-02 | Pó |
| 57 | Guaraná | 21/12/1999 | A Farmacêutica CnB lj 3042 | <L.Q. | <L.Q. | <L.Q. | 0199 | 01-99/01-02 | Pó |
| 71 | Guaraná | 1/2/2000 | Farmogral 716 sul | <L.Q. | <L.Q. | <L.Q. | 015 | 03-99/03-02 | Pó |
| 80 | Guaraná | 25/1/2000 | Farmogral 716 sul | <L.Q. | <L.Q. | <L.Q. | | 03-99/03-02 | Pó |
| 93 | Guaraná | 1/3/2000 | A Farmacêutica | <L.Q. | <L.Q. | <L.Q. | | | |
| 97 | Guaraná | 13/4/2000 | Farmogral 716 sul | <L.Q. | <L.Q. | <L.Q. | 0199 | 01-99/01-02 | Pó |
| 115 | Guaraná | 2/5/2000 | Millenion | <L.Q. | <L.Q. | <L.Q. | | | |
| 121 | Guaraná | 2/5/2000 | F. hom. Volta a Natureza | <L.Q. | <L.Q. | <L.Q. | 719930 | 03-00/08-01 | Pó |
| 125 | Guaraná | 6/6/2000 | A Farmacêutica | <L.Q. | <L.Q. | <L.Q. | 015 | 03-99/03-02 | Pó |

| Número | Nome | Fornecedor | Procedência | Origem | Método de secagem | Colheita (data) | Data da moagem | Granulometria | Parte utilizada | Características | | | |
|--------|------------|----------------|-------------|------------|-------------------|-----------------|----------------|---------------------|-----------------|--|----------------------|-----------------------|----------------|
| | | | | | | | | | | Aspecto | Cor | Sabor | Odor |
| 7 | Alcachofra | Herbarium | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Entre 80 e 115 Mesh | Não consta | | Castanho Claro | Amargo | Característico |
| 16 | Alcachofra | Galena | | | | | | | | | | | |
| 35 | Alcachofra | Spectrum | Nacional | Não consta | Spray Dryer | Não consta | Não consta | Não consta | Folhas | Pó fino higroscópico | Pardo a pardo escuro | Característico | Característico |
| 48 | Alcachofra | Natural Pharma | Nacional | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Folha | Pó fino, livre de partículas estranhas | Castanho | Amargo Característico | Característico |
| 60 | Alcachofra | | | | | | | | | | | | |
| 67 | Alcachofra | YOD | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Folhas | Pó fino | Não consta | Amargo característico | Característico |
| 73 | Alcachofra | Natural Farma | Nacional | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Folhas | Pó fino | Castanho | Amargo Característico | Característico |
| 84 | Alcachofra | Galena | Não consta | Brasil | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Pó fino higroscópico | Pardo a pardo escuro | Característico | Característico |
| 87 | Alcachofra | Centroflora | Não consta | Brasil | | Não consta | Não consta | Não consta | Folhas | Pó fino higroscópico | Pardo a pardo escuro | Característico | Característico |
| 92 | Alcachofra | | | | | | | | | | | | |
| 100 | Alcachofra | Natural Farma | Nacional | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Folhas | Pó fino | Castanho | Amargo Característico | Característico |

| Numero | Nome | Fornecedor | Procedência | Origem | Método de secagem | Colheita (data) | Data da moagem | Granulometria | Parte utilizada | Características | | | |
|--------|-----------------|----------------|-------------|------------|-------------------|-----------------|----------------|---------------|-----------------|----------------------|--------------------|----------------|-----------------|
| | | | | | | | | | | Aspecto | Cor | Sabor | Odor |
| 127 | Alcachofra | | | | | | | | | | | | |
| 10 | Berinjela | Galena | | | | | | | | | | | |
| 23 | Berinjela | Centroflora | Não consta | Não consta | | Não consta | Não consta | Não consta | Fruto | Pó fino higroscópico | Bege a bege escuro | Característico | Característico |
| 37 | Berinjela | Purifarma | Nacional | Nacional | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Fruto | Pó fino higroscópico | Bege a bege escuro | Não consta | Característico |
| 47 | Berinjela | Spectrum | Nacional | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Fruto | Pó fino higroscópico | Bege a bege escuro | Característico | Característico |
| 52 | Berinjela | Spectrum | Não consta | Não consta | | Não consta | Não consta | Não consta | Fruto | Pó fino higroscópico | Bege a bege escuro | Característico | Característico |
| 61 | Berinjela | | | | | | | | | | | | |
| 79 | Berinjela | Spectrum | Nacional | Não consta | | | | | | | | | |
| 94 | Berinjela | | | | | | | | | | | | |
| 101 | Berinjela | Purifarma | Nacional | Nacional | | | | | | | | | |
| 105 | Berinjela | Spectrum | | | | | | | | | | | |
| 109 | Berinjela | S.P. Farma | | | | | | | | | | | |
| 116 | Berinjela | Fenix | Não consta | Não consta | | | | | | | | | |
| 130 | Berinjela | | | | | | | | | | | | |
| 6 | Cáscara Sagrada | | | | | | | | | | | | |
| 12 | Cáscara Sagrada | Natural Pharma | Europa | Não consta | Natural | Não consta | | | | | Característicos | | Característicos |
| 20 | Cáscara Sagrada | Quimisais | Brasil | Alemanha | Estufa | ago/98 | | | | | | | |

| Numero | Nome | Fornecedor | Procedência | Origem | Método de secagem | Colheita (data) | Data da moagem | Granulometria | Parte utilizada | Características | | | |
|--------|------------------|------------|-------------|------------|-------------------|-----------------|----------------|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|---|----------------------------------|
| | | | | | | | | | | Aspecto | Cor | Sabor | Odor |
| 55 | Centela Asiatica | Farma | Não consta | França | Estufa | Não consta | Não consta | 0,03mm | Parte aérea | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta |
| 65 | Centela Asiatica | Herbarium | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Máx. 5% > 45 Mech | Não consta | Não consta | Bege esverdeado | Ligeiramente amargo, acre, adstringente e mucil | Fraco aromático e característico |
| 68 | Centela Asiatica | Herbarium | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Máx. 5% > 45 Mech | Não consta | Não consta | Bege esverdeado | Ligeiramente amargo, acre, adstringente e mucil | Fraco aromático e característico |
| 76 | Centela Asiatica | Galena | Não consta | Brasil | | | | | | | | | |
| 81 | Centela Asiatica | Galena | Não consta | Brasil | | | | | | | | | |
| 104 | Centela Asiatica | Purifarma | India | Nacional | | | | | | | | | |
| 108 | Centela Asiatica | | | | | | | | | | | | |
| 111 | Centela Asiatica | YOD | | | | | | | | | | | |
| 117 | Centela Asiatica | Não consta | Não consta | Não consta | | | | | | | | | |
| 122 | Centela Asiatica | Galena | Não consta | Índia | | | | | | | | | |
| 17 | Clorella | Galena | Não consta | Coréia | | | | | | | | Característico | |

| Numero | Nome | Fornecedor | Procedência | Origem | Método de secagem | Colheita (data) | Data da moagem | Granulometria | Parte utilizada | Características | | | |
|--------|--------------|--------------|-------------|------------|-------------------|-----------------|----------------|---------------------|-----------------|-----------------|-----------------------------------|--|-------------------------------------|
| | | | | | | | | | | Aspecto | Cor | Sabor | Odor |
| 83 | Ginco Biloba | Galena | Não consta | China | | | | | | | | | |
| 88 | Ginco Biloba | | | | | | | | | | | | |
| 96 | Ginco Biloba | Galena | Não consta | China | | | | | | | | | |
| 110 | Ginco Biloba | Valdequímica | Europa | | | | | | | | | | |
| 118 | Ginco Biloba | Herbarium | Não consta | Não consta | | | | | | | | | |
| 126 | Ginco Biloba | | Alemanha | Não consta | | | | | | | | | |
| 4 | Ginseng | | | | | | | | | | | | |
| 8 | Ginseng | Herbarium | | | | | | Max. 10% - 42 Mesh | | | Branco amarelada | Inicialmente doce tornando-se post. Amargo | Característica, levemente aromático |
| 13 | Ginseng | Galena | Não consta | Brasil | Não consta | Não consta | | Max 10% - a 42 mech | | | | | |
| 22 | Ginseng | Quimisais | Brasil | Sul | Estufa | jan/99 | 6/1/1999 | 0,030 mm | Raiz em flocos | | Bege claro e casca fina cor parda | Característico | Característico |
| 34 | Ginseng | Galena | Não consta | Brasil | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Pó fino | Branco amarelada | Característico | Característico |
| 44 | Ginseng | Galena | Não consta | Brasil | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Raiz | Não consta | Bege levemente amarelado | Característico | Característico |

| Numero | Nome | Fornecedor | Procedência | Origem | Método de secagem | Colheita (data) | Data da moagem | Granulometria | Parte utilizada | Características | | | |
|--------|---------|------------|-------------|------------|-------------------|-----------------|----------------|---------------------|-----------------|--------------------------|--------------------------------|--|------------------------------------|
| | | | | | | | | | | Aspecto | Cor | Sabor | Odor |
| 54 | Ginseng | Galena | Não consta | Brasil | Não consta | Não consta | Não consta | Máx. 10% a 42Mech | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta |
| 66 | Ginseng | Herbarium | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Máx. 5% > 45 Mech | Não consta | Não consta | Branco amarelada | Incialmente doce tornando-se posteriormente amargo | Característico levemente aromático |
| 82 | Ginseng | Galena | Não consta | Brasil | | | | | | | | | |
| 95 | Ginseng | | | | | | | | | | | | |
| 106 | Ginseng | | | | | | | | | | | | |
| 112 | Ginseng | | | | | | | | | | | | |
| 129 | Ginseng | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Guaraná | Herbarium | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Entre 80 e 115 Mesh | Não consta | Não consta | Castanho claro | amargo | |
| 15 | Guaraná | Galena | Não consta | Brasil | Não consta | Não consta | | | | | | | |
| 19 | Guaraná | Não consta | Brasil | Nordeste | Ao Sol | jan/99 | 4/2/1999 | 0,30 MM | Semente | | Pardo-purpurina ou pardo-negra | Fracamente amargo, característico | Característico |
| 39 | Guaraná | Herbarium | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Máx 5% > 45 Mesh | Não consta | Vide macro e microscopia | Pardo purpurina | Fracamente adstringente e amargo | Praticamente inodora |
| 45 | Guaraná | Galena | Não consta | Brasil | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Pó | Pardo | Característico | Característico |

| Numero | Nome | Outros metais | Outros resultados | | | | |
|--------|-----------------|---------------|-------------------|------------|------------|---------------------------|------------|
| | | | Ph | Umidade | Cinzas | Materia Organica Estranha | Doseamento |
| 7 | Alcachofra | Não consta | Não consta | Máximo 6% | Máximo 10% | Ausencia | Não consta |
| 16 | Alcachofra | | | | | | |
| 35 | Alcachofra | Não consta | 5,1 | 3% | Não consta | Não consta | Não consta |
| 48 | Alcachofra | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta |
| 60 | Alcachofra | | | | | | |
| 67 | Alcachofra | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta |
| 73 | Alcachofra | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta |
| 84 | Alcachofra | Não consta | 5,5 +/- 1.0 | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta |
| 87 | Alcachofra | Não consta | 5,5 +/- | Máximo 6% | Não consta | Não consta | |
| 92 | Alcachofra | | | | | | |
| 100 | Alcachofra | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta |
| 127 | Alcachofra | | | | | | |
| 10 | Berinjela | | | | | | |
| 23 | Berinjela | Não consta | 4,5 | Máximo 6% | Não consta | Não consta | Não consta |
| 37 | Berinjela | Não consta | 3.0 à 5.0 | Máximo 6% | Não consta | Não consta | Não consta |
| 47 | Berinjela | Não consta | 4,0 +/- 1,0 | Máximo 6% | Não consta | Não consta | Não consta |
| 52 | Berinjela | Não consta | 4,5 +/- 1.0 | Máximo 6% | Não consta | Não consta | Não consta |
| 61 | Berinjela | | | | | | |
| 79 | Berinjela | Não consta | 4,0 +/- 1,0 | 1,69% | Não consta | Não consta | Não consta |
| 94 | Berinjela | | | | | | |
| 101 | Berinjela | Não consta | 3,0 a 5,0 | 6,00% | Não consta | Não consta | Não consta |
| 105 | Berinjela | | | Não consta | Não consta | Não consta | Positivo |
| 109 | Berinjela | | | | | | |
| 116 | Berinjela | Não consta | Não consta | | | | |
| 130 | Berinjela | | | | | | |
| 6 | Cáscara Sagrada | | | | | | |

| Numero | Nome | Outros metais | Outros resultados | | | | |
|--------|-------------------|---------------|-------------------|------------|------------|---------------------------|---------------------------|
| | | | Ph | Umidade | Cinzas | Materia Organica Estranha | Doseamento |
| 12 | Cáscara Sagrada | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta |
| 20 | Cáscara Sagrada | Não consta | | Não consta | | Não consta | Antroquinonas 0,6mg/g |
| 25 | Cáscara Sagrada | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta |
| 27 | Cáscara Sagrada | Não consta | Não consta | Máx 9,5% | Máx 8% | Máx 1% | Não consta |
| 31 | Cáscara Sagrada | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta |
| 42 | Cáscara Sagrada | Não consta | Não consta | Máximo 12% | Não consta | Não consta | Não consta |
| 56 | Cáscara Sagrada | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta |
| 72 | Cáscara Sagrada | Não consta | 5,1 | 5,87 | 5,33 | Não identificados | Não consta |
| 85 | Cáscara Sagrada | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta |
| 90 | Cáscara Sagrada | | | | | | |
| 103 | Cáscara Sagrada | Não consta | 5,1 | 5,82% | 4,90% | Não encontrada | Não consta |
| 114 | Cáscara Sagrada | | | | | | |
| 124 | Cáscara Sagrada | Não consta | Não consta | 8,30% | 3,70% | Não identificados | Não consta |
| 1 | Castanha da Índia | Não consta | Não consta | Máx. 8% | Máx. 8% | Máx. 2% | Saponina bruta min. 4% |

| Numero | Nome | Outros metais | Outros resultados | | | | |
|--------|-------------------|---------------|-------------------|--------------|--------------|---------------------------|-------------------------|
| | | | Ph | Umidade | Cinzas | Materia Organica Estranha | Doseamento |
| 9 | Castanha da India | Não consta | Não consta | 6,00% | 0,80% | Não identificada | Não consta |
| 29 | Castanha da India | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta |
| 36 | Castanha da India | Não consta | Não consta | Máx 9,5 % | Máx 4 % | Máx 2% | Saponina bruta, mín. 8% |
| 40 | Castanha da India | Não consta | 6,48 | Máximo 8,93% | Máximo 2,71% | Não identificados | Não consta |
| 50 | Castanha da India | | | | | | |
| 58 | Castanha da India | Não consta | 5.5 a 7.5 | Máximo 14% | Máximo 5,0 % | Máximo 2% | Não consta |
| 77 | Castanha da India | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta |
| 89 | Castanha da India | | | | | | |
| 99 | Castanha da India | Não consta | 6,25 | 8,00% | 2,35% | Não encontrada | Não consta |
| 107 | Castanha da India | | | | | | |
| 113 | Castanha da India | | | | | | |
| 120 | Castanha da India | Não consta | Não consta | Máx. 9,5% | Máx. 4% | Máx. 2% | Não consta |
| 123 | Castanha da India | Não consta | 5,5 a 7,5 | Máx. 14% | Máx. 5% | Máx. 2% | Não consta |
| 128 | Castanha da India | | | | | | |

| Numero | Nome | Outros metais | Outros resultados | | | | |
|--------|------------------|---------------|-------------------|--------------|------------|---------------------------|----------------------------|
| | | | Ph | Umidade | Cinzas | Materia Organica Estranha | Doseamento |
| 5 | Centela Asiatica | | | | | | |
| 11 | Centela Asiatica | | | | | | |
| 24 | Centela Asiatica | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta |
| 28 | Centela Asiatica | Não consta | Não consta | Máximo 9,5 % | Máximo 15% | Máximo 2% | Não consta |
| 32 | Centela Asiatica | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta |
| 46 | Centela Asiatica | Não consta | 6.18 | Máximo 7,16% | Não consta | Não identificados | Não consta |
| 51 | Centela Asiatica | | | | | | |
| 55 | Centela Asiatica | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta |
| 65 | Centela Asiatica | Não consta | Não consta | Máx. 9,5% | Máx. 15% | Máx. 2% | Saponina bruta (Mínimo 5%) |
| 68 | Centela Asiatica | Não consta | Não consta | Máx. 9,5% | Máx. 15% | Máx. 2% | Saponina bruta (Mínimo 5%) |
| 76 | Centela Asiatica | Não consta | Não consta | 5,62% | Não consta | Não encontrada | Não consta |
| 81 | Centela Asiatica | Não consta | 6,1 | 5,62% | Não consta | Não encontrada | Não consta |
| 104 | Centela Asiatica | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta |
| 108 | Centela Asiatica | | | | | | |

| Numero | Nome | Outros metais | Outros resultados | | | | |
|--------|------------------|-----------------|-------------------|------------|-------------|---------------------------|------------|
| | | | Ph | Umidade | Cinzas | Materia Organica Estranha | Doseamento |
| 86 | Espinheira Santa | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta |
| 91 | Espinheira Santa | | | | | | |
| 102 | Espinheira Santa | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta |
| 119 | Espinheira Santa | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta |
| 18 | Ginco Biloba | Não consta | 5,2 | 6,89% | Não consta | Não identificados | Não consta |
| 21 | Ginco Biloba | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta |
| 26 | Ginco Biloba | Não consta | Não consta | Máx 9,5 % | Máx 15% | Máx 3% | Não consta |
| 30 | Ginco Biloba | | 4.0 | | | | |
| 38 | Ginco Biloba | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta |
| 41 | Ginco Biloba | <20ppm Ar< 1ppm | 4 | Máximo 3% | Máximo 0,8% | Não consta | Não consta |
| 59 | Ginco Biloba | Não consta | 5.2 | 6.89% | Não consta | Não identificados | Não consta |
| 63 | Ginco Biloba | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta |
| 75 | Ginco Biloba | Não consta | Não consta | < 05% | < 01% | Não consta | Não consta |
| 83 | Ginco Biloba | | 4 | | | | Não consta |

| Numero | Nome | Outros metais | Outros resultados | | | | |
|--------|--------------|---------------|-------------------|---------------|--------------|---------------------------|-----------------------------|
| | | | Ph | Umidade | Cinzas | Materia Organica Estranha | Doseamento |
| 110 | Ginco Biloba | | | | | | |
| 118 | Ginco Biloba | Não consta | Não consta | Máx 9,5 % | Máx. 15% | Máx.3% | Não consta |
| 126 | Ginco Biloba | Não consta | 5,2 | 6,89% | Não consta | Não identificados | Não consta |
| 4 | Ginseng | | | | | | |
| 8 | Ginseng | | | Máximo 8% | Máximo 8% | Máximo 2% | Saponina bruta (Mínimo 4%) |
| 13 | Ginseng | Não consta | Não consta | Máximo 8% | Máximo 8% | Ausencia | Saponina bruta (Mínimo 4%) |
| 22 | Ginseng | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta |
| 34 | Ginseng | Não consta | Não consta | Máximo 10.0% | Não consta | Não consta | Beta-eccidisona mínimo 0,5% |
| 44 | Ginseng | Não consta | 5.4 | Máximo 13,15% | Máximo 5,72% | Não consta | Não consta |
| 54 | Ginseng | Não consta | Não consta | Máximo 8% | Máximo 8% | Ausencia | Saponina bruta (Mínimo 4%) |
| 66 | Ginseng | Não consta | Não consta | Máx. 9,5% | Máx. 8% | Máx. 2% | Saponina bruta (Mínimo 4%) |
| 82 | Ginseng | Não consta | 5,4 | 13,15% | 5,72% | Não identificados | Não consta |
| 95 | Ginseng | | | | | | |
| 106 | Ginseng | | | | | | |
| 112 | Ginseng | | | | | | |

| Numero | Nome | Outros metais | Outros resultados | | | | |
|--------|---------|---------------|-------------------|---------------|--------------|---------------------------|------------|
| | | | Ph | Umidade | Cinzas | Materia Organica Estranha | Doseamento |
| 129 | Ginseng | | | | | | |
| 2 | Guaraná | Não consta | Não consta | Máx. 6% | Máx. 10% | Ausencia | Não consta |
| 15 | Guaraná | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta |
| 19 | Guaraná | Não consta | Não consta | | | | |
| 39 | Guaraná | Não consta | Não consta | Máximo 9,5 % | Máximo 2% | Máximo 2% | Não consta |
| 45 | Guaraná | Não consta | 6,2 | Máximo 11,14% | Máximo 1,67% | Não identificados | Não consta |
| 57 | Guaraná | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta |
| 71 | Guaraná | Não consta | 6,2 | 11,14% | 1,67% | Não identificados | Não consta |
| 80 | Guaraná | Não consta | 6,2 | 11,14% | 1,67% | Não identificados | Não consta |
| 93 | Guaraná | | | | | | |
| 97 | Guaraná | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta | Não consta |
| 115 | Guaraná | | | | | | |
| 121 | Guaraná | Não consta | Não consta | Máx. 9,5% | Máx. 2,0% | Máx. 2% | Não consta |
| 125 | Guaraná | Não consta | 6,2 | 11,14% | 1,67% | Não identificados | Não consta |

