

Estudos pré-clínicos e clínicos de espécies vegetais selecionadas de países pertencentes ao Mercosul e aspectos toxicológicos

Preclinical and clinical studies of selected plant species in Mercosul countries and toxicological aspects

Recebido em: 24/02/2017

Aceito em: 03/08/2017

Camile Cecconi CECHINEL-ZANCHETT

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade do Vale do Itajaí -UNIVALI. Rua Uruguai, 458, CEP 88302-202. Itajaí, SC, Brasil. E-mail: camilecechinel@gmail.com

ABSTRACT

Medicinal plants are used to prevent and treat diseases and have been used by about 80% of the population for primary health care. The rich biodiversity of Brazil and neighboring Countries offers a unique and unparalleled potential for the discovery and development of bioactive agents. This study aimed to do a review of preclinical and clinical studies of herbal and plant species selected from Mercosul countries, and toxicological aspects. Based on previous work, the species with the highest number of register in Brazil (Anvisa), *Aesculus hippocastanum* (Horse Chestnut) and *Mikania glomerata* (Guaco); the most used as simple herbal medicines in Argentina *Cynara scolymus* L. (Artichoke) and *Solanum dulcamara* (Dulcamara); the sold medicinal plants in Paraguay *Peumus boldus* Mol. (Bilberry), and *Borago officinalis* (Borage); the most consumed in northern Uruguay *Aloe vera* (Aloe) and *Passiflora edulis* (Passion flower) and from Venezuela, *Hedera helix* (Hera) were selected for a review about pharmacology studies. Surveys on pre-clinical and clinical trials of these species were conducted on *Google Scholar*, *PubMed* and *Science Direct* databases in April 2016, in Portuguese and English. Then the most relevant articles were selected, using animals (rats, rabbits or mice), cellular or bacterial strains or clinical trials. About preclinical and clinical studies, Aloe and Artichoke showed the most substantial number of publications.

Keywords: phytotherapy; Mercosul; medicinal plants

RESUMO

As plantas medicinais são utilizadas para a prevenção e tratamento de doenças, sendo usada por cerca de 80% da população para o cuidado primário à saúde. A rica biodiversidade do Brasil e países vizinhos oferece um potencial único e incomparável para a descoberta e desenvolvimento de agentes bioativos. O objetivo desse trabalho foi fazer uma revisão sobre estudos pré-clínicos e clínicos de espécies vegetais selecionadas dos países do Mercosul e aspectos toxicológicos. Com base em trabalho publicado anteriormente pelo autor, foram selecionadas as espécies com maior número de registro na Anvisa no Brasil (*Aesculus hippocastanum* - Castanha da Índia e *Mikania glomerata*- Guaco); as mais utilizadas como medicamentos fitoterápicos simples na Argentina (*Cynara scolymus* L. - Alcachofra e *Solanum dulcamara* - Dulcamara); as plantas medicinais mais vendidas no Paraguai (*Peumus boldus* Mol. - Boldo e *Borago officinalis* - Borragem); as mais consumidas no norte do Uruguai (*Aloe vera* - Aloe e *Passiflora edulis* - Maracujá) e da Venezuela a *Hedera helix* (Hera) por ser muito popular no país seu consumo. Foram realizadas pesquisas nas bases de dados *Google Acadêmico*, *PubMed* e *Science Direct* no mês de abril de 2016, sobre ensaios pré-clínicos e clínicos dessas espécies vegetais, em português e inglês, sendo selecionados os artigos mais relevantes, com uso de animais (ratos, coelhos ou camundongos), linhagens celulares ou bacterianas, ou estudos clínicos. Em relação aos estudos pré-clínicos e clínicos, Aloe e Alcachofra, foram as que apresentaram maior número de publicações.

Palavras-chave: fitoterapia; mercosul; plantas medicinais

INTRODUÇÃO

Desde a antiguidade, o homem tem se esforçado para estudar e analisar os produtos naturais do mundo ao seu redor, e até o século XX, as plantas eram a maior fonte terapêutica que existia (1). Existem cerca de 100 milhões de diferentes espécies no mundo, que desempenham funções primordiais para manter a estabilidade dos ecossistemas criando, juntas, as bases para a nossa sobrevivência, como alimentos, água e oxigênio, além de medicamentos, combustíveis e clima estável (2). Destaca-se que o Brasil abriga a maior biodiversidade do mundo, com mais de 20% do número total de espécies da Terra, tornando-o o principal país entre os 17 com maior biodiversidade (2).

A diversidade biológica imensamente rica do Brasil e países vizinhos oferecem um potencial único e incomparável como possíveis fontes de novos indícios para o desenvolvimento de fármacos e outros preciosos agentes bioativos (3). Bolzani e cols. (2014) afirmaram que, dentro da biodiversidade, há uma grande variedade de substâncias naturais com estruturas peculiares, sendo uma das maiores fontes de moléculas com potencial para a química medicinal e desenvolvimento de novos fármacos (4).

Estima-se que, no Brasil, apenas cerca de 5-10% das plantas existentes foram, ou estão sendo, estudadas cientificamente, com o intuito de comprovar sua eficácia terapêutica (5). A fitoterapia é o recurso de prevenção e tratamento de doenças com plantas medicinais, sendo a forma mais antiga e fundamental de medicina no mundo. As plantas contêm princípios ativos capazes de curar diversas morbidades, e a partir destas propriedades terapêuticas se deu o surgimento da medicina alopática moderna (6).

As plantas contêm importantes compostos bioativos e comumente têm promissora atividade biológica, podendo controlar diversas doenças bacterianas e fúngicas. A maioria dos extratos de plantas e frutos representa uma rica fonte de agentes antioxidantes, anti-inflamatórios, anticancer, antifúngicos e antibacterianos (7-9). Cerca de 80% da população confiam na medicina tradicional para o cuidado primário à saúde, sendo essa a base de plantas. Os produtos derivados de plantas medicinais também exercem importante papel nos sistemas de saúde nos 20% restantes da população em países desenvolvidos (3).

Dessa forma, o objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão de espécies vegetais selecionadas dos países Brasil, Argentina, Paraguai, Uruguai e Venezuela quanto aos aspectos relacionados à toxicologia.

MÉTODOS

Em publicação prévia (10), foi realizada uma revisão de literatura sobre estudos e legislações relacionadas a fitoterápicos nos países do Mercosul, e de acordo com o encontrado em sites oficiais e artigos, foram selecionadas nove espécies da seguinte forma: do Brasil as duas espécies com maior número de registro de medicamentos fitoterápicos na Anvisa, *Aesculus hippocastanum* (Castanha da Índia) e *Mikania glomerata* (Guaco). Da Argentina, as espécies mais utilizadas como medicamentos fitoterápicos simples, *Cynara scolymus* L. (Alcachofra) e *Solanum dulcamara* (Dulcamara). Do Paraguai, as plantas medicinais mais vendidas, *Peumus boldus* Mol. (Boldo) e *Borago officinalis* (Borragem). Do Uruguai, foram escolhidas a *Aloe vera* (Aloe) e *Paspalum edulis* (Maracujá) por serem indicadas como as mais consumidas por hortas familiares no norte do Uruguai, e da Venezuela, foi escolhida *Hedera helix* (Hera) por ser muito popular no país seu consumo.

Foram então realizadas pesquisas nas bases de dados *Google Acadêmico*, *PubMed* e *Science Direct*, no mês de abril de 2016, sobre ensaios pré-clínicos e clínicos dessas espécies vegetais, em português e inglês, dos últimos 10 anos para *Aesculus hippocastanum* (Castanha da Índia) e *Mikania glomerata* (Guaco) por possuírem menor quantidade de estudos, e dos últimos 5 anos para as demais que são mais estudadas, sendo selecionados artigos com uso de animais (ratos, coelhos ou camundongos), linhagens celulares ou bacterianas, ou estudos clínicos.

Os critérios de exclusão foram estudos com misturas ou formulações contendo mais de uma espécie e estudos pré-clínicos com uso de células vegetais ou insetos. As palavras chaves selecionadas foram “*Aesculus hippocastanum*”, “horse chestnut”, “castanha da Índia”, “*Aesculus hippocastanum in vivo*”, “*Mikania glomerata*”, “*Cynara scolymus*”, “*Solanum dulcamara* L.”, “bittersweet solanum”, “*Peumus boldus* Mol.”, “boldo”, “*Borago officinalis*”, “borragem” e “*Hedera helix*”.

Os dados obtidos foram inseridos em tabelas ou gráficos, utilizando como base o programa Microsoft Excel 2003 versão para Windows, e foram posteriormente analisados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Estudos pré-clínicos e clínicos das principais espécies vegetais selecionadas. As plantas medicinais

estão ganhando cada vez maior aceitação, pois muitos estudos têm confirmado sua eficácia, porém seu uso deve ser cuidadoso e responsável (11). Nos Quadros 1 e 2 estão os estudos pré-clínicos e clínicos encontrados na literatura dos últimos 10 anos, sobre as duas espécies com maior número de registros no Brasil, na Anvisa, *Aesculus hippocastanum* (Castanha da Índia) e *Mikania glomerata* (Guaco).

Aesculus hippocastanum L (Quadro 1), conhecida popularmente como castanha da Índia, é uma espécie nativa da Europa, mas distribuída globalmente. Na medicina, as sementes e casca de ramos jovens são utilizadas, sendo o extrato da semente amplamente divulgado como medicamento fitoterápico, recomendado para o tratamento de insuficiência venosa crônica, edema traumático, hemorroidas ou edema pós-operatório (12).

Os estudos encontrados são principalmente sobre o efeito antioxidante, anti-inflamatório e hepatoprotetor. As sementes são utilizadas para tratamento de proble-

mas vasculares e inflamatórios. Na medicina tradicional da Turquia, o chá preparado das sementes era usado para o tratamento de pedras nos rins e dores estomacais, enquanto uma fração da semente era engolida para melhorar os sintomas de hemorroidas (13).

As sementes são inodoras, com pouco odor quando partidas e a casca possui sabor adstringente. Para ser utilizada com fins terapêuticos, devem estar secas e maduras. A maior parte do efeito terapêutico dessa planta é devida à aescina, principal constituinte químico da espécie (12). A β -aescina é o principal constituinte, presente nas sementes, que pode ser detectada através da verificação da presença de saponinas triterpênicas (14).

O “guaco” (Quadro 2), é nativa do sul do Brasil, pertencente ao gênero *Mikania*, da família Asteraceae, subfamília Asteroideae. Possui propriedades terapêuticas como broncodilatador, antialérgico e antiasmático. Também é anti-hemorrágico, antiviral e antimicrobiano (15).

Quadro 1. Estudos pré-clínicos e clínicos de *Aesculus hippocastanum* (2006-2016)

Autor (ano)	Origem	Objetivo	Tipo de estudo	Atividade biológica encontrada
<i>Aesculus hippocastanum</i> (Castanha da Índia)				
Küçükkurt e cols. (13)	Turquia	Avaliação do efeito do extrato etanólico das sementes <i>in vivo</i>	Pré-clínico: Camundongos machos	Atividade antioxidante e hepatoprotetora
Jiang e cols. (64)	China	Avaliação do efeito da aescina em camundongos induzidos à lesão hepática aguda por endotoxina	Pré-clínico: Camundongos <i>Swiss</i> machos	Efeito antioxidante, anti-inflamatório e protetor sobre a lesão hepática
Avci e cols. (65)	Turquia	Avaliação do efeito da aescina nos parâmetros bioquímicos de camundongos com dieta hiperlipídica	Pré-clínico: Camundongos	Redução de leptina e aumento no HDL-colesterol. Não teve efeito no LDL-colesterol.
Xin e cols. (66)	China	Investigação da escina sobre efeitos anti-inflamatórios sinérgicos quando combinada com glicocorticóides	Pré-clínico: Ratos e linha celular de monócitos –macrófagos RAW264.7	A escina e glucocorticóide têm efeito anti – inflamatório sinérgico. Regulação de negativa de óxido nítrico (NO), fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e interleucina-1 β (IL- 1 β).
Kimura e cols. (67)	Japão	Avaliação <i>in vivo</i> da eficácia de proantocianidinas na glicemia e efeitos anti-obesidade a longo prazo em ratos obesos	Pré-clínico: Camundongos fêmeas	Supressão da elevação da glicemia por amido. Efeito anti-obesidade a partir da 9ª semana (ganho de peso, tecido adiposo, concentrações de colesterol e leptina e normalização de esteatose hepática).
Felipe e cols. (12)	Brasil	Avaliação <i>in vitro</i> de citotoxicidade, genotoxicidade, mutagenicidade e atividade antioxidante	Pré-clínico: Bactérias	Atividade antioxidante, genotóxica e mutagênica

Quadro 2. Estudos pré-clínicos e clínicos de *Mikania glomerata* (2006-2016)

Autor (ano)	Origem	Objetivo	Tipo de estudo	Atividade biológica encontrada
<i>Mikania glomerata</i> (Guaco)				
Fulanetti e cols. (11)	Brasil	Avaliação da toxicidade em ratas gestantes hipertensas	Pré-clínico: Ratas <i>Wistar</i> gestantes	Não foi observada teratogenicidade, nem controle sobre o efeito vasoconstritor.
Mourão e cols. (68)	Brasil	Avaliação do efeito do extrato hidroalcoólico sobre a atividade do veneno da cobra <i>Bothrops jararaca</i>	Pré-clínico: Ratos <i>Wistar</i> machos	Efeito anti-inflamatório e anti-hemorragico
Santana e cols. (15)	Brasil	Mecanismo de sedação e efeito ansiolítico	Pré-clínico: Camundongos machos adultos <i>Swiss</i>	Efeito ansiolítico mediado por ácido gama-aminobutírico (GABA), e aumento de GABA e redução das concentrações de glutamate e aspastato no hipocampo.
Barbosa e cols. (69)	Brasil	Avaliação do efeito preventivo do extrato hidroalcoólico contra quimioterápico e efeito antioxidante	Pré-clínico: Camundongos machos <i>Swiss</i>	Nenhum dado genotóxico, mas apresentou interação medicamentosa
Floriano e cols. (70)	Brasil	Parâmetros clínicos e laboratoriais em animais envenenados por veneno de cascavel	Pré-clínico: Ratos <i>Wistar</i>	Recuperação mais rápida da sedação
Freitas e cols. (71)	Brasil	Avaliação do pré-tratamento em parâmetros inflamatórios e estresse oxidativo no pulmão	Pré-clínico: Ratos <i>Wistar</i> machos	Efeito protetor do dano oxidativo pulmonar e redução da infiltração inflamatória no pulmão
Costa e cols. (72)	Brasil	Avaliação da capacidade de induzir danos no ácido desoxirribonucleico (DNA) e efeitos mutagênicos da infusão e maceração	Pré-clínico: <i>In vitro</i> com células HTC	Nas maiores doses, apresentaram genotoxicidade e alterações no DNA

Por ser uma planta nativa do Brasil, os estudos encontrados na literatura são todos brasileiros. Pode ser observado que mesmo sendo conhecido por seus efeitos no trato respiratório, as pesquisas encontradas também abordam toxicidade, efeito ansiolítico, anti-hemorragico e antioxidante.

O xarope de Guaco é um dos produtos mais utilizados para tratar sintomas de bronquite asmática, gripe e rouquidão. A cápsula de extrato seco de Guaco é utilizada na saúde primária e é recomendada pelo Programa Brasileiro de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (16).

O Guaco possui, em sua composição, metabólitos secundários tais como óleos essenciais, estigmasterol, taninos hidrolisáveis, flavonoides e saponina, além de cumarina e do ácido caurenico, com propriedades farmacológicas descritas na literatura. Seu principal constituinte é a cumarina-2H-1-benzopirran-2-ona. A cumarina está presente principalmente nas folhas, e apresenta atividade broncodilatadora, expectorante, anti-inflamatória e antialérgica, tornando o Guaco um importante fitoterápico contra asma e bronquite (17).

Porém, os trabalhos encontrados nessa revisão, são todos pré-clínicos, dessa forma, seu uso deve ser feito com cautela.

Os Quadros 3 e 4 mostram as pesquisas sobre *Cynara scolymus* e *Solanum dulcamara*, principais espécies utilizadas na Argentina

Cynara scolymus, conhecida como Alcachofra, pertence à família Asteraceae e é oriunda do Mediterrâneo. Porém, é encontrada em diversas partes do mundo, por ser utilizada para fins medicinais e também alimentícios (18). Possui em sua composição química cinarina, sais minerais, mucilagem, pectina, tanino, ácidos orgânicos, componentes flavônicos, vitaminas A, B1, B2 e C, entre outros (19). A alcachofra é uma das mais antigas plantas cultivadas no mundo, e seus extratos, obtidos a partir de diferentes partes (folhas, frutos e raízes), têm sido utilizados como medicamentos há décadas (20).

Devido a seu uso ser muito antigo, como fitoterápico ou alimento, possui inúmeros trabalhos sobre seu uso. No Quadro 3 estão descritos alguns estudos pré-clínicos e clínicos mais atuais, demonstrando principalmente os benefícios hepáticos e antiproliferativos de seu consumo.

É uma planta hepatoprotetora com função colerética e colagoga, e seu extrato foi liberado para produção de medicamentos fitoterápicos no Brasil, sem a necessidade de testes toxicológicos específicos, por ser usado há décadas e ter sua eficácia comprovada (21).

El Senousy e cols. (2014) observaram diferenças na composição de folhas de alcachofra obtidas de três lugares, coletadas em diferentes estágios de desenvolvimento (22). Foi observada uma clara distinção entre elas, sendo um alerta de que a produção de matéria-prima deve ser

feita com cautela, pois a idade da folha também leva a uma alteração na produção de metabólitos secundários (flavonoides e ácidos cafeoilquínicos). O uso das folhas superiores é o ideal para produção de produtos derivados dessa espécie.

Quadro 3. Estudos pré-clínicos e clínicos de *Cynara scolymus* L (2011-2016)

Autor (ano)	Origem	Objetivo	Tipo de estudo	Atividade biológica encontrada
<i>Cynara scolymus</i> L (Alcachofra)				
Colak e cols. (73)	Turquia	Avaliação do efeito no estresse oxidativo e lesão hepática	Pré-clínico: Ratos machos	Apresentou efeito curativo sobre lesão hepática e estresse oxidativo, reduzindo a peroxidação lipídica
Mustafa e cols. (74)	Egito	Avaliação do potencial benéfico sobre a toxicidade induzida por doxorubicina	Pré-clínico: Ratos machos	Melhora nos parâmetros hepáticos e renais, up-regulation de enzimas protetoras e <i>down-regulation</i> do estresse oxidativo
Mileo e cols. (75)	Itália	Avaliação do efeito antiproliferativo e de quimioprevenção	Pré-clínico: <i>In vitro</i> - Linhagem de célula	Nossos resultados sugerem que os polifenóis de alcachofra pode ser uma ferramenta promissora na dieta seja na quimioprevenção do câncer e/ou no tratamento do câncer como uma terapia não convencional, adjuvante.
Pulito e cols. (76)	Itália	Avaliação do efeito antitumoral <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> em mesotelioma	Pré-clínico: Linhagens celulares MSTO-211H, MPP-89, NCI-H28 e HMC; camundongos fêmeas CD1	Exerceu efeito antitumoral tanto nas linhagens como nos camundongos. Reduziu o crescimento, migração e enxerto de tumor em células. Reduziu o crescimento de tumores xenoenxertados nos animais.
Morsy e Kamel (77)	Egito	Avaliação do efeito protetor contra lesão hepática causada por paracetamol	Pré-clínico: Ratos	Pré-tratamento reestabeleceu as concentrações de glutatona (GSH) hepática, reverteu parâmetros de estresse oxidativo, danos no DNA, e necrose induzidos por paracetamol
Rondanelli e cols. (19)	Itália	Investigação da eficácia da suplementação no padrão de glicose em pacientes com sobrepeso	Clínico: pacientes com sobrepeso	Melhora da glicemia de jejum, modelo de avaliação da homeostase (HOMA) e padrão lipídico.
Magielse e cols. (29)	Bélgica	Avaliação da atividade antioxidante <i>in vivo</i>	Pré-clínico: ratos induzidos à diabetes por estreptozotocina	Redução do estresse oxidativo

De acordo com a bula do medicamento fitoterápico Alcachofra (23), este possui ação colagoga, estimulando a secreção da bile pela vesícula biliar para o duodeno e ação colerética, estimulando a produção de bile pelo fígado. Assim sendo, facilita a digestão de alimentos gordurosos. Segundo Rondanelli e cols. (2013) os efeitos farmacológicos e terapêuticos da alcachofra no fígado são conhecidos desde o século XVII. E no século passado estudos confirmaram as propriedades estimulantes do extrato de alcachofra no fígado e vesícula biliar (20).

Noldin e cols (2003) avaliaram as folhas de *C. scolymus* provenientes de Curitiba (PR) e identificaram

substâncias como flavonoides (que possuem várias ações farmacológicas como antibacteriana, anti-inflamatória, antioxidante, hipolipidêmica), cinaropicrina e apenas traços de cinarina, a qual é encontrada em maior quantidade em alcachofras da Europa (18). A cinaropicrina, além de propriedades antitumorais, antimicrobianas e antifúngicas, pode causar dermatite alérgica, inibição da secreção de plaquetas e efeitos citotóxicos. Os autores alertaram sobre a importância da presença da lactona sesquiterpênica cinaropicrina como componente majoritário, embora não tenha exibido ação citotóxica neste estudo, é considerado neurotóxico e pode comprometer o uso da alcachofra no Brasil.

Quadro 4. Estudos pré-clínicos e clínicos de *Solanum dulcamara* (2011-2016)

Autor (ano)	Origem	Objetivo	Tipo de estudo	Atividade biológica encontrada
Espécie <i>Solanum dulcamara</i> (Dulcamara)				
Sharma (78)	Índia	Avaliação da atividade antimicrobiana do extrato etanólico em bactérias Gram-positivas e negativas	Pré-clínico: <i>in vitro</i> – bactérias Gram-positivas e negativas	Apresentou atividade antimicrobiana, principalmente na cepa <i>S. viridans</i> , bactéria Gram-positiva
Rajashekhar e cols. (79)	Índia	Investigação da atividade hepatoprotetora do extrato etanólico em ratos induzidos à hepatotoxicidade por paracetamol	Pré-clínico: Ratos albinos e camundongos	Atividade hepatoprotetora moderada
Mutlu e cols. (80)	Turquia	Avaliação da atividade antitumoral e antimicrobiana da planta cultivada no campo e <i>in vitro</i>	Pré-clínico: <i>In vitro</i> em células e ensaio com dez cepas de bactérias	Plantas cultivadas no campo apresentaram melhor atividade antitumoral, bem como o extrato metanólico foi melhor que o aquoso. No ensaio antimicrobiano, o extrato metanólico da planta cultivada no campo foi o mais efetivo, e apresentou atividade contra <i>S. epidermidis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>K. pneumonia</i> , <i>S. typhimurium</i> e <i>S. marcescens</i>

Por possuir várias propriedades terapêuticas e praticamente não ter efeitos colaterais, a Alcachofra é recomendada não só para doenças hepáticas, mas também na prevenção da aterosclerose e hiperlipidemia (24). É também usada na medicina popular como hepatoprotetora, no tratamento de doenças cardiovasculares e na inibição da biossíntese do colesterol. *Botsaris e Alves (2007) observaram que os flavonoides e polifenóis presentes nos extratos de C. scolymus* são responsáveis pela sua ação antioxidante (25).

Mattos (2014) avaliou os possíveis efeitos tóxicos do extrato seco de *C. scolymus* em ratos, e observou que não promoveu toxicidade geral em ratos tratados subagudamente, porém as fêmeas tratadas apresentaram redução no ganho de peso, diminuição do peso uterino e fetal, menor comprimento fetal e queda do número de fetos vivos por ninhada, evidenciando que durante a gestação, apresenta toxicidade fetal (21).

Heidarian e Rafieian-Kopaei (2013) avaliaram o efeito protetor do extrato hidroetanólico de alcachofra em ratos que receberam chumbo acrescido na dieta 500 mg/kg por seis semanas (26). O tratamento concomitante de 300 mg/kg/dia do extrato por gavagem levou à diminuição significativa de chumbo sérico, triglicerídeos, lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e fosfatase alcalina. Os autores evidenciaram que o extrato de alcachofra possui propriedades quelantes apropriadas para reduzir os níveis desse metal pesado no sangue em ratos envenenados com chumbo.

O tratamento multidirecional é um fato documentado e essa espécie é utilizada para o tratamento

de diversas patologias. Há evidências farmacológicas e clínicas do uso de *C. scolymus* na síndrome do intestino irritável, diminuindo os sintomas, sendo que 96% dos pacientes relataram que o extrato foi melhor ou igual às terapias realizadas anteriormente. Ainda, o extrato das folhas da alcachofra possui grande potencial antioxidante, sendo também usado no tratamento de distúrbios digestivos, hepáticas, obesidade e hipercolesterolemia. A atividade antiespasmódica no íleo em cobaias e a prevenção de lesões na mucosa gástrica induzida por etanol e estresse, também foram demonstradas (27,28).

Magielse e cols (2014) observaram que o extrato aquoso das folhas da alcachofra apresentou potencial antioxidante em ratos com Diabetes tipo 1 induzida por streptozotocina via intraperitoneal, com tratamento por 3 semanas após a indução, em doses de 0,2 g/kg e 1 g/kg, via suplementação oral (29).

Ao contrário da Alcachofra, muito estudada e com inúmeros relatos na literatura, para Dulcamara (*S. dulcamara*) há poucos relatos, encontrados nessa revisão (Quadro 4). É conhecida popularmente como doce-amarga ou unha-de-cão, pertence à família Solanaceae, e é indicada para problemas respiratórios e doenças na pele, como celulite, dermatose, eczema, erupções cutâneas, entre outras (30).

Solanum dulcamara é nativa da Eurásia, podendo ocorrer como invasora nos Estados Unidos. Também é encontrada em margens de lagos ou topos de dunas costeiras. O principal agente de dispersão são aves, que se alimentam dos frutos vermelhos, mas pode ocorrer também pela água (31). É uma das plantas mais utilizadas

na Argentina, porém é tóxica, podendo paralisar o sistema nervoso central se utilizada em excesso, reduzindo os batimentos cardíacos, a respiração, temperatura,

podendo causar delírio, convulsões e até a morte (30). Deve haver grande cautela em seu uso, principalmente via oral.

Quadro 5. Estudos pré-clínicos e clínicos de *Peumus boldus* Mol. (Boldo) (2011-2016).

Autor (ano)	Origem	Objetivo	Tipo de estudo	Atividade biológica encontrada
<i>Peumus boldus</i> Mol. (Boldo)				
Santos e cols. (81)	Brasil	Avaliação da atividade antifúngica do óleo essencial	Pré-clínico: <i>in vitro</i> , fungo	Boa atividade antifúngica, sendo eficaz na inibição de leveduras da espécie <i>Candida albicans</i>
Falé e cols. (33)	Portugal	Avaliação da atividade inibitória do extrato aquoso quanto à inibição de acetilcolinesterase, atividade antioxidante e toxicidade <i>in vitro</i>	Pré-clínico: <i>In vitro</i> , linhagens celulares CACO-2 e HeLa	Apresentou atividade antioxidante, não apresentou toxicidade em células intestinais CACO-2, porém mostrou efeito antiproliferativo em células HeLa
Klimaczewski e cols. (34)	Brasil	Avaliação da atividade antioxidante do extrato aquoso e de boldina <i>in vitro</i> em mitocôndria hepática	Pré-clínico: <i>in vitro</i> , mitocôndrias hepáticas de ratos	Apresentou propriedades antioxidantes contra disfunção mitocondrial hepática induzida pelo ferro e a boldina atividade modesta
Mondal e cols. (82)	Índia	Avaliação da atividade do extrato etanólico usado simultaneamente com cisplatina para avaliar redução de citotoxicidade sem afetar o efeito anticancer do fármaco	Pré-clínico: <i>in vitro</i> , linhagens de células com câncer A549, HeLa e HepG2, e linhagem de célula hepática normal (WRL-68)	Melhorou viabilidade das células normais, e não teve efeito na viabilidade das cancerígenas. Dose baixa do extrato pode ser benéficamente utilizado em combinação com a cisplatina para reduzir a sua toxicidade, sem prejudicar o efeito anticancer da cisplatina
Pastene e cols. (83)	Chile	Investigação do efeito anti- <i>Helicobacter pylori</i> do extrato aquoso	Pré-clínico: <i>in vitro</i> , Cultura de <i>Helicobacter pylori</i> e células AGS	Elevada atividade inibitória contra <i>Helicobacter pylori</i> urease e efeito anti adesão devido à proantocianidinas derivadas de catequina

Quadro 6. Estudos pré-clínicos e clínicos de *Borago officinalis* (Borragem) (2011-2016).

Autor (ano)	Origem	Objetivo	Tipo de estudo	Atividade biológica encontrada
<i>Espécie Borago officinalis</i> (Borragem)				
Shahraki e cols. (84)	Irã	Avaliação do efeito antinociceptivo do extrato hidroalcoólico em modelo de formalina	Pré-clínico: Ratos machos <i>Wistar</i>	Redução do comportamento de dor aguda e crônica
Zargooshnia e cols. (85)	Irã	Avaliação do efeito neuroprotetor do extrato em animais	Pré-clínico: Ratos machos <i>Wistar</i>	Pode atuar melhorando a disfunção cognitiva na doença de Alzheimer
Ghahremanitamadon e cols. (37)	Irã	Avaliação do efeito do extrato no comprometimento da memória induzido por beta amiloide	Pré-clínico: Ratos machos <i>Wistar</i>	Melhorou perfil antioxidante no hipocampo, e a disfunção de aprendizagem, podendo ser benéfico em casos de perturbações da memória
Arm e cols. (86)	Estados Unidos	Avaliação do efeito da suplementação óleos (Borragem e <i>Echium plantagineum</i> alternadamente) no perfil de ácidos graxos e leucotrienos em asmáticos leves	Clínico: Pacientes asmáticos	Atenuou a produção de leucotrienos de forma consistente, reduzindo a inflamação
Tso e cols. (87)	Estados Unidos	Comparação do efeito da suplementação com óleo de borragem com óleo de cártamo	Pré-clínico: Ratos machos e fêmeas <i>Sprague-Dawley</i>	Não demonstrou toxicidade e os óleos tiveram efeitos similares no crescimento, metabolismo e parâmetros bioquímicos
Wauquier e cols. (88)	França	Análise do impacto de óleo de borragem e de peixe no aparelho locomotor e envelhecimento	Pré-clínico: Camundongos fêmeas de senescência acelerada (SamP8), e camundongos de senescência acelerada (SamR1)	Efeito anti-inflamatório e de restauração óssea em modelo de osteoporose senil

Os estudos sobre a dulcamara são escassos, mas os encontrados no presente estudo, revelam as atividades antimicrobiana e antitumoral da espécie.

Os Quadros 5 e 6 trazem os resultados sobre as espécies *Peumus boldus* Mol. (Boldo) e *Borago officinalis* (Borragem).

O Boldo (*Peumus boldus* Mol.) é uma planta medicinal nativa da zona Central do Chile. Suas folhas foram descritas no final do séc. XIX em diversas farmacopeias europeias, e continua mantida nas atuais. É utilizado entre os indígenas chilenos para indigestão, disfunções hepáticas e reumatismo, desde muito antes da chegada dos conquistadores espanhóis (32).

Estudos encontrados sobre a espécie encontram-se descritos no Quadro 5, no qual destacam-se as pesquisas pré-clínicas mostrando seus efeitos em relação à atividade antifúngica, antioxidante, hepatoprotetora e antimicrobiana. Vale ressaltar que foram poucos os estudos pré-clínicos encontrados, e nenhum estudo clínico foi evidenciado nas bases de dados pesquisadas, nos últimos 5 anos.

O Boldo possui importante ação colérica e colagoga, bem como efeito sedativo, hepatoprotetor e anti-inflamatório. A boldina, um alcaloide presente na espécie, o ascaridol, presente no óleo essencial e outros flavonoides, são tidos como os constituintes ativos da planta (32).

Segundo Falé e cols. (2012), o Boldo possui em sua composição flavonoides glicosilados, embora a boldina e outros derivados de alcaloides aporfínicos, também tenham sido detectados em quantidades pequenas (33).

O efeito do extrato aquoso do Boldo no auxílio do processo de digestão pode ser explicado pela inibição da acetilcolinesterase, enzima encontrada nas junções neuromusculares do trato gastrointestinal, a qual, quando inibida, aumenta a motilidade intestinal. A atividade do Boldo continua intacta ao longo da digestão pelo trato gastrointestinal (33).

Klimaczewski e cols. (2014) sugeriram que o efeito hepatoprotetor do extrato aquoso de *P. boldus* é mediado pela redução do ferro, e que a planta possui componentes terapêuticos antioxidantes multifuncionais, que provavelmente funcionam em sinergia para gerar esse efeito (34).

Quadro 7. Estudos pré-clínicos e clínicos de *Aloe vera* (Aloe) (2011-2016).

Autor (ano)	Origem	Objetivo	Tipo de estudo	Atividade biológica encontrada
<i>Aloe vera</i> (Aloe)				
Baradaran e cols. (89)	Irã	Avaliação da atividade antioxidante e preventiva do extrato em animais induzidos à nefrotoxicidade	Pré-clínico: Ratos Wistar machos	Proteção significativa nas células renais e danos tubulares induzidos por gentamicina
Huseini e cols. (90)	Irã	Avaliação do efeito antihiperglicêmico e anti-hipercolesterolêmico	Clínico: Pacientes entre 40-60 anos com diabetes tipo 2 e dislipidêmicos	Redução da glicemia, hemoglobina glicada, colesterol total e LDL-colesterol, sem efeitos adversos nos demais parâmetros bioquímicos
Sudarshan e cols. (40)	Índia	Avaliação do efeito do gel (tópico) no tratamento de fibrose submucosa oral	Clínico: Pacientes com fibrose submucosa oral	Reduziu sensação de ardor, melhorou abertura da boca e flexibilidade da bochecha
Dinesh e cols. (91)	Não encontrado	Avaliação do efeito antimicrobiano	Pré-clínico: Bactérias	Apresentou efeito bactericida contra <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , e <i>Salmonella typhi</i>
Vijayalakshmi e cols. (92)	Índia	Avaliação do efeito anti-inflamatório em células mononucleares	Pré-clínico: células mononucleares de sangue periférico isolados de sangue humano (PBMC)	Efeito anti-inflamatório, causou <i>down-regulation</i> de MMP-9
Rezazadeh e cols. (93)		Avaliação do efeito anti-viral do gel em linhagem celular Vero	Pré-clínico: Linhagem celular Vero	Atividade inibitória no crescimento de <i>Herpes simplex</i> (HSV-1)
Werawatganon e cols. (94)	Tailândia	Avaliação do efeito protetor do gel em patologias gástricas	Pré-clínico: Ratos Sprague-Dawley machos	Atenuou a gastropatia induzida por indometacina, reduzindo o estresse oxidativo, inflamação e melhorando a da histopatologia gástrica
Güven e cols. (95)	Turquia	Avaliação do efeito neuroprotetor na isquemia-reperusão do nervo ciático	Pré-clínico: Ratos Wistar machos	Efetivo como neuroprotetor, pelo efeito anti-inflamatório e antioxidante
Saheb Jamee e cols. (96)	Não encontrado	Avaliação do efeito do gargarejo em mucosite oral de pacientes em tratamento radioterápico	Clínico: pacientes com câncer de cabeça ou pescoço	Aliviou a severidade da mucosite oral assim como benzidamina, e sem efeitos adversos

A Borragem (*Borago officinalis*) (Quadro 6) é uma planta medicinal cultivada para uso culinário e terapêutico, comercializada principalmente como óleo de borragem. É rica em ácido-gama-linolênico (26-38 %), sendo utilizada como suplemento. Contudo, também possui outros ácidos graxos na composição como ácido linoleico (35-38 %) e ácido oleico (16-20 %) (35). Outra forma de consumo dessa espécie é por meio de infusão de suas flores, a qual possui efeito hipocolesterolêmico (36).

Essa espécie, também conhecida como flor da estrela, pertence à família Boraginaceae, é originária da Síria e natural da região do Mediterrâneo, sendo encon-

trada também na Ásia, Europa, Norte da África e América do Sul (36).

A composição química primária das folhas e flores é constituída de mucilagens, taninos, saponinas, óleo essencial, alcaloides, vitamina C, cálcio e potássio (36). Estudos fitoquímicos mostraram que *B. officinalis* é composta por taninos, reninas, ácido ascórbico, beta-caroteno, niacina, riboflavina, ácido rosmarínico e flavonoides. Porém, é considerada como fonte de ácido gama-linolênico, o qual possui efeitos benéficos no envelhecimento do cérebro, melhorando também a memória (37).

Quadro 8. Estudos pré-clínicos e clínicos de *Passiflora edulis* (maracujá) (2011-2016).

Autor (ano)	Origem	Objetivo	Tipo de estudo	Atividade biológica encontrada
<i>Passiflora edulis</i> (Maracujá)				
Otify e cols. (43)	Egito	Avaliação do efeito ansiolítico do extrato etanólico e frações	Pré-clínico: <i>in vivo</i>	Maiores efeitos ansiolíticos nas frações butanol e clorofórmio
Devaki e cols. (44)	Índia	Avaliação da toxicidade do extrato aquoso das folhas em animais	Pré-clínico: Ratos <i>Wistar</i>	Não apresentou toxicidade aguda, mostrando-se segura em até 2000 mg/kg, sem efeitos nefrotóxicos e hepatotóxicos
Klein e cols. (97)	Brasil	Avaliação do efeito sedativo do extrato aquoso das folhas e pericarpo em camundongos	Pré-clínico: Camundongos	Redução da atividade locomotora dos animais e efeito sedativo
Silva e cols. (45)	Brasil	Avaliação da atividade antioxidante do extrato aquoso	Pré-clínico: <i>in vivo</i> , Ratos <i>Wistar</i> machos	Atividade antioxidante, melhorando o poder antioxidante e reduzindo a peroxidação lipídica nos órgãos
Dzotam e cols. (98)	Camarões	Avaliação do efeito antimicrobiano	Pré-clínico: Bactérias Gram-negativas	Apresentou efeito antimicrobiano
Kandandapani e cols. (99)	Malásia	Avaliação do efeito antidiabético do extrato	Pré-clínico: Ratos <i>Wistar</i>	Efeito antidiabético, controlando a glicose sanguínea, e efeito antioxidante
Cazarin e cols. (42)	Brasil	Avaliação do efeito em animais induzidos à colite	Pré-clínico: <i>in vivo</i>	Foi observada modulação da microbiota e melhora da resposta antioxidante
Corrêa e cols. (100)	Brasil	Avaliação do efeito da fibra do mesocarpo nos parâmetros bioquímicos de animais induzidos à diabetes	Pré-clínico: Ratos <i>Wistar</i> machos	Efeito hipoglicemiante, e redução de triglicérides, VLDL, insulina e leptina

É utilizada para regular o metabolismo e o sistema hormonal, indicada para amenizar sintomas da menopausa, como as ondas de calor. Ainda, é usada para aliviar e curar resfriados, bronquite e infecções respiratórias, por ter ação anti-inflamatória (36). Também é indicada para tratar diabetes, problemas cardíacos, artrite, eczema e esclerose múltipla (35). A Borragem atua na restauração das glândulas adrenais, sendo uma aplicação interessante após uso de esteroides e cortisona (36).

Nos Quadros 7 e 8 estão descritos estudos encontrados sobre *Aloe vera* L e *Passiflora edulis*

Aloe vera é uma planta utilizada globalmente na medicina popular, para o tratamento de diversas patologias, entre elas, doenças de pele. O gel dessa planta faz parte da composição de cosméticos, produtos medicinais e suplementos alimentares (38). Destaca-se que a aloe é muito estudada, principalmente em relação ao potencial anti-inflamatório que apresenta, tanto via oral como tópica.

Análises químicas mostram que possui vários polissacarídeos e compostos fenólicos, destacando as antraquinonas. Sua ingestão em preparações é associada

a sintomas como diarreia, hipocalcemia, insuficiência renal, melanose coli, fototoxicidade e reações de hipersensibilidade (39).

Possui propriedades anti-inflamatórias; os esteróides presentes nessa espécie geram forte efeito inibitório de inflamação aguda, similar à cortisona, porém sem efeitos colaterais. Acredita-se que a aloe tenha mecanismo parecido com o ácido acetilsalicílico, bloqueando os efeitos da prostaglandina, porém isso ainda não foi comprovado (40).

A aloe é também utilizada em diversos produtos alimentícios e em cosméticos, porém, a exposição em excesso gera preocupações em relação a sua segurança, pelo potencial tóxico e carcinogênico que apresenta (39)

Apesar de muito consumida, e alguns estudos demonstrarem que não foram encontrados dados de toxicidade, Guo e Mei (2016), relataram que o extrato da folha de *Aloe vera* também mostra clara evidência carcinogênica em ratos (39).

No Brasil, a aloe pode ser utilizada apenas para uso tópico, e seu uso oral ou como alimento não é permitido. Destacam-se os derivados antracênicos, que estão presentes nessa espécie, possuem diversos efeitos maléficos ao organismo, como efeitos hepatotóxicos, nefrotóxicos e lesões gastrointestinais (41).

Pode ser observado que os estudos sobre essa espécie (*Aloe vera*) em relação à segurança, aos efeitos colaterais e toxicidade são contraditórios, dessa forma, o profissional deve levar em consideração esses fatos, pois a segurança do paciente é primordial e para que uma espécie seja prescrita ou indicada, deve-se ter certeza da segurança das dosagens e formas de utilização para não colocar em risco a saúde do paciente.

Maracujá (Quadro 8) é o nome popular dado a várias espécies pertencentes ao gênero *Passiflora*, no qual há mais de 500 espécies distribuídas globalmente. O Brasil é o maior detentor, com mais de 79 espécies. A espécie *Passiflora edulis*, chamada de maracujá amarelo ou amarelo, é o mais comercializado e produzido, e representa cerca de 95% dos pomares, sendo utilizado principalmente para o cultivo de sucos e polpas (42). *Passiflora edulis*, juntamente com outras espécies do gênero *Passiflora*, tem sido reportada como sedativa e utilizada para o tratamento de doenças do sistema nervoso central (43).

É uma planta medicinal de uso popular, utilizada no tratamento de diversas patologias. É encontrada em locais com temperaturas mais elevadas e regiões tropicais. A polpa da fruta possui efeito estimulante e tônico,

além de anticarcinogênico. O extrato das flores possui atividade sedativa e hipnótica, enquanto as partes aéreas e hastes demonstram ação anti-inflamatória, ansiolítica, antitumoral, antimicrobiana e antioxidante (44). É uma fonte rica de compostos bioativos, como polifenóis. Silva e cols. (2013) identificaram três flavonoides no extrato aquoso dessa planta, sendo estes vitexina, isovitexina e isorientina (45).

De acordo com o Quadro 8, pode ser observado que o encontrado na literatura, comprovado por meio de pesquisas pré-clínicas, confirma o uso popular e medicinal da espécie *P. edulis*, a qual demonstrou atividade sedativa, antioxidante, antidiabética, sem causar toxicidade em até 2000 mg/kg.

No Quadro 9 são apresentados os achados sobre *Hedera helix*. Pode ser observado que a maior parte dos estudos refere-se à comprovação do seu efeito no trato respiratório, como é popularmente utilizada.

Hedera helix (Hera) pertence à família Araliaceae e é cultivada ornamentalmente. Pode ser encontrada escaldando muros e cobrindo paredes com suas folhas, e. Seu extrato possui atividade antioxidante, antiproliferativa, antiespasmódica e antialérgica, além de ter sido relatada atividade contra problemas respiratórios (46). É uma espécie do Paquistão e possui como constituintes químicos alcalóides, terpenóides, saponinas e taninos (47).

O uso das folhas de Hera é antigo, sendo utilizada na medicina tradicional e contemporânea, por possuir efeito broncodilatador e antiespasmódico. Porém pode ter efeitos adversos, como estímulo do peristaltismo na musculatura lisa (48).

Aspectos Toxicológicos. Informações complementares medicinais devem ser incorporadas à prática clínica e educação do paciente e profissional de saúde, além de uma educação adequada sobre propriedades nutricionais. A consciência do uso generalizado de medicina complementar e alternativa por pessoas com distúrbios metabólicos são cruciais para os profissionais de saúde a fim de prevenir doenças (19).

Os medicamentos fitoterápicos estão sendo cada vez mais procurados e utilizados, o que aumenta a necessidade de um controle de qualidade rígido e eficaz, assegurando a utilização pelos pacientes (14).

Assim como os outros medicamentos, os fitoterápicos possuem riscos, e estudos sugerem possíveis reações adversas ou interações, como efeito carcinogênico, hepatotóxico e cardiotoxicidade (49). Apesar do crescente uso

e comercialização de fitoterápicos de uma forma global, os estudos sobre a toxicidade dos mesmos, principalmente no Brasil, são poucos, assim como o controle de

qualidade, que muitas vezes faz com que o consumidor esteja consumindo produtos adulterados ou contaminados, colocando-o em risco.

Quadro 9. Estudos pré-clínicos e clínicos de *Hedera helix* (2011-2016)

Autor (ano)	País	Objetivo	Tipo de estudo	Atividade biológica encontrada
<i>Hedera helix</i> (Hera)				
Hocaoglu e cols. (101)	Turquia	Avaliação do efeito via oral na histopatologia pulmonar em modelo de asma crônica	Pré-clínico: Camundongos BALB/c	Reduziu o número de células caliciformes e espessura da membrana basal
Liu e cols. (102)	China	Avaliação se composto isolado (hederagenina) induz apoptose em células de câncer colorretal	Pré-clínico: <i>in vitro</i> , linhagem celular LoVo	Inibiu a proliferação e induziu a apoptose via intrínseca (mitocondrial)
Song e cols. (103)	Coreia	Avaliação da atividade antiviral do extrato etanólico (30%) e da hederasaponina B em Enterovírus 71	Pré-clínico: <i>in vitro</i> , células Vero, linhagem de células renais de macaco verde africano	Apresentou efeito antiviral significativa nos subgêneros C3 e C4, reduzindo efeito citopático.
Hooshyar e cols. (104)	Irã	Avaliação do efeito do extrato alcoólico sobre leishmaniose cutânea	Pré-clínico: camundongos BALB/c	Não efeito anti-leishmaniose
Anuradha (46)	Índia	Avaliação do efeito anti-inflamatório do extrato etanólico <i>in vivo</i> modelo edema de pata	Pré-clínico: camundongos <i>Swiss</i> machos e fêmeas	Inibiu o edema em 88,89%, apresentando efeito anti-inflamatório
Uddin e cols. (47)	Paquistão	Avaliação da atividade antimicrobiana das frações	Pré-clínico: Bactérias	Apresentou efeito antimicrobiano contra <i>E. coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Bacillus subtilis</i> e <i>Klebsiella pneumonia</i>
Mendel e cols. (48)	Polônia	Avaliação da atividade do extrato e saponinas (A-hederina e hederagenina) na motilidade intestinal de ratos	Pré-clínico: Tiras do estômago isolados de ratos	Foi observado efeito na motilidade gástrica, possivelmente exercida pela α -hederina

Turolla e Nascimento (2006) afirmaram que muitas plantas medicinais apresentam substâncias que podem desencadear reações adversas por seus próprios componentes, ou pela presença de contaminantes ou adulterantes em preparações fitoterápicas, o que aumenta a necessidade de um rigoroso controle de qualidade em todas as fases de fabricação, desde o cultivo até a elaboração do medicamento final (50).

A reação adversa a um medicamento é classificada como qualquer resposta que seja prejudicial, não intencional, e que ocorra nas doses normalmente utilizadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico e tratamento de doenças, ou para a modificação de uma função fisiológica (51). De acordo com dados registrados no Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (52), entre os anos de 2010 a 2013 houve 4.424 casos de intoxicações no Brasil por plantas. O uso de plantas medicinais de forma errônea ou sem conhecimentos adequados, acaba levando grande parte da população à exposição e possíveis toxicidades. Um estudo

de Herrera e Bruquera (2008) mostrou que são cada vez mais comuns os casos de hepatotoxicidade associada a produtos à base de plantas com propriedades atribuídas, principalmente, a redução de peso, variando desde hepatite simples, à hepatite fulminante, causando a morte ou necessidade de transplante de fígado (53).

Os fitoterápicos são, em geral, bem tolerados em estudos clínicos, geralmente sem efeitos colaterais em comparação com os grupos placebos, como com a *Echinacea angustifolia* (Equinácea) e *Ginkgo biloba* (Ginkgo), *Hypericum perforatum* L. (Erva de São João) e plantas medicinais chinesas (28). Mas algumas plantas apresentam toxicidade, como por exemplo, espécies do gênero *Ephedra* geram hipertensão, taquicardia, e derrames devido ao alcaloide efedrina, e espécies do gênero *Aristolochia* podem levar à toxicidade renal.

Em qualquer parte da planta pode haver substâncias tóxicas, podendo causar efeitos deletérios até mesmo pelo contato na pele, como irritações oculares, dermatites, alergias e queimaduras (54).

Os estudos para avaliação da segurança deve incluir testes *in vitro*, ensaios de genotoxicidade *in vivo*, testes em animais para avaliação da carcinogenicidade contínua (três meses) ou intermitente (seis meses), estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento, e efeitos sobre as enzimas que metabolizam medicamentos (49).

Dessa forma, a fiscalização e a obediência às instruções normativas devem ocorrer nas etapas de extração, processamento, conservação e armazenamento, para evitar possíveis contaminações microbianas e consequente perda das suas propriedades, e com isso, reduzir os riscos de pacientes ou consumidores desses produtos (55). Dados sobre a toxicidade pré-clínica de plantas medicinais ainda são pequenos, mas Turolla e Nascimento (2006) (analisaram estudos de dez espécies vegetais e observaram que de maneira geral, os experimentos em animais apresentaram baixa toxicidade aguda, subaguda e crônica e não mostraram atividades mutagênicas ou teratogênicas 50).

Dessa forma, pode ser observado que as plantas medicinais, de forma geral, possuem menor quantidade de efeitos colaterais e deletérios à saúde que a maioria dos fármacos convencionais. Porém, o uso de cada espécie, parte utilizada ou medicamento fitoterápico, em relação à prescrição, deve ser avaliado de forma específica e individual, levando em consideração a saúde do paciente, idade, patologias presentes, uso de medicamentos ou suplementos, entre outros, para dessa forma, garantir a melhora da saúde do paciente, sem colocá-lo em risco.

Marcadores Químicos evidenciados para alguns fitoterápicos selecionados. De acordo com Braga e cols. (2003), a pesquisa dos constituintes fitoquímicos presentes nas plantas é essencial para a validação de medicamentos fitoterápicos e englobam diversas etapas, como o isolamento e elucidação estrutural dos metabólitos secundários, que são importantes para identificar as espécies vegetais por meio de marcadores químicos, e no monitoramento das etapas de cultivo e produção de produtos (56). Por meio de testes analíticos como Cro-

matografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) e Cromatografia em Camada Delgada (CCD) é possível autenticar a matéria prima vegetal, como se fosse a “impressão digital” da planta, importante não só para espécies utilizadas pela população e estudadas, mas também para medicamentos fitoterápicos de referência.

Além de estudos de adulterações e contaminações em fitoterápicos, é essencial também a realização de análise botânica e química minuciosa das plantas com uso terapêutico, em especial com plantas selvagens (57,58). Newmaster e cols. (2013) avaliaram a autenticidade de mais de 40 produtos à base de plantas da América do Norte, com análise do DNA, e observaram que a grande maioria destes apresentou baixa qualidade, como substituição e contaminação (59). Isso interfere na efetividade dos medicamentos, o que leva à falta de confiança do consumidor em seu uso.

Dessa forma, o controle da qualidade é muito importante, e deve ser realizado por técnicas analíticas modernas, para assegurar a real composição dos metabólitos no preparo de fitoterápicos em grande escala; entre eles, vale ressaltar técnicas analíticas rápidas e o hifenamento da cromatografia à espectrometria de massas (57,58).

As ferramentas analíticas modernas para controle da qualidade de medicamentos fitoterápicos são muito importantes, e essa garantia da qualidade requer intensa monitorização desde a coleta, até o produto final embalado. É de suma importância que os governos sigam as diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS), e as monografias das espécies, para fortalecer o processo de regulamentação e reduzir a falta de qualidade dos produtos (60).

No Quadro 10 estão alguns exemplos de espécies vegetais registradas como medicamentos fitoterápicos com registro simplificado no Brasil em 2016, as partes utilizadas, dose diária, e o marcador específico ou padrão, utilizado para o controle da qualidade.

Quadro 10. Marcadores específicos para algumas espécies em medicamentos fitoterápicos do Brasil (2016).

Nome científico	Nome popular	Parte utilizada	Padronização/ Marcador	Dose diária
<i>Aesculus hippocastanum</i> L.	Castanha da Índia	Sementes	Glicosídeos triterpênicos expressos em escina anidra	32 a 120 mg de glicosídeos triterpênicos expressos em escina anidra
<i>Allium sativum</i> L.	Alho	Bulbo	Alicina	3 a 5 mg de alicina
<i>Cynara scolymus</i> L.	Alcachofra	Folhas	Derivados de ácido cafeoilquínico expressos em ácido clorogênico	24 a 48 mg de derivados de ácido cafeoilquínico expressos em ácido clorogênico
<i>Ginkgo biloba</i> L.	Ginkgo	Folhas	Gingko flavonóides (22% a 27%) expressos em quercetina, kaempferol e isorhamnetina; e terpenolactonas (5% a 7%) expressos em ginkgolídeos A, B, C e bilobalídeo	26,4 a 64,8 mg de ginkgo flavonóides e 6 a 16,8 mg de terpenolactonas
<i>Glycine max</i> (L.) Merr	Soja	Sementes	Isoflavonas	50 a 120 mg de isoflavonas
<i>Mentha x piperita</i> L.	Hortelã-pimenta	Folhas	35% a 55% de mentol e 14% a 32% de mentona	60 a 440 mg de mentol e 28 a 256 mg de mentona
<i>Panax ginseng</i> C. A. Mey.	Ginseng	Raiz	Ginsenosídeos Rg1, Re, Rb1, Rc, Rb2, Rd, Rf e Rg2 (Rf e Rg2 apenas para identificação)	8 a 16 mg de ginsenosídeos Rg1, Re, Rb1, Rc, Rb2 e Rd
<i>Paullinia cupana</i> Kunt	Guaraná	Sementes	Metilxantinas expressas em cafeína	15 a 70 mg de metilxantinas expressas em cafeína
<i>Matricaria recutita</i> L.	Camomila	Capítulos florais	Apigenina-7-glicosídeo e derivados bisabolônicos calculados como levomenol	4 a 24 mg de apigenina-7-glicosídeo
<i>Mikania glomerata</i> Spreng., <i>M. laevigata</i> Sch. Bip. ex Baker	Guaco	Folhas	Cumarina	0,5 a 5 mg de cumarina
<i>Peumus boldus</i> Molina	Boldo, Boldo-do-Chile	Folhas	Alcaloides totais expressos em boldina	2 a 5 mg alcaloides totais expressos em boldina
<i>Passiflora edulis</i> Sims	Maracujá, Passiflora	Partes aéreas	Flavonoides totais expressos em vitexina	30 a 120 mg de flavonoides totais expressos em vitexina
<i>Melissa officinalis</i> L.	Melissa, Erva-cidreira	Folhas	Ácidos hidroxicinâmicos expressos em ácido rosmarínico	60 a 180 mg de ácidos hidroxicinâmicos expressos em ácido rosmarínico
<i>Pimpinella anisum</i> L.	Erva-doce, Anis	Frutos	Trans-anetol	0 a 1 ano: 16 a 45 mg de trans-anetol; 1 a 4 anos: 32 a 90 mg de trans-anetol; adultos: 80 a 225 mg de trans-anetol

Adaptado de BRASIL (62).

Os medicamentos fitoterápicos podem ser simples (uma única espécie vegetal), ou compostos (duas ou mais espécies). Também é necessário que contenha na descrição do medicamento fitoterápico, a concentração real em peso ou volume da matéria prima, correspondente ao marcador, ou princípio ativo quando este for conhecido (61). Nos processos de registro/renovação de fitoterápicos, é necessário que o laboratório apresente um marcador exclusivo para cada planta ou apresente outro método, validado, de controle da qualidade (62). O marcador é um componente ou classe de compostos, como por exemplo, flavonoides ou alcaloides, que estão presentes e são rela-

cionados aos efeitos farmacológicos, sendo usado como referência para o controle de qualidade tanto da matéria prima vegetal como de fitoterápicos (63).

O princípio ativo do fitoterápico pode ser uma substância ou classes de compostos, quimicamente caracterizada, possui ação conhecida e responsável pela atividade farmacológica de forma parcial ou total, dos efeitos terapêuticos do medicamento fitoterápico (63).

Pereira (2011) observou que dos estudos clínicos de medicamentos fitoterápicos avaliados, apenas 27,8% descreveram a padronização relacionada à determinada

substância marcadora, e não mais do que 2,8% relataram pelo menos um teste de controle de qualidade para os produtos utilizados (61).

Quando se trata de um medicamento fitoterápico composto, não é aceito o doseamento de apenas uma substância; dessa forma, é necessário utilizar um marcador específico, para cada espécie presente na formulação, pois o efeito terapêutico nesse caso, não é devido a apenas um componente, e sim de um fitocomplexo (62).

O estabelecimento de marcadores químicos para cada espécie é difícil, bem como há dificuldade da elaboração de monografias farmacopeicas para essas espécies de plantas (61).

CONCLUSÃO

A prática do uso de plantas medicinais é antiga, e possui grande valor e utilização por parte da po-

pulação. A biodiversidade encontrada nos países do Mercosul é muito grande e o Brasil é considerado o país mais biodiverso do mundo, com cerca de 1/3 da flora mundial.

Todas as espécies do presente estudo apresentaram promissor potencial terapêutico, porém a dulcamara e aloe podem ser consideradas possivelmente tóxicas. É importante salientar que as espécies com maior número de estudos encontrados na literatura foram Alcachofra e aloe.

Vale ressaltar que de forma geral são escassos os estudos básicos sobre as plantas medicinais, que tenham como objetivo a comprovação de seus efeitos, estudos de dose-efeito, ensaios clínicos, toxicidade, entre outros, que são necessários para o desenvolvimento de produtos fitoterápicos e para que o profissional de saúde tenha segurança na prescrição das mesmas.

REFERÊNCIAS

1. Marston A, Hostettmann K. Natural product analysis over the last decades. *Planta Med.* 2009; 75:672-682. DOI: 10.1055/s-0029-1185379.
2. BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. Biodiversidade Brasileira. 2016. Available in: < <http://www.mma.gov.br/biodiversidade/biodiversidade-brasileira>>. [cited in 2017 fev. 07]
3. Cragg GM, Newman DJ. Biodiversidade: medicamentos ao longo de milênios. In: Yunes RA, Cechinel-Filho V. *Química de Produtos Naturais: novos fármacos e a moderna farmacognosia*. 4 ed. Itajaí: Editora Univali, 2014, p. 58-84.
4. Bolzani VS, Flausino-Júnior O, Valli M. Biodiversidade Brasileira: uma fonte potencial de agentes terapêuticos ainda inexplorada. In: Yunes, R.A.; Cechinel-Filho, V. *Química de Produtos Naturais: novos fármacos e a moderna farmacognosia*. 4 ed. Itajaí: Editora Univali, 2014, p. 397-429.
5. Cechinel-Filho V. Medicamentos de origem vegetal: atualidades, desafios, perspectivas. Itajaí: Editora Univali. 2015.
6. Silva RM, Santos IM, Kawakita RF, Silva MG. Enfermagem e plantas medicinais: uso de fitoterápicos como prática terapêutica. Encontro Regional Centro-Oeste 2014. Available in: <http://conferencia2016.redeunida.org.br/ocs/index.php/regionais/centro-oeste/paper/view/240>. [cited in 2015 July 21]
7. Hossain MA, Kalbani MSAA, Al Farsi SBJ, Welli AM, Al-Riyami Q. Comparative study of total phenolics, flavonoids contents and evaluation of antioxidant and antimicrobial activities of different polarities fruits crude extracts of *Datura metel* L. *APJTD.* 2014;4(5):378-383. DOI: 10.1016/S2222-1808(14)60591-0.
8. Kuppusamy P, Yusoff MM, Parine NR, Govindan N. Evaluation of in-vitro antioxidant and antibacterial properties of *Commelina nudiflora* L. extracts prepared by different polar solvents. *Saudi J Biol Sci.* 2015;22:293-301. DOI: 10.1016/j.sjbs.2014.09.016.
9. Xu DP, Li Y, Meng X, Zhou T, Zhou Y, Zheng J, Zhang JJ, Li HB. Natural antioxidants in foods and medicinal plants: extraction, assessment and resources. *Int J Mol Sci.* 2017;18(1):1-32. DOI: 10.3390/ijms18010096.
10. Cechinel-Zanchett CC. Legislação e controle de qualidade de medicamentos fitoterápicos nos países do Mercosul. *Infarma.* 2016;28(3):123-139. DOI: 10.14450/2318-9312.v28.e3.a2016.pp123-139.
11. Fulanetti FB, Camargo GGR, Randazzo-Moura P. Toxic effects of the administration of *Mikania glomerata* Sprengel during the gestational period of hypertensive rats. *Open Vet J.* 2016;6(1):23-29.
12. Felipe MBMC, Carvalho FM, Félix-Silva J, Fernandes-Pedrosa MF, Scortecchi KC, Agnez-Lima SR, Batizuzzo de Medeiros SR. Evaluation of genotoxic and antioxidant activity of an *Aesculus hippocastanum* L. (Sapindaceae) phytotherapeutic agent. *Biomed Prev Nutr.* 2013;3(1):261-266. DOI: 10.1016/j.bionut.2012.10.014.
13. Küçük Kurt I, Ince S, Keleş H, Akkol EK, Avci G, Yeşilada E, Bacak E. Beneficial effects of *Aesculus hippocastanum*

- L. seed extract on the body's own antioxidant defense system on subacute administration. *J Ethnopharmacol*. 2010;129(1):18-22. DOI: 10.1016/j.jep.2010.02.017.
14. Brito MAS, Bueno AJA, Rodrigues JS, Sousa SA, Fernandes CKC. Avaliação da qualidade de cápsulas de castanha da Índia (*Aesculus hippocastanum* L.). *Rev Eletro-nica FMB*. 2014; 7(1):1-9.
 15. Santana LCLR, Brito MRM, Oliveira GLS, Citó AMGL, Alves CQ, David JP, David JM, Freitas RM. *Mikania glomerata*: Phytochemical, Pharmacological, and Neurochemical Study. *Evid-Based Compl Alt*. 2014;2014:1-11. DOI: 10.1155/2014/710410.
 16. Soares LSS, et al. Preparation of dry extract of *Mikania glomerata* Sprengel (Guaco) and determination of its coumarin levels by spectrophotometry and HPLC-UV. *Molecules*. 2012;17(9):10344-10354. DOI: 10.3390/molecules170910344.
 17. Czelusniak KE, Brocco A, Pereira DF, Freitas GLB. Farmacobotânica, fitoquímica e farmacologia do Guaco: revisão considerando *Mikania glomerata* Sprengel e *Mikania laevigata* Schulz Bip. ex Baker. *Rev. Bras. Plantas med*. 2012;14(2):400-409. DOI: 10.1590/S1516-05722012000200022.
 18. Noldin VF, Cechinel-Filho V, Delle-Monache F, Benassi JC, Christmann IL, Pedrosa RC, Yunes RA. Chemical composition and biological activities of the leaves of *Cynara scolymus* L. (artichoke) cultivated in Brazil. *Quim. Nova*. 2003;26(3): 331-334. DOI: 10.1590/S0100-40422003000300008.
 19. Plantamed. *Cynara scolymus* L. – ALCACHOFRA. 2015. Available in: http://www.plantamed.com.br/plantaserवास/especies/Cynara_scolymus.ht. [cited in 2015 aug 18]
 20. Rondanelli M, Monteferrario F, Perna S, Faliva MA, Opizzi A. Health-promoting properties of artichoke in preventing cardiovascular disease by its lipidic and glyemic-reducing action. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2013;80(1):17-26. DOI: 10.4081/monaldi.2013.87.
 21. Mattos MIS. Avaliação dos potenciais efeitos de toxicidade sub-aguda, teratogenicidade e imunotoxicidade da *Cynara scolymus* (alcachofra): estudo em ratos. 124 p. [Tese], Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de São Paulo – USP, São Paulo. 2014.
 22. El Senousy AS, Farag MA, Al-Mahdy DA, Wessjohann LA. Developmental changes in leaf phenolics composition from three artichoke cvs. (*Cynara scolymus*) as determined via UHPLC–MS and chemometrics. *Phytochemistry*. 2014;108:67-76. DOI: 10.1016/j.phytochem.2014.09.004.
 23. Aspen Pharma. Bula Alcachofra. Available in: <http://www.aspenpharma.com.br/site/arq/Alcachofra.pdf>. [cited in 2015 aug. 14].
 24. Kulza M, Adamska K, Seńczuk-Przybyłowska M, Woźniak A, Wachowiak A, Miechowicz I, Horoszkiewicz M, Nowak G, Florek E. Artichoke--herbal drug. *Przegl Lek*. 2012;69(10):1122-1126.
 25. Botsaris AS, Alves LF. *Cynara scolymus* L. (Alcachofra). *Rev Fitos*. 2007;3(3):51-63.
 26. Heidarian E, Rafieian-Kopaei M. Protective effect of artichoke (*Cynara scolymus*) leaf extract against lead toxicity in rat. *Pharm. Biol*. 2013;51(9):1104-1109. DOI: 10.3109/13880209.2013.777931.
 27. Horoszkiewicz M, Kulza M, Malinowska K, Woźniak A, Seńczuk-Przybyłowska M, Wachowiak A, Florek E. Artichoke--untapped potential of herbal medicine in the treatment of atherosclerosis and liver diseases. *Przegl Lek*. 2012;69(10):1129-1131.
 28. Ramzan I (Ed.) *Phytotherapies: Efficacy, Safety, and Regulation*. Wiley. 2015.
 29. Magielse J, Verlaet A, Breynaert A, Keenoy BM, Apers S, Pieters L, Hermans N. Investigation of the *in vivo* antioxidant activity of *Cynara scolymus* (artichoke) leaf extract in the streptozotocin-induced diabetic rat. *Mol Nutr Food Res*. 2014;58:211–215. DOI: 10.1002/mnfr.201300282.
 30. Plantamed. *Solanum dulcamara* L. – DULCAMARA. Available in: http://www.plantamed.com.br/plantaserवास/especies/Solanum_dulcamara.htm. [cited in 2016 apr. 18]
 31. Visser EJ, Zhang Q, De Gruyter F, Martens S, Huber H. Shade affects responses to drought and flooding – acclimation to multiple stresses in bittersweet (*Solanum dulcamara* L.). *Plant Biol*. 2016;18(1):112-119. DOI: 10.1111/plb.12304.
 32. Vogel H, González B, Razmilic I. Boldo (*Peumus boldus*) cultivated under different light conditions, soil humidity and plantation density. *Ind Crops Prod*. 2011;34(2):1310-1312. DOI: 10.1016/j.indcrop.2010.10.039.
 33. Falé PL, Amaral F, Amorim Madeira PJ, Sousa Silva M, Florêncio MH, Frazão FN, Serralheiro ML. Acetylcholinesterase inhibition, antioxidant activity and toxicity of *Peumus boldus* water extracts on HeLa and CACO-2 cell lines. *Food Chem Toxicol*. 2012;50(8):2656-2662. DOI: 10.1016/j.fct.2012.04.049.
 34. Klimaczewski CV, Saraiva RA, Roos DH, Boligon A, Athayde ML, Kamdem JP, Barbosa NV, Rocha, JBT. Antioxidant activity of *Peumus boldus* extract and alkaloid boldine against damage induced by Fe(II)-citrate in rat liver mitochondria *in vitro*. *Ind Crops Prod*. 2014;54:240-247. DOI: 10.1016/j.indcrop.2013.11.051
 35. Asadi-Samani M, Bahmani M, Rafieian-Kopaei M. The chemical composition, botanical characteristic and biological activities of *Borago officinalis*: a review. *APJTD* 2014;7(1):22-28. DOI: 10.1016/S1995-7645(14)60199-1.
 36. Farhadi R, Balashahri, MS, Tilebeni HG, Sadeghi M. Pharmacology of borage (*Borago officinalis* L.) medicinal plant. *Int J Agron Plant Prod*. 2012;3(2):73-77.

37. Ghahremanitamadon F, Shahidi S, Zargooshnia S, Nikkhah A, Ranjbar A, Asl SS. Protective effects of *Borago officinalis* extract on amyloid β -peptide(25-35)-induced memory impairment in male rats: a behavioral study. *BioMed Res Int*. 2014;1-8. DOI: 10.1155/2014/798535
38. Miroddi M, Navarra M, Calapai F, Mancari F, Giofrè SV, Gangemi S, Calapai G. Review of clinical pharmacology of *Aloe vera* L. in the treatment of psoriasis. *Phytother Res*. 2015; 29(5):648-655. DOI: 10.1002/ptr.5316.
39. Guo X, Mei N. *Aloe vera* - A review of toxicity and adverse clinical effects. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. 2016;34(2):77-96. DOI: 10.1080/10590501.2016.1166826.
40. Sudarshan R, Annigeri RG, Vilayabala GS. *Aloe vera* in the treatment for oral submucous fibrosis – a preliminary study. *J Oral Pathol Med*. 2012;41(10):755-761. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2012.01168.x.
41. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Informe Técnico nº. 47, de 16 de novembro de 2011. Available in: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/c66ea5804924c8f49d829f14d16287af/Informe_Tecnico_n_47_de_16_de_novembro_de_2011.pdf?MO-D=AJPRES. [cited in 2016 may 01]
42. Cazarin CB, et al. *Passiflora edulis* peel intake and ulcerative colitis: approaches for prevention and treatment. *Exp Biol Med*. 2014;239(5):542-551. DOI: 10.1177/1535370214525306.
43. Otify A, George C, Elsayed A, Farag MA. Mechanistic evidence of *Passiflora edulis* (Passifloraceae) anxiolytic activity in relation to its metabolite fingerprint as revealed via LC-MS and chemometrics. *Food Funct*. 2015;6(12):3807-3817. DOI: 10.1039/c5fo00875a.
44. Devaki K, Beulah U, Akila G, Gopalakrishnan VK. Effect of aqueous extract of *Passiflora edulis* on biochemical and hematological parameters of *Wistar* Albino rats. *Toxicol Int*. 2012;19(1):63-67. DOI: 10.4103/0971-6580.94508.
45. Silva JK et al. Antioxidant activity of aqueous extract of passion fruit (*Passiflora edulis*) leaves: *In vitro* and *in vivo* study. *Food Res Int*. 2013;53(2):882-890. DOI: 10.1016/j.foodres.2012.12.043
46. Anuradha R. The antiinflammatory and antiarthritic properties of ethanol extract of *Hedera helix*. *Indian J. Pharm. Sci*. 2013;75(1):99-102. DOI: 10.4103/0250-474X.113537.
47. Uddin G, Rauf A, Qaisar M, Rehman TJ, Latif A, Ali M. Preliminary phytochemical screening and antimicrobial activity of *Hedera helix* L. *MEJSR*. 2011;8(1):198-202.
48. Mendel M, Chłopecka M, Dziekan N, Wiechetek M. The effect of the whole extract of common ivy (*Hedera helix*) leaves and selected active substances on the motoric activity of rat isolated stomach strips. *J Ethnopharmacol*. 2011;134(3):796-802. DOI: 10.1016/j.jep.2011.01.036.
49. Gromek K, Drumond N, Simas P. Pharmacovigilance of herbal medicines. *Int J Risk Saf Med*. 2015;27(2):55-65. DOI: 10.3233/JRS-150643.
50. Turolla MSR, Nascimento ES. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. *Rev. Bras. Ciênc. Farm*. 2006;42(2):289-306. DOI: 10.1590/S1516-93322006000200015.
51. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução nº 140 de 29/05/2003. Available in: http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucao_sanitaria/140.pdf. [cited in 2017 fev. 16]
52. SINITOX. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. Dados Nacionais. Available in: <http://sinitox.icict.fiocruz.br/dados-nacionais>. [cited in 2017 July 24]
53. Herrera S, Bruquera M. Hepatotoxicity induced by herbs and medicines used to induce weight loss. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31(7):447-453.
54. Fitoterapia. Plantas Tóxicas. Available in: http://www.fitoterapia.com.br/portal/index.php?option=com_content&task=view&id=68. [cited in 2015 oct 28]
55. Souza FS, Maciel CCS. Produtos fitoterápicos e a necessidade de um controle de qualidade microbiológico. *Rev. Eletrônica de Ciências*. 2010;3(2):22-30.
56. Braga FC, Valadares YM, Costa MA, Lombardi JÁ, Oliveira AB. Estudo fitoquímico de *Erythraea centaurium*, *Jacaranda caroba*, *Remijia ferruginea* e *Solanum paniculatum* visando identificar marcadores químicos para o fitoterápico Ierobina®. *Rev Bras Farmacog*. 2003;13(2):28-31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-695X2003000400010>.
57. Gobbo-Neto L, Lopes NP. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. *Quím. Nova*. 2007;30(2):374-381.
58. Gouvea DR, Pavarini DP, Carollo CA, Lopes NP. Variações do metabolismo secundário vegetal: exemplos com plantas nativas do Brasil. In: Yunes RA, Cechinel-Filho V. *Química de Produtos Naturais: novos fármacos e a moderna farmacognosia*. 6 ed. Itajaí: Editora Univali. 2016, p. 399-420.
59. Newmaster SG. DNA barcoding detects contamination and substitution in North American herbal products. *BMC Medicine*. 2013;11(1). DOI: 10.1186/1741-7015-11-222.
60. Kunle OF, Egarevba HO, Ahmadu PO. Standardization of herbal medicines - A review. *IJBC*. 2012;4(3):101-112. DOI: 10.5897/IJBC11.163.
61. Pereira SSTC. Medicamentos fitoterápicos e drogas vegetais industrializados e oficializados pelo Ministério da Saúde no Brasil: regulamentação sanitária, abrangência e qualidade dos estudos pré-clínicos e clínicos. 344 p. Tese, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. 2013.

62. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Posicionamentos da Câmara Técnica da Fitoterápicos (CATEF) quanto ao registro de Medicamentos Fitoterápicos 2007. Available in: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/catef/posicionamento_registro_fitoterapicos.pdf. [cited in 2016 may 01]
63. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Instrução Normativa nº 02 de 13 de maio de 2014. Available in: http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/int0002_13_05_2014.pdf. [cited in 2016 apr. 24]a
64. Jiang N, Xin W, Wang T, Zhang L, Fan H, Du Y, Li C, Fu F. Protective effect of aescin from the seeds of *Aesculus hippocastanum* on liver injury induced by endotoxin in mice. *Phytomedicine*. 2011;18(14):1276-1286. DOI: 10.1016/j.phymed.2011.06.011.
65. Avci G, Küçükkurt I, Kúpeli AE, Yesilada E. Effects of escin mixture from the seeds of *Aesculus hippocastanum* on obesity in mice fed a high fat diet. *Pharm. Biol.* 2010;48(3):247-252. DOI: 10.3109/13880200903085466.
66. Xin W, Zhang L, Sun F, Jiang N, Fan H, Wang T, Li Z, He J, Fu F. Escin exerts synergistic anti-inflammatory effects with low doses of glucocorticoids *in vivo* and *in vitro*. *Phytomedicine*. 2011;18(4):272-277. DOI: 10.1016/j.phymed.2010.08.013.
67. Kimura H, Ogawa S, Sugiyama A, Jisaka M, Takeuchi T, Yokota K. Anti-obesity effects of highly polymeric proanthocyanidins from seed shells of Japanese horse chestnut (*Aesculus turbinata* Blume). *IFRJ*. 2011;44(1):121-126. DOI: 10.1016/j.foodres.2010.10.052.
68. Mourão VB, Guraldi GM, Neves LMG, Gaspi RAF, Alves AA, Esquisatto MAM, Mazzi MV, Mendonça FAS, Santos GMT. Anti-hemorrhagic effect of hydro-alcoholic extract of the leaves of *Mikania glomerata* in lesions induced by *Bothrops jararaca* venom in rats. *Acta Cirur Bras*. 2014;29(1):30-37. DOI: 10.1590/S0102-86502014000100005.
69. Barbosa LC, Dias de Moraes M, Paula CA, Silva Ferreira MC, Jordão AA, Andrade e Silva ML, Kanupp Bastos J, Silva-Filho AA, Oliveira Cecchi A. *Mikania glomerata* Sprengel (Asteraceae) influences the mutagenicity induced by doxorubicin without altering liver lipid peroxidation or antioxidant levels. *J Toxicol Environ Health*. 2012; 75(16-17):1102-1107. DOI: 10.1080/15287394.2012.697842.
70. Floriano RS, Nogueira RM, Sakate M, Laposy CB, Motta YP, Sangiorgio F, David HC, Nabas JM. Effect of *Mikania glomerata* (Asteraceae) leaf extract combined with anti-venom serum on experimental *Crotalus durissus* (Squamata: Viperidae) envenomation in rats. *Rev Biol Trop*. 2009;57(4):929-937.
71. Freitas TP, Silveira PC, Rocha LG, Rezin GT, Rocha J, Citadini-Zanette V, Romão PT, Dal-Pizzol F, Pinho RA, Andrade VM, Streck EL. Effects of *Mikania glomerata* Spreng. And *Mikania laevigata* Schultz Bip. ex Baker (Asteraceae) extracts on pulmonary inflammation and oxidative stress caused by acute coal dust exposure. *J Med Food*. 2008;11(4):761-766. DOI: 10.1089/jmf.2008.0051.
72. Costa RJ, Diniz A, Mantovani MS, Jordão BQ. In vitro study of mutagenic potential of *Bidens pilosa* Linne and *Mikania glomerata* Sprengel using the comet and micronucleus assays. *J Ethnopharmacol*. 2008;118:86-93. DOI: 10.1016/j.jep.2008.03.014.
73. Colak E, Ustuner MC, Tekin N, Colak E, Burukoglu D, Degirmenci I, Gunes HV. The hepatocurative effects of *Cynara scolymus* L. leaf extract on carbon tetrachloride-induced oxidative stress and hepatic injury in rats. *Springerplus*. 2016; 5(216). DOI: 10.1186/s40064-016-1894-1.
74. Mustafa HN, Awdan SAE, Hegazy GA, Jaleel GAA. Prophylactic role of coenzyme Q10 and *Cynara scolymus* L on doxorubicin-induced toxicity in rats: biochemical and immunohistochemical study. *Indian J Pharmacol*. 2015;47(6):649-656. DOI: 10.4103/0253-7613.169588.
75. Mileo AM, Di Venere D, Abbruzzese C, Miccadei S. Long term exposure to polyphenols of artichoke (*Cynara scolymus* L.) exerts induction of senescence driven growth arrest in the mda-mb231 human breast cancer cell line. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:1-12. DOI: 10.1155/2015/363827.
76. Pulito C, et al. *Cynara scolymus* affects malignant pleural mesothelioma by promoting apoptosis and restraining invasion. *Oncotarget*. 2015;6(20):8134–18150. DOI: 10.18632/oncotarget.4017.
77. El-Morsy EME, Kamel R. Protective effect of artichoke leaf extract against paracetamol-induced hepatotoxicity in rats. *Pharm Biol*. 2015; 53(2):167-173. DOI: 10.3109/13880209.2014.913066.
78. Sharma A. Antibacterial activity of ethanolic extracts of some arid zone plants. *IJPR*. 2011;3(1):283-286.
79. Rajashekhar U, Vrushabendra BMS, Jayaveera K. Hepatoprotective activity of hydro-alcoholic extract of whole plant of *Solanum dulcamara* L. and *Nephrolepis cordifolia* (L) C. presl against paracetamol induce hepatotoxicity in albino rats. *AJPCR*. 2015;8(2):364-370.
80. Mutlu E, Yildirim AB, Turker AU. *In vitro* micropropagation, antibacterial and antitumor activity of bittersweet (*Solanum dulcamara* L.). *N Biotechnol*. 2012;9(23-26):174-175. DOI: 10.1016/j.nbt.2012.08.486.
81. Santos CZ, Bobek VB, Pietruchinsk E. Avaliação da atividade antifúngica do óleo essencial de *Peumus boldus* (Monimiaceae) frente à levedura da espécie *Candida albicans*. *Visão Acadêmica*. 2014;15(2):1518-8361.
82. Mondal J, Bishayee K, Panigrahi AK, Khuda-Bukhsh AR. Low doses of ethanolic extract of Boldo (*Peumus boldus*) can ameliorate toxicity generated by cisplatin in normal liver cells of mice *in vivo* and in WRL-68 cells *in vitro*, but not in cancer cells *in vivo* or *in vitro*. *J Integr Med*. 2014;12(5):425-438. DOI: 10.1016/S2095-4964(14)60045-5.

83. Pastene E, Parada V, Avello M, Ruiz A, García A. Catechin-based procyanidins from *Peumus boldus* Mol. aqueous extract inhibit *Helicobacter pylori* urease and adherence to adenocarcinoma gastric cells. *Phytother Res.* 2014;28(11):1637-1645. DOI: 10.1002/ptr.5176.
84. Shahraki MR, Ahmadimoghadm M, Shahraki AR. The antinociceptive effects of hydroalcoholic extract of *Borago Officinalis* flower in male rats using formalin test. *Basic Clin Neurosci.* 2015; 6(4):285-290.
85. Zargooshnia S, Shahidi S, Ghahremanitamadon F, Nikkhah A, Mehdizadeh M, Soleimani Asl S. A. The protective effect of *Borago officinalis* extract on amyloid β (25-35)-induced long term potentiation disruption in the dentate gyrus of male rats. *Metab Brain Dis.* 2015;30(1):151-156. DOI: 10.1007/s11011-014-9594-4.
86. Arm JP et al. Impact of botanical oils on polyunsaturated fatty acid metabolism and leukotriene generation in mild asthmatics. *Lipids Health Dis.* 2013;2(12):141, 2013. DOI: 10.1186/1476-511X-12-141.
87. Tso P, Caldwell J, Lee D, Boivin GP, DeMichele SJ. Comparison of growth, serum biochemistries and *n-6* fatty acid metabolism in rats fed diets supplemented with high-gamma-linolenic acid safflower oil or borage oil for 90 days. *Food Chem Toxicol.* 2012;50(6):1911-1919. DOI: 10.1016/j.fct.2012.01.001.
88. Wauquier F, et al. Borage and fish oils lifelong supplementation decreases inflammation and improves bone health in a murine model of senile osteoporosis. *Bone.* 2012;50(2):553-561. DOI: 10.1016/j.bone.2011.05.030.
89. Baradaran A, Nasri H, Nematbakhsh M, Rafieian-Kopaei M. Antioxidant activity and preventive effect of aqueous leaf extract of *Aloe vera* on gentamicin-induced nephrotoxicity in male *Wistar* rats. *Clin Ther.* 2014;165(1):7-11. DOI: 10.7471/CT.2014.1653.
90. Huseini HF, Kianbakht S, Hajiaghvae R, Dabaghian FH. Anti-hyperglycemic and anti-hypercholesterolemic effects of *Aloe vera* leaf gel in hyperlipidemic type 2 diabetic patients: a randomized double-blind placebo controlled clinical trial. *Planta Medica.* 2012;78(4):311-316. DOI: 10.1055/s-0031-1280474.
91. Dinesh D, Murugan K, Madhiyazhagan P, Panneerselvam C, Kumar PM, Nicoletti M, Jiang W, Benelli G, Chandramohan B, Suresh U. Mosquitocidal and antibacterial activity of green-synthesized silver nanoparticles from *Aloe vera* extracts: towards an effective tool against the malaria vector *Anopheles stephensi* I. *Parasitol Res.* 2015;114(4):1519-1529. DOI: 10.1007/s00436-015-4336-z.
92. Vijayalakshmi D, Dhandapani R, Jayaveni S, Jithendra PS, Rose C, Mandal AB. *In vitro* antiinflammatory activity of *Aloe vera* by down regulation of MMP-9 in peripheral blood mononuclear cells. *J Ethnopharmacol.* 2012;141(1):542-546. DOI: 10.1016/j.jep.2012.02.040.
93. Rezazadeh F, Moshaverinia M, Motamedifar M, Alyaseri M. Assessment of anti HSV-1 activity of *Aloe vera* gel extract: an *in vitro* study. *J Dent. (Shiraz).* 2016;17(1):49-54.
94. Werawatganon D, Rakananurak N, Sallapant S, Pruksapanich P, Somanawat K, Klaikeaw N, Rerknimitr R. *Aloe vera* attenuated gastric injury on indomethacin-induced gastropathy in rats. *World J Gastroenterol.* 2014;20(48):18330-18337. DOI: 10.3748/wjg.v20.i48.18330.
95. Guven M, Gölge UH, Aslan E, Sehitoglu MH, Aras AB, Akman T, Cosar M. The effect of aloe vera on ischemia—Reperfusion injury of sciatic nerve in rats. *Biomed Pharmacother.* 2016;79:201-207. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.02.023.
96. Sahebamee M, Mansourian A, Hajimirzomohammad M, Zadeh MT, Bekhradi R, Kazemian A, Manifar S, Ashnagar S, Doroudgar K. Comparative efficacy of *Aloe vera* and benzydamine mouthwashes on radiation-induced oral mucositis: a triple-blind, randomised, controlled clinical trial. *Oral Health Prev Dent.* 2015;13(4):309-315. DOI: 10.3290/j.ohpd.a33091.
97. Klein N, Gazola AC, Lima TC, Schenkel E, Nieber K, Butterweck V. Assessment of sedative effects of *Passiflora edulis* f. *flavicarpa* and *Passiflora alata* extracts in mice, measured by telemetry. *Phytother Res.* 2014;28(5):706-713. DOI: 10.1002/ptr.5043.
98. Dzatam JK, Touani FK, Kuete V. Antibacterial and antibiotic-modifying activities of three food plants (*Xanthosoma mafaffa* Lam., *Moringa oleifera* (L.) Schott and *Passiflora edulis* Sims) against multidrug-resistant (MDR) Gram-negative bacteria. *BMC Complement Altern Med.* 2016;16(1). DOI: 10.1186/s12906-016-0990-7.
99. Kandandapani S, Balaraman AK, Ahamed HN. Extracts of passion fruit peel and seed of *Passiflora edulis* (Passifloraceae) attenuate oxidative stress in diabetic rats. *Chin J Nat Med.* 2015;13(9):680-686. DOI: 10.1016/S1875-5364(15)30066-2.
100. Corrêa EM, et al. The intake of fiber mesocarp passion-fruit (*Passiflora edulis*) lowers levels of triglyceride and cholesterol decreasing principally insulin and leptin. *J Aging Res Clin Pract.* 2014;3(1):31-35.
101. Hocaoglu AB, Karaman O, Erge DO, Erbil G, Yilmaz O, Kivcak B, Bagriyanik HA, Uzuner N. Effect of *Hedera helix* on lung histopathology in chronic asthma. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2012;12(4):316-323. DOI: 011.04/ijaai.316323.
102. Liu BX, et al. Hederagenin from the leaves of ivy (*Hedera helix* L.) induces apoptosis in human LoVo colon cells through the mitochondrial pathway. *BMC Complement and Altern Med.* 2014;14(412):1-10. DOI: 10.1186/1472-6882-14-412.
103. Song J, et al. Antiviral activity of hederasaponin B from *Hedera helix* against enterovirus 71 subgenotypes C3 and C4a. *Biomol Ther (Seoul).* 2014;22(1):41-46. DOI: 10.4062/biomolther.2013.108.
104. Hooshyar H, Talari S, Fevzi F. Therapeutic effect of *Hedera helix* alcoholic extract against cutaneous leishmaniasis caused by leishmania major in Balb/c mice. *Jundishapur J Microb.* 2014;7(4). DOI: 10.5812/jjm.9432.