

Universidade Federal do Maranhão
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
Mestrado

**FARMACOVIGILÂNCIA EM FITOTERAPIA: plantas
empregadas para fins medicinais por usuários de serviços de
hepatologia e nefrologia no município de São Luís, Maranhão,
Brasil**

ORLENE NASCIMENTO DA SILVA

São Luís
2019

ORLENE NASCIMENTO DA SILVA

**FARMACOVIGILÂNCIA EM FITOTERAPIA: plantas
empregadas para fins medicinais por usuários de serviços de
hepatologia e nefrologia no município de São Luís, Maranhão,
Brasil**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão, para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^a Dr^a Flavia Maria Mendonça do Amaral

São Luís

2019

NASCIMENTO DA SILVA, ORLENE.

FARMACOVIGILÂNCIA EM FITOTERAPIA : plantas empregadas para fins medicinais por usuários de serviços de hepatologia e nefrologia no município de São Luís, Maranhão, Brasil / ORLENE NASCIMENTO DA SILVA. - 2019. 108 p.

Orientador(a): FLAVIA MARIA MENDONÇA DO AMARAL.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde/ccbs, Universidade Federal do Maranhão, SÃO LUÍS, 2019.

1. ETNODIRIGIDO. 2. ETNOFARMACOLOGIA. 3. PLANTAS TÓXICAS. 4. TOXICIDADE. I. MARIA MENDONÇA DO AMARAL, FLAVIA. II. Título.

ORLENE NASCIMENTO DA SILVA

**FARMACOVIGILÂNCIA EM FITOTERAPIA: plantas
empregadas para fins medicinais por usuários de serviços de
hepatologia e nefrologia no município de São Luís, Maranhão,
Brasil**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão, para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^a Dr^a Flavia Maria Mendonça do Amaral

Aprovado em: _____ / _____ / _____

BANCA EXAMINADORA

Prof^a Dr^a Flavia Maria Mendonça do Amaral (Orientadora)
Universidade Federal do Maranhão

Prof^a Dr^a Denise Fernandes Coutinho
Universidade Federal do Maranhão

Prof^a Dr^a Maria do Socorro de Sousa Cartágenes
Universidade Federal do Maranhão

Prof^a Dr^a Ludmilla Santos Silva de Mesquita
Faculdade Pitágoras

“Não há nada que não se consiga com a força de vontade, a bondade e, principalmente, com amor”.

Cícero

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me dado a oportunidade de vivenciar este momento único com saúde e força de vontade para continuar sempre seguindo em frente.

À minha orientadora, Professora Doutora Flavia Maria Mendonça do Amaral, pela confiança e apoio necessário para o início do meu amadurecimento científico, que acima de orientadora, é uma grande amiga. Sempre otimista, dedicada, compreensiva e incentivadora, agradeço pelo exemplo de profissionalismo. Espero que nossa parceria científica continue nos rendendo bons frutos.

Aos laboratórios de Fitoterapia, Homeopatia e Fitofarmácios, Farmacognosia I, Farmacognosia II pela disponibilização do espaço para a realização deste trabalho e por toda a colaboração na pesquisa.

Ao Herbário Ático Seabra/Universidade Federal do Maranhão pela disponibilidade de estrutura e ajuda no desenvolvimento deste trabalho.

Aos meu Pais, Socorro e Osmar, que não só neste momento, mas em toda a minha vida estiveram comigo, ao meu lado, fornecendo apoio, compreensão e estímulo em todos os momentos.

Ao meu irmão e irmãs, pela amizade, companheirismo e cumplicidade que nos une, por sempre estarem na torcida por mim.

Aos meus familiares por se fazerem presente em cada capítulo da minha vida.

Ao Tálison, que sempre incentivou, sempre apoiou, sempre me cobrou para que eu continuasse e concluísse mais esta etapa importante na minha vida. Em cada página desse trabalho tem um pedaço de você.

A minha eterna companheira e amiga, Jéssyca Wan Lume, obrigado pela amizade, confiança e companheirismo. Por sempre se dispor a me ajudar, deixando sua marca em cada página desse trabalho.

Ao programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão, pela oportunidade da realização do mestrado. Em especial ao Professor Doutor Marcus Paes e Professora Doutora Flavia Raquel Fernandes do Nascimento pela compreensão e apoio nos momentos de dificuldade e preocupação.

A todos aqueles que contribuíram de forma direta ou indireta com o desenvolvimento deste trabalho.

SUMÁRIO

| | | |
|------------|--|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO..... | 1 |
| 2 | REFERENCIAL TEÓRICO..... | 4 |
| 2.1 | Ascensão atual do uso de espécies vegetais na terapêutica..... | 4 |
| 2.2 | Problemas associados ao uso de plantas..... | 7 |
| 2.3 | Toxicidade de espécies vegetais..... | 10 |
| 2.3.1 | Classificação quanto às reações intrínsecas e extrínsecas associados ao uso de plantas medicinais..... | 12 |
| 2.3.1.1 | <i>Intrínsecos.....</i> | 12 |
| 2.3.1.2 | <i>Extrínsecos.....</i> | 14 |
| 2.3.2 | Efeitos tóxicos..... | 15 |
| 2.4 | Farmacovigilância em Fitoterapia..... | 20 |
| 3 | OBJETIVOS..... | 24 |
| 3.1 | Objetivo geral..... | 24 |
| 3.2 | Objetivos específicos..... | 24 |
| 4 | MATERIAL E MÉTODOS..... | 25 |
| 4.1 | Tipo de estudo..... | 25 |
| 4.2 | Estudo etnofarmacológico..... | 25 |
| 4.2.1 | Área de estudo..... | 25 |
| 4.2.2 | Amostra populacional..... | 25 |
| 4.2.3 | Coleta e análise dos dados etnofarmacológicos..... | 26 |
| 4.2.4 | Coleta e identificação botânica..... | 27 |
| 4.2.5 | Levantamento bibliográfico..... | 28 |
| 4.4 | Análises estatísticas..... | 28 |
| 5 | RESULTADOS..... | 29 |
| 5.1 | Características socioeconômicas dos usuários que frequentam o serviço de hepatologia e nefrologia de São Luís, Maranhão, Brasil..... | 29 |
| 5.2 | Uso terapêutico e importância das espécies vegetais citadas pelos usuários selecionados do serviço público de hepatologia e nefrologia de São Luís, Maranhão, Brasil..... | 32 |
| 6 | DISCUSSÃO..... | 52 |
| 7 | CONCLUSÕES..... | 67 |
| 8 | CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 68 |
| | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 69 |
| | APÊNDICES..... | 90 |
| | ANEXO..... | 96 |

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|----------|---|
| ANOVA | <i>Analysis of Variance</i> (Análise de Variância) |
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| CUP | Concordância de uso principal |
| CNMM | Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos |
| EA | Evento Adverso |
| ICUE | Número total de informantes que citaram qualquer uso para a espécie |
| ICUP | Número de informantes que citaram o uso principal da espécie |
| IES/ESP | Instituições de ensino superior/escolas de Saúde Pública |
| NI | Não informado |
| NOTIVISA | Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| PMNPC | Política Nacional de Medicina Natural e Práticas Complementares |
| PNPIC | Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares |
| PNPMF | Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos |
| QT | Queixa técnica |
| RDC | Resolução da Diretoria Colegiada |
| RENISUS | Relação Nacional de Plantas de Interesse ao Sistema Único de Saúde |
| ROP | Prioridade de ordenamento |
| RP | Popularidade Relativa |
| SD | Desvio padrão |
| SEM | Erro padrão |
| SEMUS | Secretaria Municipal de Saúde |
| SINITOX | Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas |
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| TCLE | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido |
| UFMA | Universidade Federal do Maranhão |
| VDU | Valor de diversidade de uso |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|-----------------|---|----|
| Tabela 1 | Dados socioeconômicos (gênero, idade, escolaridade e renda) dos usuários dos serviços públicos de hepatologia e nefrologia de São Luís, Maranhão, Brasil, sobre uso terapêutico de plantas..... | 31 |
| Tabela 2 | Uso terapêutico de espécies vegetais citadas pelos usuários selecionados dos serviços público de hepatologia de São Luís, Maranhão, Brasil, classificados quanto às categorias de doenças adaptadas a partir da Classificação Estatística de Doenças e Problemas relacionados à Saúde, proposta pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2016)..... | 33 |
| Tabela 3 | Uso terapêutico de espécies vegetais citadas pelos usuários selecionados dos serviços público de nefrologia de São Luís, Maranhão, Brasil, classificados quanto às categorias de doenças adaptadas a partir da Classificação Estatística de Doenças e Problemas relacionados à Saúde, proposta pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2016)..... | 34 |
| Tabela 4 | Relação das espécies vegetais empregadas terapeuticamente pelos usuários selecionados nos serviços de saúde públicos de hepatologia (n=63) e nefrologia (n=87) de São Luís, Maranhão, Brasil, distribuídas por nome botânico, família, nome vernacular regional, parte usada, número de citações, uso principal, Frequência Relativa de Citação (FRC), Valor de Importância (IVs), Índice de Concordância de uso Principal (CUP), Popularidade Relativa (RP) e Prioridade de ordenamento (ROP)..... | 41 |

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|-----------------|--|----|
| Figura 1 | Fontes de informação sobre o uso de plantas para fins medicinais em entrevistados selecionados dos serviços de saúde públicos de hepatologia (n=63) e nefrologia (n=87) de São Luís, Maranhão, Brasil..... | 36 |
| Figura 2 | Local de aquisição de espécies vegetais para fins medicinais em entrevistados selecionados dos serviços de saúde públicos de hepatologia (n=63) e nefrologia (n=87) de São Luís, Maranhão, Brasil..... | 36 |
| Figura 3 | Distribuição dos entrevistados selecionados nos serviços de saúde públicos de hepatologia (n=63) e nefrologia (n=87) de São Luís, Maranhão, Brasil, quanto ao modo de preparações obtidas a partir de espécies vegetais empregadas para uso medicinal..... | 37 |
| Figura 4 | Distribuição dos entrevistados selecionados dos serviços de saúde de hepatologia (n=63) e nefrologia (n=87) de São Luís, Maranhão, Brasil, quanto ao local utilizado para o armazenamento de preparações obtidas a partir de espécies vegetais empregadas para uso medicinal..... | 37 |
| Figura 5 | Distribuição dos entrevistados selecionados dos serviços de saúde públicos de hepatologia (n=63) e nefrologia (n=87) de São Luís, Maranhão, Brasil, quanto ao utensílio utilizado para o armazenamento de preparações obtidas a partir de espécies vegetais empregadas para uso medicinal..... | 38 |
| Figura 6 | Distribuição dos entrevistados selecionados dos serviços de saúde públicos de hepatologia (n=63) e nefrologia (n=87) de São Luís, Maranhão, Brasil, quanto ao tempo de guarda da preparação obtida a partir do material vegetal empregado na terapêutica..... | 38 |
| Figura 7 | Frequência de administração de espécies vegetais para uso com fins medicinais citados pelos entrevistados selecionados dos serviços de saúde públicos de hepatologia (n=63) e nefrologia (n=87) de São Luís, Maranhão, Brasil..... | 39 |
| Figura 8 | Distribuição dos entrevistados selecionados nos serviços de saúde públicos de hepatologia (n=63) e nefrologia (n=87) de São Luís, Maranhão, Brasil, quanto ao reconhecimento de toxicidade, perigos e/ou risco pelo uso das espécies vegetais referidas para fins terapêuticos..... | 39 |

RESUMO

O uso de espécies vegetais para fins terapêuticos sem estudos de validação, pode contribuir ao risco de reações tóxicas, com ênfase às lesões hepáticas e renais, devido aos processos fisiológicos de metabolização e excreção de substâncias. Nesse sentido, devido à dificuldade de identificar eventos adversos ao uso de plantas para fins medicinais, tanto pelo usuário como pelo profissional de saúde, os estudos etnofarmacológicos têm fornecido importantes subsídios, possibilitando a avaliação dos recursos terapêuticos empregados pela população. Assim, esse trabalho objetiva realizar um estudo etnofarmacológico para a identificação de espécies vegetais empregadas por usuários do serviço público de nefrologia e hepatologia no município de São Luís, Maranhão, Brasil; visando contribuir efetivamente no uso racional de plantas para fins medicinais e nas ações de Farmacovigilância. Foram entrevistados 84 indivíduos para o serviço de hepatologia e 145 indivíduos para o serviço de nefrologia em atendimento em estabelecimentos de saúde pública da Atenção Básica à Saúde, sendo constatada prevalência de 75% e 60% no uso de plantas para fins medicinais, respectivamente. Em relação a fonte de informação sobre o uso de plantas para fins medicinais pelos usuários selecionados nos serviços de hepatologia e nefrologia, predominou a informação obtida de familiares (79,76% e 73,10%), quanto ao local de aquisição predominaram quintal/horta caseira (50% e 50,56%), utilizando decocção (30,25% e 57,15%) como principal forma de preparação, com nível de satisfação com as preparações obtidas de plantas predominantemente bom (62,13% e 63,34%) ou ótimo (37,87% e 35,55%), respectivamente. Com relação à frequência de uso das preparações, os usuários do serviço de hepatologia fazem uso 01 (uma) vez ao dia, enquanto que os entrevistados dos serviços de nefrologia utilizam com frequência superior a 03 (três) vezes ao dia, ambos referindo utilizar a preparação enquanto durar os sintomas. As categorias terapêuticas com frequência de uso citadas pelos entrevistados do serviço de hepatologia foram evidenciadas predominância de indicação de espécies vegetais para tratar doenças do aparelho digestivo, seguida por doenças do sistema nervoso e doenças do aparelho geniturinário. Nos usuários dos serviços de nefrologia predominaram plantas para doenças do aparelho digestivo, seguida por doenças do sistema nervoso e doenças classificadas como sinais, sintomas e achados clínicos e laboratoriais anormais, não classificados em outra parte; tendo como as espécies vegetais mais citadas: *Lippia alba* (Mill) N. E. Brown (erva cidreira), indicada para calmante e *Rhamnus purshiana* DC. (cáscara sagrada) para constipação, já pelos usuários do serviço de nefrologia foram: *Lippia alba* (Mill) N. E. Brown. (erva cidreira), indicada também para calmante e *Plectranthus barbatus* Andrews (boldo) para tratamento de cólica. A maioria dos entrevistados não reconhece perigos na sua utilização nessa prática popular. No entanto, os usuários referem o uso de algumas plantas para outros fins terapêuticos, embora com propriedades hepatotóxicas e nefrotóxicas bem descritas na literatura, podendo levar à piora no estado de saúde da queixa principal que os condicionam a buscar tais serviços. Sendo assim, a constatação do amplo uso para fins terapêutico de espécies vegetais requer atuação efetiva dos órgãos de fiscalização, com compromisso de atuação efetiva na Farmacovigilância em Fitoterapia, com ênfase nas ações educativas alertando a população dos riscos e perigos associados ao uso empírico.

Palavras-chave: etnodirigido; etnofarmacologia; plantas tóxicas; toxicidade.

ABSTRACT

The use of plant species for therapeutic purposes without validation studies may contribute to the risk of toxic reactions, with emphasis on hepatic and renal damage, due to the physiological processes of metabolism and excretion of substances. In this sense, due to the difficulty of identifying adverse events to the use of plants for medical purposes, both by the user and by the health professional, the ethnopharmacological studies have provided important subsidies, enabling the evaluation of the therapeutic resources employed by the population. Thus, this study aims to perform an ethnopharmacological study for the identification of plant species used by users of the public service of nephrology and hepatology in the city of São Luís, Maranhão, Brazil; aiming to effectively contribute in the rational use of plants for medicinal purposes and Pharmacovigilance actions. We interviewed 84 individuals for the hepatology service and 145 individuals for the nephrology service in public health care centers of Primary Health Care, with a prevalence of 75% and 60% of the use of plants for medical purposes by users of hepatology and nephrology services, respectively. In relation to the source of information about the use of plants for medicinal purposes by the selected users in the services of hepatology and nephrology, information obtained from family members predominated (79,76% and 73,10%), as regards the place of purchase the quintal / home garden (50% and 50,56%) predominated, using decoction (30,25% and 57,15%) as the main form of preparation, with satisfaction level with the preparations obtained from plants predominantly good (62,13% and 63,34%) or excellent (37,87% and 35,55%), respectively. Regarding the frequency of use of the preparations, the users of the hepatology service use one (01) time a day, while those the interviewees by the nephrology services use more than 3 times a day, both referring to using the preparation for the duration of the symptoms. The most frequently used therapeutic categories cited by the respondents of the hepatology service were evidenced predominance of indication of plant species to treat diseases of the digestive system, followed by diseases of the nervous system and diseases of the genitourinary system. In the users of nephrology services, plants for diseases of the digestive system, followed by diseases of the nervous system and symptoms, signs and abnormal clinical and laboratory findings, not elsewhere classified; having as the most cited plant species: *Lippia alba* (Mill) N. E. Brown. (erva cidreira), indicated for soothing and *Rhamnus purshiana* DC. (cáscara sagrada) for constipation, already by the users of the nephrology service were: *Lippia alba* (Mill) N. E. Brown. (erva cidreira), indicated for soothing and *Plectranthus barbatus* Andrews (boldo) for colic treatment. Most respondents do not recognize dangers in their use popular practice. However, users refer to the use of some plants for other therapeutic purposes, although with hepatotoxic and nephrotoxic properties well described in the literature, and may lead to worsening in the health of the main complaint that condition them to seek such services. Therefore, the confirmation of the extensive use for therapeutic purposes of plant species requires effective action of the inspection bodies, with a commitment of effective action in Pharmacovigilance in Phytotherapy, with emphasis on educational actions alerting the population to the risks and dangers associated with empirical use.

Key-words: ethnodirigid; ethnopharmacology; toxic plants; toxicity.

1 INTRODUÇÃO

As plantas correspondem aos mais antigos recursos registrados para fins terapêutico empregados pelo homem para prevenção, tratamento e/ou na cura de doenças (FIRMO et al., 2011). O incentivo da Organização Mundial de Saúde (OMS) ao uso de plantas medicinais validadas tem estimulado países em desenvolvimento a implantarem políticas que defendem a valorização do uso de condutas terapêuticas de saúde baseadas na medicina tradicional, pois a difusão no uso poderia diminuir os custos dos programas de saúde pública, especialmente na atenção primária a saúde (SOUZA-MOREIRA, 2010, STAINES, 2011; VONCINA et al., 2014).

Entretanto, a percepção da sociedade, alicerçada pelo mito “se natural não faz mal”, que o uso de plantas no tratamento de doenças é natural, seguro, barato e eficaz, sendo muitas vezes, utilizadas no tratamento de doenças crônicas isoladas e/ou em associação aos medicamentos convencionais; estimulada, ainda, pela carência de informações científicas sobre as propriedades terapêuticas das plantas empregadas para fins medicinais, sem comprovação da eficácia, espectro toxicológico e garantia de qualidade da produção de tais preparações; expõem a população a riscos e perigos dado esse uso irracional (SILVEIRA et al., 2008; TOVAR; PETZEL, 2009; GODINHO, 2014; CAMPOS et al., 2016).

Nesse segmento, estudos evidenciam que o uso de espécies vegetais para finalidades medicinais sem estudos de validação pode contribuir ao risco de de reações tóxicas, desde alergias na pele e mucosas, até distúrbios cardiovasculares, hepáticos, renais, respiratórios, metabólicos, gastrintestinais, neurológicos e, em alguns casos, o óbito (VASCONCELOS et al., 2009; BALBINO; DIAS, 2010; CAMPOS et al., 2016).

Há dificuldade de identificar eventos adversos ao uso de plantas para fins medicinais, tanto pelo usuário como pelo profissional de saúde, porque usualmente não é feita correlação direta dessa prática popular ao sintoma desenvolvido, devido à falta de treinamento e conhecimento por parte do profissional da saúde, quanto aos agentes causadores de intoxicações e registros de mortes disponibilizados pelo Sistema de Informações Tóxico Farmacológicas. Além disso, os usuários geralmente não buscam orientação médica para o uso e não relatam seus efeitos adversos, na maioria das vezes, por não reconhecerem tais efeitos (PEACOK et al., 2009; MONSENY et al., 2015; CAMPOS et al., 2016).

Alguns estudos evidenciam intoxicações pelo uso de plantas inadequadas para fins

terapêuticos (BALBINO; DIAS, 2010; ALENCAR et al., 2013; NASRI; SHIRZAD, 2013; MOREIRA et al., 2014; VONCINA et al., 2014); predominando os relatos de nefrotoxicidade e hepatotoxicidade pelo uso de espécies vegetais amplamente empregadas na prática popular (SINGH; PRAKASH, 2011).

Os efeitos tóxicos pelo uso de plantas para fins medicinais por longo prazo podem estar associados a lesões hepáticas e renais, em virtude do fígado ser o principal órgão responsável pelo metabolismo e excreção das mesmas e o rim por atuar como uma rota obrigatória de eliminação de drogas, no qual poderá haver acúmulo de compostos tóxicos, com consequente nefrotoxicidade (SINGH; PRAKASH, 2011; ALENCAR et al., 2013; SOUZA, 2013).

Espécies vegetais de amplo emprego medicinal para diversos fins terapêuticos têm estudos de comprovação de toxicidade, a exemplo de *Piper methysticum* G. Forst. (kava kava), *Cammelia sinensis* (L.) Kutntze (chá verde) e *Valeriana officinalis* L (valeriana) com constatação de hepatotoxicidade; destacando também *Averrhoa carambola* L. (carambola) e *Morinda citrifolia* L. (noni) que podem causar drásticos agravos à saúde do usuário graças ao efeito nefrotóxico (ALENCAR et al., 2013; COSTA, 2013; SOUZA, 2013).

Vale ressaltar, que pacientes com afecções hepáticas e renais pré-existentes ao fazerem uso de plantas para fins medicinais podem desenvolver complicações à sua saúde, devido comprometido dos órgãos, responsáveis pelo metabolismo e eliminação das substâncias e ainda, pela toxicidade farmacológica dose-dependente maior, exemplos de complicações hemorrágicas induzidas por *Ginkgo biloba* hipertensão induzida por ácido glicirrízico e hipocalcemia, hipercalcemia induzida por *Morinda citrifolia* e *Averrhoa carambola* (SCHENKER, 1999; JHA, 2010; RANE et al., 2016).

Diante disso, a utilização popular de plantas para fins medicinais sem estudos de validação de eficácia e segurança, logo sem orientação adequada, representa grave problema de saúde pública, devendo merecer maior atenção das autoridades sanitária e pelos pesquisadores (VEIGA-JUNIOR et al., 2005; SILVA, 2009).

A validação de espécies vegetais visa à comprovação da segurança, eficácia e qualidade (obediência ao conjunto de critérios que caracterizam o material vegetal para o uso ao qual se destina). Esses estudos de validação necessariamente envolvem as etapas dos estudos etnodirigidos (etnobotânica e etnofarmacologia), químicos, biológicos, farmacológicos, toxicológicos e farmacotécnicos (KLEIN et al., 2009; LAPA et al., 2010; SONAGLIO et al., 2010; FATIMA; NAYEEM, 2016).

Os estudos etnodirigidos, com ênfase nos estudos etnofarmacológicos, visam testar hipóteses sugeridas tradicionalmente, fornecendo importantes subsídios no estabelecimento de critérios de inclusão e/ou exclusão de espécies vegetais para prosseguimento dos estudos de validação (ALBUQUERQUE; HANAZAKI, 2006; AMARAL, 2007). Assim, a etnofarmacologia é de grande contribuição no processo de pesquisa de espécies vegetais, pois o uso prolongado por determinados grupos étnicos e/ou populações tradicionais pode ser encarado como pré-triagem quanto à utilidade terapêutica. Porém, não é suficiente para validar plantas como medicamentos (RANGEL; BRANGANÇA, 2009; OLIVEIRA et al., 2009; ALBUQUERQUE et al., 2014).

Mas devemos enfatizar que a pesquisa etnofarmacológica dado seu caráter multidisciplinar, construída a partir de uma interação entre diversas áreas, apesar do reconhecimento como excelente ferramenta nas investigações para P&D no difícil processo de seleção de espécies vegetais para estudos de validação, pode fornecer importantes e imprescindíveis contribuições na caracterização da prática popular de uso de plantas para fins terapêuticos, com reconhecimento de riscos e perigos associados ao uso irracional de plantas sem certificação de qualidade, segurança e eficácia; possibilitando, assim, nortear ações efetivas de Farmacovigilância, na perspectiva real de minimizar eventos adversos associados ao uso irracional de plantas para fins medicinais.

Assim, perspectiva real de prevenção a efeitos adversos, a Farmacovigilância tem merecido destaque nos últimos anos, com ações e condutas na busca à detecção, avaliação, compreensão e prevenção do uso de plantas, visando detectar e monitorar seus eventos adversos (SILVEIRA et al., 2008; OLIVEIRA, 2009; BALBINO; DIAS, 2010; BORGES; OLIVEIRA, 2015).

Diante do exposto, o presente estudo propõe desenvolver estudo etnofarmacológico para investigar o uso de plantas para fins medicinais por usuários dos serviços de saúde de hepatologia e nefrologia no município de São Luís, capital do estado do Maranhão; visando contribuição efetiva na busca de novas alternativas e/ou complementos terapêuticos e nas ações de Farmacovigilância em Fitoterapia no estado do Maranhão, visando garantia do uso racional e seguro.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Ascensão atual do uso de espécies vegetais na terapêutica

Diante do reconhecimento da tradicionalidade do uso de plantas para fins terapêuticos e suas preparações derivadas, bem como do real potencial terapêutico de tais produtos surgiu a necessidade de integrá-las às políticas públicas de saúde. A Organização Mundial de Saúde (OMS), desde início da década de oitenta, reconhece e orienta o uso de espécies vegetais para fins profiláticos, curativos, paliativos ou de diagnóstico, recomendando a disseminação mundial do conhecimento necessário para seu uso (TORRES et al., 2005; COSTA et al., 2012; GONÇALVES et al., 2013; CAMPOS et al., 2016).

Historicamente é constatado que a busca por tratamentos através das espécies vegetais está relacionada à percepção das limitações da medicina convencional, devido aos altos custos dos medicamentos industrializados e desenvolvimento de novos agravos à saúde para os quais ainda não há tratamento adequado, aumento de doenças iatrogênicas e crônicas, enfraquecimento da relação médico-paciente e busca por atenção integral à saúde, além da questão financeira e de inclusão social relacionadas a essa terapia (TOMAZZONI et al., 2006; GONÇALVES et al., 2013; ZENI et al., 2017).

O uso de espécies vegetais e suas preparações derivadas na terapêutica é dividido em fases de representatividade na sociedade, ora constituindo a base terapêutica e muitas vezes, sendo o primeiro e/ou único recurso terapêutico de grande parte da população mundial; ora sendo marginalizada para uso apenas pelas classes sociais menos favorecidas, sem acesso aos serviços de saúde institucionalizados (AMARAL, 2007; MACEDO et al., 2007; ALVES, 2013).

Porém, no cenário atual, é constatado que a Fitoterapia está inserida na sociedade contemporânea, como forma alternativa e/ou complementar na terapêutica, tanto nos países desenvolvidos como em desenvolvimento, passando a ser integrada nas mais diversas classes sociais, não se restringindo somente às populações das zonas rurais ou regiões desprovidas de assistências à saúde, sendo sua utilização aumentada pelas populações nos centros urbanos, devido a inserção de políticas que regulamentam e incentivam o uso de plantas medicinais e fitoterápicos pela população, além do incentivo promovido pelo modismo de consumo de produtos naturais (JESUS et al., 2009; SILVA, 2012; ARAUJO et al., 2014; BORGES; SALES, 2018).

Na última década, estudos demonstram o elevado predomínio, com taxas superiores a 70%, do uso de plantas para fins medicinais pela população local (GONÇALVES et al., 2011; OLIVEIRA-JUNIOR et al., 2012; PETRY; ROMAN-JUNIOR, 2012; ARAUJO et al., 2014; ALVES et al., 2015; COLET et al., 2015; GHIZI; MEZZOMO, 2015; MESSIAS et al., 2015; VALGAS; OLIVEIRA, 2017).

Nesse segmento, o uso de plantas medicinais e seus derivados como alternativas aos medicamentos da medicina convencional no tratamento de diversas patologias, trouxe uma mudança ao cenário econômico atual de fitoterápicos, demonstrando um crescimento marcante do mercado de plantas medicinais no Brasil, sendo motivado por diversos fatores, dentre os quais, o aumento de consumo de produtos naturais, acessibilidade para os segmentos de baixa renda, eficácia no tratamento de diversas patologias, constituindo importante componente do sistema de prestação de cuidados de saúde (CARVALHO et al., 2008; BUKAR et al., 2016; BORGES; SALES, 2018).

No mercado de medicamento, os fitoterápicos sempre tiveram uma participação significativa dos fitoterápicos. No Brasil, o mercado de fitoterápicos é formado hoje por cerca de duzentos laboratórios fabricantes no país, movimentando em torno de US\$ 400 milhões (quatrocentos milhões de dólares) e representando apenas 6,7% das vendas de medicamentos no país, sendo um mercado promissor e atraente para as multinacionais de produtos farmacêuticos. No entanto, ainda se faz necessário modernizar a legislação dos órgãos sanitários buscando incentivar a pesquisa, desenvolvimento e exploração sustentável da biodiversidade brasileira (BUKAR et al., 2016; CASTRO; ALBIERO, 2016; RODRIGUES, 2016).

A biodiversidade fornece enorme variação de moléculas extremamente complexas, com ênfase nas espécies vegetais dada a capacidade de metabolismo de diversos compostos químicos que, em sinergismo ou isoladamente, são responsáveis por diversas atividades biológicas. A produção de compostos químicos pelas células vegetais através do seu metabolismo primário e secundário é essencial para a sobrevivência das espécies vegetais (SPECIAN et al., 2014; DANG; VAN DAMME, 2015; CAMPOS et al., 2016).

O metabolismo primário leva a síntese de compostos essenciais para a sobrevivência das espécies, participando de etapas como fotossíntese, respiração e transporte de solutos. Os compostos derivados desse processo têm uma distribuição universal, como os aminoácidos, carboidratos, lipídios, ácidos nucléicos e clorofila (DELBONE; LANDO, 2010; CUNHA et al., 2016).

O metabolismo secundário, geralmente, não é utilizado para executar funções celulares vitais, porém, estes produtos são indispensáveis para a sobrevivência da planta no ecossistema, pois geralmente estão relacionadas a defesa contra herbívoros, ataque de patógenos, competição entre plantas e atração de organismos benéficos como polinizadores, dispersores de semente e microrganismos simbiotes. Os principais grupos de metabólitos secundários identificados em espécies vegetais são os terpenos, compostos fenólicos e alcaloides (COSTA, 2013).

Os compostos obtidos através do metabolismo secundário das plantas têm sido explorados, principalmente, dada grande aplicabilidade dos seus efeitos terapêuticos. Historicamente tem sido comprovado o potencial terapêutico desses metabólitos, possibilitando obtenção de produtos terapêuticos diretos ou derivados (semisintéticos, protótipos ou análogos); conferindo papel de destaque no arsenal terapêutico atual, com destaque a representatividade da Fitoterapia no cenário atual, reconhecida como terapêutica alternativa ou complementar favorável à saúde humana (BUENO, 2016; CAMPOS et al., 2016).

Dentre os benefícios à saúde humana destaca-se: atividade antitumoral, antimicrobiana, antifúngica, antiviral, hipoglicemiante, analgésica, anti-inflamatória, antioxidante, antimicrobiana, antiparasitária, anticancerígena, inibitória de doenças cardiovasculares, entre outros (PADUCH et al., 2007; COSTA, 2013; CUNHA et al., 2016).

De fato, muitas substâncias provenientes das plantas serviram de base para descoberta de fármacos essenciais na terapêutica atual, como a digoxina, originária da espécie *Digitalis lanata* L. (dedaleira), indicada para o tratamento da insuficiência cardíaca congestiva e de arritmias e a pilocarpina, da espécie *Pilocarpus microphyllus* Stapf ex Wardlew (jaborandi), utilizada no tratamento de glaucoma (DIAS et al., 2012; LAHLOU, 2013; GURNANI et al., 2014; PEREIRA et al., 2016).

Vale enfatizar que dada a complexidade dessa constituição química das espécies vegetais, assim como podem desencadear efeitos terapêuticos, contribuindo efetivamente no arsenal terapêutico, podem também desencadear respostas prejudiciais, como sintomas agudos em curto prazo de efeitos tóxicos, como distúrbios gastrointestinais, efeitos dermatológicos, ou desfechos adversos em longo prazo, como câncer, danos no fígado e nos rins, disfunções reprodutivas, defeitos congênitos, lesão ao sistema nervoso central e várias outras morbidades podem estar associadas ao uso de plantas; comprovando, assim, que a utilização de espécies vegetais não deve ser considerada livre de riscos (MOREIRA et al., 2014; ZENI et al., 2017).

No entanto, a facilidade de acesso ao material vegetal, alto custo dos produtos sintéticos,

dificuldades ao acesso aos serviços de saúde e, especialmente, dada a percepção errônea da ausência de efeitos colaterais e reações adversas alicerçada pelo mito “se natural não faz mal”, são fatores que têm estimulado a população a utilizar esses produtos de forma imprudente (ABEBE, 2002; BNOUHAM, 2006; BALBINO; DIAS, 2010; BORGES; OLIVEIRA, 2015; CAMPOS et al., 2016).

Apesar das evidências dos riscos e perigos associados ao uso de espécies vegetais sem comprovação de segurança e eficácia, a literatura no tema específico ainda é escassa, com carência de informações de intoxicações, dados farmacológicos (farmacodinâmica e farmacocinética) e dos estudos das interações comuns ou previstas entre preparações a base de plantas e fármacos sintéticos; o que pode representar dificuldade já que, enquanto as drogas sintéticas geralmente consistem em único princípio ativo, as espécies vegetais representam mistura complexa de várias substâncias químicas. Situação agravada, ainda, pela insuficiência de estudos de validação de espécies vegetais, dos estudos da pré-comercialização e requisitos de vigilância pós-comercialização dessas preparações (ABEBE, 2002; BALBINO; DIAS, 2010; GEORGE, 2011; CAMPOS et al., 2016).

2.2 Problemas associados ao uso de plantas

Como consequência da grande difusão e utilização das plantas para fins terapêuticos, o mercado tem disponibilizado produtos de origem vegetal, em diversas formas de apresentação farmacêuticas, que têm sido amplamente comercializados em farmácias, supermercados e ervanarias. Contudo, para a grande maioria desses produtos, não há obediência às exigências dos estudos de validação nem de controle de qualidade na produção e processamento das plantas para garantia da eficácia, segurança e qualidade aos usuários (TOMAZZONI et al., 2006; MELO, 2007).

A investigação baseada em metodologia científica que busca avaliar eficácia e segurança das plantas de uso medicinal caracteriza os estudos de validação; ou seja, a validação consiste em confirmar cientificamente as propriedades terapêuticas das plantas medicinais para permitir seu uso como medicamento em seres vivos (ABRANCHES, 2012). Assim, os estudos de validação possibilitam transformam as plantas medicinais em produtos fitoterápicos; buscando a confirmação da eficácia farmacológica e da ausência de toxicidade da planta; fundamentados nos estudos botânicos, químicos e farmacológicos (pré-clínicos e clínicos) (MACIEL et al., 2002; BRANDÃO, 2017).

Além da eficácia e segurança, deve-se garantir a qualidade dos produtos à base de plantas, sendo este imprescindível em todas as etapas da cadeia produtiva desde o cultivo, com a definição da procedência do material vegetal e padronização de coleta, secagem e armazenamento até a fase de dispensação, modo de preparo e uso; uma vez que alterações na composição química, eficácia, pureza e autenticidade da matéria-prima vegetal podem desenvolver um produto fitoterápico ou droga vegetal de má qualidade, podendo inativar e/ou alterar a composição química, ocasionando riscos à saúde do consumidor (KLEIN, 2009; SILVEIRA et al., 2008; BOCHNER et al., 2012; SIMÕES et al., 2017).

Na perspectiva de obtenção de material vegetal de qualidade para uso medicinal devem ser atendidas as boas práticas em todas as etapas do processo de produção, desde a obtenção de material propagativo de qualidade, a correta identificação da planta pelo coletor, colheita do órgão de interesse, sem indícios de pragas e doenças ou outros contaminantes, colheita no estágio de desenvolvimento com maior teor de princípio ativo, no período do dia mais indicado, até as etapas de pós-colheita, como seleção e limpeza, secagem, estabilização, embalagem e armazenamento. Cada etapa da produção, desde o estabelecimento do cultivo até a extração da matéria-prima, tem impacto na qualidade e quantidade dos compostos ativos presentes nas plantas, logo na segurança e eficácia desejada (POUTARAUD; GIRARDIN, 2005; FATIMA; NAYEEM, 2016).

Entre as causas de má qualidade da matéria-prima vegetal merece destaque a contaminação biológica (fungos, bactérias), química (metais pesados, agrotóxicos, pesticidas, produtos radioativos) e física (solo, partículas estranhas), associada à falta de práticas agrícolas seguras, ao processo de secagem longo e descontínuo, transporte e embalagens inadequadas (POUTARAUD; GIRARDIN, 2005; MARTINAZO, 2006; BRASIL, 2007).

Montes et al. (2017) em estudo de avaliação de contaminação por microrganismos patogênicos em amostras de drogas vegetais adquiridas em farmácias e ervanarias na cidade do Rio de Janeiro, Brasil, constataram que em 95% das amostras analisadas foram evidenciadas bactérias heterotróficas, fungos e/ou enterobactérias acima dos limites máximos estabelecidos pela legislação brasileira, portanto o material foi considerado inadequado ao consumo humano, vista a presença de microrganismos possivelmente produtores de enterotoxinas e de indicadores de contaminação fecal.

Brito (2016) em estudo com amostras comerciais do mesocarpo de *Attalea speciosa* Mart ex. Spreng. comercializadas em estabelecimentos farmacêuticos na cidade de São Luís,

Maranhão, Brasil, constatou a presença de *Escherichia coli* em 02 (duas) amostras, deste modo foram consideradas impróprias para consumo.

A contaminação microbiológica de plantas comercializadas, incluindo as medicinais, oferece riscos potenciais à saúde dos usuários. Em função da origem da planta, diversos tipos de microrganismos podem estar presentes, desde bactérias até fungos, tendo como possíveis fontes de contaminação a poluição na água de irrigação, atmosfera, solo, condições da coleta, manipulação, secagem e estocagem. A presença de bactérias e fungos em produtos à base de plantas além de representar risco devido à produção de substâncias tóxicas, pode levar à destruição e/ou alteração de princípios ativos, tornando-as, assim, impróprias para o consumo, independentemente do nível de contaminação (BRASIL, 2004; BUGNO et al., 2005; MANDEEL, 2005; TAKAHASHI et al., 2009; MARCONDES; ESMERINO, 2010; OLIVEIRA et al., 2012; SANTOS et al., 2013; HELLMAMN; VELASQUEZ, 2017).

Santiago et al. (2011) em análises químicas de investigação da contaminação por metais pesados em amostras vegetais de *Matricaria chamomilla* L. (camomila) e *Mentha piperita* L. (hortelã) revelaram que os tecidos vegetais das espécies e as preparações derivadas apresentavam cádmio e zinco, indicando a correlação entre teores do metal no solo e nas espécies vegetais, como também nos produtos delas derivados; resultados esses que comprovam que os solos onde as espécies vegetais destinadas a produção de fitoterápicos são cultivadas podem causar a contaminação das mesmas e de produtos delas derivados, causando, muitas vezes, sérios problemas para seus usuários.

As plantas podem absorver facilmente metais presentes no meio ambiente, ocasionando o acúmulo desses elementos nos tecidos vegetais. O excesso de metais como mercúrio, chumbo, cádmio, alumínio, arsênio entre outros, pode alterar o perfil de captação, distribuição e eliminação celular da planta, bem como as propriedades terapêuticas, podendo ter uma influência direta em alterações do comportamento por diminuição das funções cerebrais, influenciando na produção e utilização dos neurotransmissores e alterando processos metabólicos, representando riscos pela fitotoxicidade dos metais e toxicidade a saúde humana e animal, cuja ingestão deve ser restrita considerando o potencial crônico de toxicidade (SCHWANZ, 2008; OLIVEIRA, 2009; KAMATH et al., 2012; LEAL, 2013; SIMÕES et al., 2017).

Rodrigues et al. (2007), em estudo de investigação de pesticidas em amostras de *Mikania laevigata* Schultz Bip. ex Baker (guaco) e *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss

(espinheira-santa), constataram que as amostras apresentavam contaminação por pesticidas organoclorados; alertando aos riscos e perigos associado ao uso.

A presença de agrotóxicos ou pesticidas em drogas vegetais pode ser por contaminação acidental, do uso impróprio em culturas de plantas medicinais, do tratamento inadequada das drogas vegetais no armazenamento, da migração de culturas vizinhas ou devido à contaminação ambiental; sendo que muitos desses produtos são extremamente tóxicos, podendo ter efeito residual prolongado (SIMÕES et al., 2017).

Na avaliação da qualidade de material vegetal para uso terapêutico, merece, ainda, destaque os problemas de adulteração e falsificação por meio da mistura com substâncias inorgânicas, como areia e terra, outros órgãos das plantas e até mesmo com outras espécies que demonstram semelhança do ponto de vista fenótipo, representando sério problema pela perda da eficácia, interferindo na saúde e segurança do consumidor (MARTINAZO, 2006; SOARES NETO et al., 2012; SILVA et al., 2017).

Além dos riscos e perigos associados ao uso de plantas de má qualidade, a toxicidade por uso de espécies vegetais depende, ainda, de outros fatores relacionado diretamente ao material vegetal, com destaque: constituição quantitativa dos metabólitos secundários, tempo de exposição, partes diferentes da planta (raiz, óleo, folhas, caule, casca e sementes), individualidade química, clima, solo e genética (CELIK, 2012; MOUNANGA et al., 2015).

2.3 Toxicidade de espécies vegetais

Indiscutivelmente a sociedade contemporânea faz uso irracional de plantas para fins medicinais, justificado por fatores já referidos anteriormente, especialmente dada crença da isenção de reações adversas, pela suposição de que "natural" é igual a "seguro", ignorando o fato de que produtos naturais contêm farmacologicamente moléculas ativas potencialmente capazes de causar riscos à saúde humana. Situação essa agravada pela falta de informação necessária ao uso adequado de plantas medicinais e fitoterápicos, tornando, assim, a automedicação prática usual nos consumidores (FULDA; EFFERTH, 2015; IZZO et al., 2016).

A constatação de eventos adversos atribuído ao uso popular de plantas medicinais, com identificação da espécie vegetal que causou a intoxicação pode ser dificultada por fatores como a não correlação do uso ao sintoma desenvolvido, tanto pelo usuário como pelos profissionais de saúde, escassez de informações a respeito dos efeitos farmacológicos e toxicológicos e pela ausência de profissional adequado para a identificação correta da planta nos pontos de

atendimento (PEACOK et al., 2009; BALBINO; DIAS, 2010; MONSENY et al., 2015; CAMPOS et al., 2016).

O desconhecimento dos consumidores muitas vezes reflete, também, o pouco conhecimento dos profissionais de saúde, os quais não são adequadamente informados sobre a ação, a eficácia e segurança de medicamentos fitoterápicos. Os profissionais da saúde devem esclarecer sobre os riscos envolvidos no uso de plantas medicinais sem orientação adequada no processo de recuperação da saúde envolvendo a conscientização sobre os aspectos legais da comercialização de drogas. Muitas vezes, o prescritor desconhece que o paciente faz uso de preparações à base de plantas concomitantemente ao esquema medicamentoso estabelecido pelo profissional; podendo, assim, comprometer a terapêutica; além de, conforme as consequências advindas, encarecer o sistema público de saúde com possíveis internações hospitalares decorrentes (XU, LEVINE, 2008; NICOLETTI et al., 2010; COSTA et al., 2012; FATIMA; NAYEEM, 2016).

No Brasil, a propaganda de medicamentos é exaustiva, estimulando a prática da automedicação. Vários produtos de origem vegetal são qualificados como “medicamento isento de prescrição” e estão disponibilizados para livre acesso facilitando a utilização sem orientação profissional adequada. Essa situação pode ser agravada, já que preparações à base de plantas podem ser cadastradas na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), sob forma não medicamentosa, com registro alimentício. Diante disso, o esclarecimento da população, dos produtores e do setor regulatório, quanto às nuances referentes aos fitoterápicos e alimentos baseados em espécies vegetais, é de extrema importância para a saúde pública, considerando que o consumo de espécies vegetais cresce a cada dia, e nesse contexto emerge a necessidade de estimular o uso adequado desses produtos com padronização do uso comercial de plantas para fins terapêuticos (NICOLETTI et al., 2010; SOARES; MENDONÇA, 2010; LIMA et al., 2014).

Merece, ainda, destaque a necessidade de regulamentação do setor de comercialização informal de plantas para fins medicinais, através da exposição irregular em locais de grande circulação de pessoas. A venda de plantas medicinais é estabelecida como simplesmente um comércio, cuja mercadoria é “inócua à saúde”. Ainda, como agravante ao problema, grande parte dos comerciantes “orienta” os “clientes” quanto ao uso terapêutico, posologia, farmacologia entre outros aspectos da droga adquirida a partir de informações não científicas. Nesse cenário, a probabilidade de ocorrência de efeitos adversos aumenta (NICOLETTI et al.,

2010; GEORGE, 2011).

Estudos locais desenvolvidos pelo Grupo de Produtos Naturais da UFMA alertam que condições inadequadas estão presentes tanto no comércio informal como em estabelecimentos farmacêuticos (AMARAL et al., 2001; CALDAS, 2005; GODINHO, 2014; BRITO, 2016; GONÇALVES, 2016; GONDIM, 2016; BATALHA-JUNIOR, 2017; GONDIM, 2018).

Nessa perspectiva, a forma como essas plantas medicinais e os seus derivados são comercializados, associadas às falhas de fiscalização e regulamentação por parte das agências reguladoras, aliado a falta de conhecimento dos riscos potenciais envolvidos por aqueles que fazem uso indiscriminadamente e as propagandas que exploram a ideia de que o “natural não faz mal”, expondo o público consumidor a vários riscos, como: redução ou ausência da ação terapêutica esperada e surgimento de interações e reações adversas (ROCHA et al., 2010; SOUZA, 2013).

2.3.1 Classificação quanto às reações intrínsecas e extrínsecas associados ao uso de plantas medicinais

Os efeitos adversos associados ao uso de plantas medicinais podem ser classificados em intrínsecos e extrínsecos (SILVEIRA et al., 2008; COSTA et al., 2012).

2.3.1.1 *Intrínsecos*

Os efeitos adversos são intrínsecos quando relacionados à constituição química da planta, podendo apresentar-se como toxicidade previsível devido ao usuário já apresentar comorbidades, a exemplo das doenças crônicas que interferem no metabolismo, ou pelo uso por gestantes e grupos de idades extremas, overdose e, ainda, pelo uso prolongado; sendo ocasionados pelos produtos de biotransformação potencialmente tóxicos e interação com outros fármacos (CALIXTO, 2000, SILVEIRA et al., 2008).

As reações intrínsecas, portanto, são aquelas relacionadas à ação farmacológica do fitoterápico; podendo ser do tipo A, quando houver toxicidade previsível, overdose ou interação com outros fármacos ou tipo B, no caso de reações idiossincráticas (SILVEIRA et al., 2008; CAMPOS et al., 2016).

A prática popular do uso de plantas para fins medicinais em pacientes portadores de doenças crônicas pode representar riscos, devido a piora do quadro clínico devido alguma característica da planta. Estudos demonstram que a espécie *Averrhoa carambola* L. (carambola)

é potencialmente tóxica para pacientes renais com doença renal crônica, tratados com ou sem diálise, devido presença de oxalatos e toxina caramboxina, esta última possui poder excitatório, convulsivante e neurodegenerativo (OLIVEIRA; AGUIAR, 2015; BROWN, 2017b).

Muitas plantas podem estimular a contração uterina e conseqüente aborto ou parto prematuro; causando ação hormonal que possibilite modificações no desenvolvimento fetal (CAMPESSATO, 2005; SILVEIRA et al., 2008).

Espécies vegetais como *Dioscorea alata* L. (inhame), *Artemisia absinthium* L. (losna), *Ruta graveolens* L. (arruda), *Solanum crinitum* Lam. (jurubeba) e *Lantana camara* L. (lantana) têm potencial genotóxico, mutagênico, teratogênico e abortivo, devido a presença de substâncias que são capazes de atravessar a barreira placentária e atingir o feto, especialmente no primeiro trimestre da gestação, devendo serem utilizadas com restrições severas, respeitando seus riscos toxicológicos (CORNELIUS et al., 2004; MARTINS et al., 2005; SHARMA et al., 2007; RODRIGUES, 2011; TURAK et al., 2014; BORGES; OLIVEIRA, 2015; ARAUJO et al., 2016; CAMPOS et al., 2016).

As plantas medicinais possuem em sua complexidade química várias substâncias estranhas ao corpo humano e potencialmente tóxicas, e com o uso prologado podem trazer tanto efeitos imediatos facilmente correlacionados com a sua ingestão, quanto efeitos que são estabelecidos ao longo prazo e de forma assintomática, com conseqüente piora no quadro clínico. (LAPA et al., 2004).

Dentre os metabólitos de origem vegetal potencialmente tóxicos à saúde humana, vale destacar: alcaloides pirrolizidínicos presentes nas espécies *Symphytum officinalis* L. (confrei) e *Heliotropium indicum* L. (fedegoso) com potencial hepatotóxico; toxalbumina e ricina presente em *Jatropha multifida* L. (flor-de-coral) demonstrando nefrotoxicidade; ptaquilosídeo em *Pteridium aquilinum* L. (samambaia), relacionado à carcinogênese; feladreno, carvacrol, pineno e catecois em *Lithraea brasiliensis* Marchand (aroeira) associadas a dermatite de contato e problemas gastrointestinais, e heterosídeos cardiotônicos em *Thevetia ahouai* (L.) A. DC. (agaí) demonstrando neurotoxicidade e cardiotoxicidade, podendo levar ao óbito (CRUZ; BRACAENSE, 2004; MATOS et al., 2011; DIAS et al., 2013; MENDIETA, 2014; CAMPOS et al., 2016; FATIMA; NAYEEM, 2016; BROWN, 2017a; BROWN, 2017b; GLUCK, 2018).

Na avaliação das reações intrínsecas por plantas para uso medicinal, estudos demonstram que a prática usual de pacientes empregarem as plantas em associação aos fármacos sintéticos, aumenta os riscos dada as possibilidades de interações entre esses produtos;

podendo resultar em atividade sinérgica ou antagonista e, ainda, alterações quanto à absorção, distribuição, metabolismo e excreção do medicamento convencional, representando riscos e perigos aos usuários (ERNST, 2000; ABEBE, 2002; VEIGA-JUNIOR, 2008; NASRI, 2013; MOREIRA et al., 2014; ZHANG et al., 2015).

O uso associado de *Hypericum perforatum* L. (erva de São João) com alguns medicamentos utilizados na medicina convencional como ciclosporina, nifedipino, digoxina, amitriptilina, midazolam e sinvastatina, tem sido bem abordado, comprovando que *Hypericum perforatum* L. induz a metabolização do citocromo P450; comprovando que o uso dessa espécie com fármacos metabolizados por esta enzima pode resultar na redução da biodisponibilidade destes compostos (CHEN et al., 2011; SRIDAR et al., 2013; CAMPOS et al., 2016).

Em diversos casos, quando do conhecimento prévio da interação e de seu mecanismo, o ajuste da dose do fármaco, quando utilizado em associação com determinada planta, pode garantir a manutenção dos níveis plasmáticos do mesmo, sem riscos de concentrações sub-terapêuticas ou tóxicas. No entanto, a ausência do perfil de ação dos produtos naturais no organismo, muitas interações não são investigadas, resultando em hipóteses não confirmadas (OLIVEIRA; COSTA, 2004; FATIMA; NAYEEM, 2016).

2.3.1.2 Extrínsecos

São assim chamadas quando ocasionadas pelas falhas durante o processo de fabricação, tais como: falta de padronização, contaminação, adulteração, falsificação, preparação ou estocagem incorreta e/ou rotulagem inapropriada (SILVEIRA, 2007; SILVEIRA, 2008; COSTA et al., 2012).

A qualidade deve ser iniciada com a padronização da coleta e identificação botânica da espécie vegetal considerando que a variabilidade química sazonal pode afetar o teor de princípios ativos do material cultivado (YARIWAKE et al., 2005).

Em relação a identificação botânica vale enfatizar os riscos dada semelhança morfológica entre as espécies, mas que podem apresentar composição química bastante diversa; logo, o uso de espécie vegetal sem certificação de autenticidade pode ocasionar riscos (VERDAM; DA SILVA, 2010; CONCEIÇÃO; AOYAMA, 2016). Mengue et al. (2001) referem intoxicação causada por uma espécie de *Digitalis* spp. (dedaleira) identificada erroneamente como *Symphytum officinale* L. (confrei), espécies com toxicidade reconhecida cientificamente (BARBOSA et al., 2006; BROCHNER, 2012; VITHAYATHIL; EDWARDS,

2016).

A grande disponibilidade e diversidade regional e sazonal de espécies do mesmo gênero favorece a ocorrência de adulterações e falsificações, propiciando o comércio de uma espécie parecida em substituição a outra rara ou mesmo não disponível naquele local ou período do ano. Segundo Coulaud-Cunha et al. (2004), no mercado informal, como nas feiras livres, *Maytenus ilicifolia* Mart. ex. Reiss (espinheira-santa), espécie vegetal validada para uso em afecções do aparelho digestivo, é vendida adulterada pela espécie *Sorocea bonplandii* (Baill.) W.C. Burger, Lanj. & Wess. Boer (mata-olho), uma das espécies mais utilizadas em sua substituição e sobre a qual não há que comprovem suas atividades farmacológicas e, principalmente, da segurança terapêutica (RODRIGUES; CARLINI, 2002; JESUS; CUNHA, 2012; BROCHNER, 2012).

Para garantir a obtenção de material autêntico, não tóxico e com qualidade é necessário a obediência das normas de controle de qualidade longo da cadeia produtiva, obedecendo as boas práticas nos processos de preparação, estocagem e rotulagem, considerando que o cuidado no manuseio e tempo de armazenamento pode acarretar mudanças na qualidade e/ou na quantidade das substâncias ativas das plantas e o acondicionamento em embalagem apropriada, evita o risco de absorção de umidade do ambiente e contaminação no armazenamento (BOCHNER et al., 2012). No Brasil, a Farmacopeia Brasileira define os limites microbianos aplicados a plantas medicinais e seus produtos derivados (BRASIL, 2010). Vale enfatizar que a contaminação por microorganismos patogênicos pode, ainda, levar a formação de artefatos no material vegetal (SOUZA-MOREIRA; SALGADO; PIETRO, 2010).

Gonçalves (2016) constatou em amostras comerciais de *Matricaria recutita* L. (camomila) contaminação por *Shigella flexnei*, que pertence à família Enterobacteriaceae. Essa transmissão ocorre por contato direto entre pessoas, por transmissão fecal-oral, resultante da contaminação de água ou alimentos, podendo desenvolver um quadro de gastroenterite no usuário, indicando condições higiênico-sanitárias inadequadas nas etapas de processamento da droga vegetal (FIGUEIRA, 2005; SILVEIRA, 2008; PAULA, 2009; MARCHESI; NAUFFAL, 2016).

2.3.2 Efeitos tóxicos

A composição química complexa das espécies vegetais é representada por moléculas ativas potencialmente capazes de desencadear resposta biológica desejada, mas podem também causar perigo para a saúde humana; desencadeando toxicidade por mutagenicidade,

genotoxicidade, carcinogenicidade, cardiotoxicidade, neurotoxicidade, toxicidade cutânea, nefrotoxicidade e hepatotoxicidade (IZZO, 2016; FATIMA; NAYEEM, 2016; GLUCK, 2018).

Mudanças no DNA induzidas por agentes físicos, biológicos ou químicos (a exemplo dos metabólitos de origem vegetal) podem resultar em alterações genômicas e prejuízos em processos vitais nas células, como a transcrição gênica e a replicação da molécula de DNA. Devido à sua alta reatividade, os agentes mutagênicos e genotóxicos podem levar a defeitos hereditários através de mutações em células germinativas, e quando a mutação ocorre em células somáticas, a consequência mais comum é a formação de tumores benignos ou malignos. Os usuários de produtos naturais estão frequentemente expostos a uma mistura complexa de substâncias, com potencial mutagênico e/ou genotóxico, a exemplo de *Ocimum basilicum* L. (manjeriço) e *Ilex paraguariensis* A. St.-Hil. (erva-mate) (COSTA; MENK, 2000; NUNES, 2000; ALMEIDA NETO et al., 2005; SAMPAIO et al., 2012; SOUSA, 2017; VERRI; MOURA; MOURA, 2017).

A cardiotoxicidade é uma alteração na função eletrofisiológica cardíaca ou dano muscular cardíaco, causando bombeamento e circulação de sangue ineficiente, mediado por diversas substâncias químicas com potencial tóxico. Os eventos cardíacos incluem alterações na pressão arterial, trombose, arritmias, inflamação do miocárdio e pericárdio levando à parada ou falha, podendo ocorrer durante ou até anos após a exposição à substância (FATIMA; NAYEEM, 2016; POLLAK, 2016). Espécies vegetais como *Digitalis purpurea* L. (dedaleira), *Nerium oleander* L. (oleandro), *Rhododendron simsii* Planch. (azaleia), *Atropa belladonna* L. (beladona), *Catharanthus roseus* (L.) G. Don (vinca) e *Glycyrrhiza glabra* L. (alcaçuz) possuem ativadores dos canais de sódio, bloqueadores dos canais de sódio e cálcio, glicosídeos cardíacos e anticolinérgicos, descritos na literatura como agentes potencialmente cardiotoxícos (KANCHARLAPALLI et al., 2014; DIAZ, 2016).

A neurotoxicidade é uma condição em que há um dano cerebral físico devido a exposição à neurotoxina, substância que perturba ou mata os neurônios e, por sua vez, altera a atividade do sistema nervoso. Sinais e sintomas deste tipo de toxicidade são ansiedade, depressão, membros fraqueza e dormência, visão prejudicada, dor de cabeça, disfunção sexual e comportamento alterar (FATIMA; NAYEEM, 2016). Algumas plantas amplamente empregadas como medicinais como *Hypericum perforatum* L. (erva de São João) e *Piper methysticum* G. Forst. (kava kava) podem desencadear efeitos neurotóxicos (CAROD-ARTAL, 2003)

A toxicidade cutânea é um termo usado para um efeito adverso evidente, como irritação da pele ou inflamação causada pela exposição a um agente agressor que pode ser uma planta, ou fator ambiental, apresentando sinais e sintomas como vermelhidão, dor, calor e inchaço. Diversas plantas são responsáveis por reações de sensibilização da pele incluindo dermatite irritante primária, com irritação direta da pele; dermatite de contato alérgica, variando de indivíduo para indivíduo, e ainda, dermatite de fotossensibilização, causada pela exposição à luz solar e pode ser detectado reações semelhantes a queimaduras solares em áreas não pigmentadas, podendo ser causada pelo uso de espécies como *Ricinus communis* L. (mamona), *Anacardium occidentale* L. (cajú) e *Lantana camara* L. (lantana) (HADDAD, 2004; REIS 2010; FATIMA; NAYEEM, 2016).

Nas últimas décadas têm sido publicados estudos que evidenciam elevado percentual de intoxicações pelo uso de plantas inadequadas para fins terapêuticos (BALBINO; DIAS, 2010; SOUZA; MACIEL, 2010; GEORGE, 2011; COSTA et al., 2012; ALENCAR et al., 2013; ARCANJO et al., 2013; NASRI; SHIRZAD, 2013; MOREIRA et al., 2014; VONCINA et al., 2014; ARAUJO et al., 2016; CAMPOS et al., 2016); sendo evidenciado que predominando os relatos de nefrotoxicidade e hepatotoxicidade pelo uso de espécies vegetais amplamente empregadas na prática popular (CHEN; HUO, 2010; SINGH; PRAKASH, 2011; ASIF, 2012; ALLARD et al., 2013; FRENZEL; TESCHKE, 2016; BEGOTTI; SATO; SANTIAGO, 2017; CHANG et al., 2017; AMADI; ORISAKWE, 2018).

O dano renal causado pela exposição à droga ou concentrações de toxinas, incapacitando a função excretora do rim, levando à retenção de resíduos nitrogenados do metabolismo no sangue é uma condição denominada nefrotoxicidade. Os rins são especialmente vulneráveis aos efeitos tóxicos devido a vários fatores incluindo a alta taxa de fluxo sanguíneo e elevada atividade metabólica e absorção ativa de moléculas, que acumulam altas concentrações de toxinas na tentativa de excretar substâncias tóxicas. Neste caso, há uma elevação de eletrólitos no sangue, como potássio e magnésio, diminuição na taxa de filtração glomerular, hipercalcemia, acidose metabólica e outras características da lesão renal (ALLARD, 2013; NAUFFAL, 2016; RAD, 2017).

As substâncias produzidas pelas plantas potencialmente tóxicos podem ser classificados em substâncias que são diretamente nefrotóxica, por indução à apoptose; fármacos à base de plantas que resultam em anormalidades de eletrólitos, agindo sobre o rim, danificando o DNA das células renais ou ainda pela inibição dos principais processos de transporte renal;

substâncias que podem predispor para a formação de pedras por oxalato; substâncias que atuam como diuréticos; fármacos à base de plantas que contêm metais pesados ou outras drogas e substâncias que podem interagir com outros medicamentos, especialmente nos pacientes renais (SINGH; PRAKASH, 2011; ASIF, 2012; ALLARD, 2013).

A exposição às plantas incluindo *Tripterygium wilfordii* Hook. f. (videira trovão de Deus), *Averrhoa carambola* L. (carambola), *Aloe vera* L. (babosa) e *Eucalyptus urophylla* S.T. Blake (eucalipto) pode afetar adversamente o rim, resultando em insuficiência renal aguda, nefrite intersticial crônica e síndrome nefrítica, devido potencial nefrotóxico (ASIF, 2012; LAKSHMI, 2012; ALLARD, 2013).

Indivíduos com ou em risco de disfunção renal podem ser particularmente vulneráveis aos efeitos prejudiciais de produtos naturais, quer através de complicações renais associadas com alguns produtos naturais, ou como um resultado de acumulação do produto natural secundária a depuração renal reduzida. *Glycyrrhiza glabra* L. (alcaçuz) é relatada como indutora de pseudo-aldosteronismo, capaz de induzir à insuficiência cardíaca, hipertensão e supressão do sistema RAA e inibição dos principais processos de transporte renal necessários para filtração, secreção e absorção, e conseqüentemente, aumento da susceptibilidade do paciente à lesão renal com piora no quadro clínico (ALLARD, 2013; NAUFFAL 2016; BROWN, 2017b).

Vale ressaltar o uso de plantas por pacientes que estão aguardando ou que tenham realizado o transplante renal, representando riscos e perigos devido à combinação aos fármacos convencionais. *Hypericum perforatum* L. (erva de São João) interage com drogas metabolizadas por citocromo P450 isoenzimas CYP 3A4, como a ciclosporina, um imunossupressor metabolizado através por esta via, comumente utilizado por estes pacientes, resultando na rápida redução das concentrações sanguíneas abaixo do nível terapêutico (ASIF, 2012; IZZO, 2016; BROWN, 2017a).

A hepatotoxicidade pode ser definida como dano hepático provocada pelo uso de fármacos, produtos à base de plantas ou qualquer substância que conduz à alteração das provas hepáticas. O fígado é um dos maiores órgãos do corpo humano e o principal local de intenso metabolismo e excreção; desempenhando papel importante na desintoxicação e excreção de muitos compostos endógenos e exógenos; qualquer dano a ou o comprometimento de suas funções pode levar a muitas implicações em sua saúde (AHSAN et al., 2009; SEIF, 2015; SUBRAMANIAM et al., 2015).

O dano hepático está associado à necrose celular, aumento da peroxidação lipídica tecidual e depleção de níveis de glutathione. Além disso, os níveis séricos de muitos compostos bioquímicos marcadores (a exemplo das transaminases, fosfatase alcalina, bilirrubina, triglicérides e colesterol) estão elevados na doença hepática. Os usuários de produtos naturais precisam reconhecer os sintomas de lesão hepática para que a substância nociva possa ser imediatamente removida/descontinuada para melhorar as chances de recuperação. No entanto, os sinais e sintomas típicos da lesão hepática, incluindo fadiga, náuseas, vômitos, perda de apetite, icterícia, erupção cutânea, febre, dor abdominal, inchaço, mudança na urina e fezes não são fáceis de detecção, pois são semelhantes a outras patologias (SUBRAMANIAM et al., 2015; SEIF, 2015; FATIMA; NAYEEM, 2016; BROWN, 2017a).

A hepatotoxicidade pode ser classificada em imprevisível (idiossincrática, significado peculiar ao indivíduo) e previsível (clássico ou intrínseco). A maioria das reações são idiossincráticas porque causam toxicidade em apenas uma pequena porcentagem da população, pode não ser dependente da dose, pode não ser reprodutível em modelos animais, e pode resultar de uma reação imunomediada (indicada pela febre, erupção cutânea e eosinofilia). As lesões hepáticas clássicas são previsíveis, são dependentes da dose e reprodutível em modelos animais (KAPLOWITZ, 2004; CHALASANI et al., 2014; ZHENG; NAVARRO, 2015; BROWN, 2017a).

Russmann et al. (2001) enfatizam que alguns indivíduos podem ter disposição genética à toxicidade de *Piper methysticum* G. Forst. (kava kava) devido a uma metabolização fraca do citocromo P450 isoenzima 2D6, considerando que kavalactonas presente na espécie inibem enzimas CYP (CYP1A2, CYP2D6).

Algumas substâncias potencialmente tóxicas são relatadas por danos hepáticos e estão presentes em várias espécies utilizadas na prática popular. Os alcaloides pirrolizidínicos presente em *Symphytum officinale* L. (confrei) relacionados com a biotransformação pelo citocromo P450 isoenzima 3A4 em metabólitos tóxicos instáveis (derivados de pirrol) que podem atuar como agentes alquilantes. As catequinas e seus ésteres de ácido gálico produzidos por *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (chá verde), em condições como no caso da ingestão em jejum, pode induzir a formação de espécies reativas de oxigênio, relacionado à reação inflamatória, colestase, esteatose ocasional e necrose (BUNCHORNTAVAKL; REDDY, 2013; FATIMA; NAYEEM, 2016; BROWN, 2017a).

Estudo de revisão de Fernandes et al. (2016) alerta que a maioria das espécies vegetais

inclusas na Relação Nacional de Plantas de Interesse ao Sistema Único de Saúde (RENISUS) necessitam de estudos, principalmente na avaliação dos parâmetros de segurança, para a sua liberação na saúde, o que impulsionar e estimular os estudos de toxicidade.

Assim, o reconhecimento que a composição química das espécies vegetais pode desencadear efeitos benéficos ou maléficos, como já referido nesse estudo, com diversas evidências de toxicidade por plantas e/ou seus produtos derivados, deve ser incentivado os estudos de investigação para minimizar as reações adversas, contribuindo para segurança ao uso, reduzindo morbidade, mortalidade e internações hospitalares pelo uso inadequado de material vegetal; o que, em conjunto, deve estimular a Farmacovigilância na área (COCA et al., 2009; ALLARD, 2013; KUBA, 2015).

2.4 Farmacovigilância em Fitoterapia

Uma grande preocupação em relação aos produtos naturais, aliado ao crescimento da sua utilização pela população em geral, baseia-se no fato de que seu uso é, muitas vezes, associado ao conceito de inocuidade e segurança. Em contrapartida, vários autores alertam que possivelmente grande parte de usuários faça uso dessas preparações sem, entretanto, informar aos prescritores ou outros profissionais de saúde, colocando em risco o tratamento clínico (DERGAL et al., 2002; CANTER; ERNST, 2004; BRUNO; ELLIS, 2005; BROWNIE, 2006; FONSECA, 2008; OLIVEIRA, 2015).

O uso de espécies vegetais para finalidades medicinais sem estudos de validação pode contribuir ao risco de manifestação de reações tóxicas, desde alergias na pele e mucosas, até distúrbios cardiovasculares, hepáticos, renais, respiratórios, metabólicos, gastrintestinais, neurológicos e, em alguns casos, o óbito (VASCONCELOS et al., 2009; BALBINO; DIAS, 2010; CAMPOS et al., 2016). A característica tóxica de várias espécies vegetais ocorre devido à presença de certas substâncias que comprometem a atividade de órgãos e sistemas do organismo; comprovando que o uso de plantas não é inócuo, exigindo cuidados na sua utilização (VEIGA-JUNIOR et al., 2005; NICOLETTI et al., 2015).

A caracterização do uso popular de plantas inadequado, com evidências de possíveis efeitos adversos intrínsecos e extrínsecos, deve alertar para a conscientização do pleno exercício da Farmacovigilância em Fitoterapia; exigência essa já enfatizada por mais de uma década, em estudo de Silveira; Bandeira; Arrais (2008) quando o problema já era emergente; mas ainda incipiente no país e no mundo.

Assim, compreendendo a Farmacovigilância como ciência que se refere à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos (WHO, 2003); possibilitando detectar precocemente eventos adversos conhecidos ou não, monitorando também possíveis aumentos na incidência dos mesmos; com avaliação dos benefícios e riscos do produto, para assegurar qualidade, segurança e eficácia compatíveis com uso racional (ANVISA, 2009); é viável que implantação de um sistema efetivo de Farmacovigilância na área de Fitoterapia venha minimizar tais riscos contribuindo no uso seguro e eficaz (SILVEIRA, 2008; NICOLETTI et al., 2015; LEAL; TELLIS, 2015; GONÇALVES, 2016).

Estudo de Leal; Tellis (2015) alertam que embora o uso de plantas para fins medicinais seja crescente na sociedade contemporânea, a Farmacovigilância de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil ainda é incipiente; o que é comprovado em pesquisas recentes que mostram uma grande diferença no número de notificação das mesmas quando comparadas às dos medicamentos convencionais; o que, em conjunto, deve estimular os estudos em Farmacovigilância de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos no Brasil com vistas à diminuição da ameaça que os efeitos adversos e as interações medicamentosas exercem sobre a população e ainda contribuir para o uso racional e a correta tomada de decisão por parte dos profissionais de saúde que atuam nesta área.

Obedecendo as diretrizes traçadas pela OMS, o Ministério da Saúde (MS) vem promovendo uma série de mudanças em suas políticas objetivando ampliar o acesso seguro às plantas medicinais e fitoterápicos para a população, o uso sustentável da biodiversidade e a preservação do conhecimento tradicional, assim como o incentivo à pesquisa e desenvolvimento (P&D) na área. Em 2006, com este propósito publicou a Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos (PNPMF), a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde e em 2009, a implantação do Programa Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos, considerados marcos de extrema importância para o estabelecimento do uso racional de medicamentos contendo drogas de origem vegetal e/ou de plantas medicinais, que visam além da estruturação da Fitoterapia no Brasil, garantia do acesso seguro e ao uso racional de plantas medicinais e de fitoterápicos; ao desenvolvimento de tecnologias e inovações; ao fortalecimento das cadeias e dos arranjos produtivos; ao desenvolvimento do complexo produtivo da saúde permitindo a produção, o registro e comercialização de produtos de origem vegetal com qualidade (BRASIL, 2006a; BRASIL,

2006b, BRASIL, 2009; KLEIN et al., 2009; NICOLETTI et al., 2010).

A partir das políticas de âmbito nacional que definiram diretrizes para plantas medicinais, fitoterápicos e introdução de fitoterápicos e prática da fitoterapia no SUS, fez-se imprescindível a elaboração de normas que abrangessem os diferentes níveis de complexidade característicos desse segmento. Com base nos avanços dos marcos regulatórios relacionados às drogas vegetais que, seja como chás medicinais ou medicamentos, trouxeram o reconhecimento e a valorização da fitoterapia, antes consideradas pela legislação apenas como matéria-prima para produção de derivados (BOORHEW, 2010).

Nessa perspectiva, em 2009 com a criação do Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (NOTIVISA), o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), passou a coletar e armazenar informações de Farmacovigilância de diversos produtos sob vigilância sanitária, incluindo medicamentos fitoterápicos. O sistema NOTIVISA, tem a finalidade de receber notificações de eventos adversos (EA), os danos não intencionais que resultam em incapacidade temporária ou permanente e/ou prolongamento do tempo de permanência na instituição hospitalar ou morte, como consequência de um cuidado de saúde prestado, e de queixas técnicas (QT), quando o problema notificado não lesou o paciente ou profissional; possibilitando um maior fornecimento de dados relacionados à segurança (BRASIL, 2010; OLIVEIRA et al., 2014; LEAL, 2015).

Lima (2013) usou dados do NOTIVISA para demonstrar que entre os anos de 2009 e 2012 foram realizadas 50.824 notificações de EA e QT ligadas à categoria de medicamentos. Deste total, o percentual referente a notificações de plantas medicinais foi de apenas 0,79%. Este número evidencia a grande negligência existente por parte da sociedade usuária e dos profissionais de saúde com o uso e a notificação de EA para esta categoria de produtos.

No contexto da necessidade de produção de conhecimento epidemiológico sobre intoxicações e envenenamentos foi criado o Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX), devido necessidade de se criar um sistema de alcance nacional capaz de fornecer informações precisas sobre agentes tóxicos às autoridades de saúde pública, aos profissionais de saúde e áreas afins e à população em geral (AZEVEDO, 2006).

Nessa perspectiva, os dados do SINITOX registraram a ocorrência de 2.815 casos de intoxicação por plantas no Brasil no período de 2013 a 2016, entre eles 04 (quatro) evoluíram ao óbito e 586 foram ignoradas (BOCHNER et al., 2012; MENDIETA, 2014; SINITOX, 2018).

Apesar de intoxicações humanas fatais causadas por plantas serem raras e o número

incipiente de notificações de reações adversas relatadas não retratarem a realidade, os dados estatísticos devem ser analisados com cautela, pois muitos casos não são registrados ou são notificados como exposição a agente tóxico desconhecido (OLIVEIRA et al., 2003; MONSENY et al., 2015; CAMPOS et al., 2016).

Para controle ou monitoramento das reações adversas relacionadas ao uso de produtos naturais, a realização de estudos científicos aprofundados, principalmente explorando o potencial toxicológico de plantas medicinais, associado aos estudos de Farmacovigilância poderia oferecer vantagens para a promoção de seu uso racional, uma vez que forneceria conhecimentos técnicos que são fundamentais para a garantia da eficácia e segurança dos fitoterápicos, ajudando assim a promoção de seu uso racional (CALIXTO, 2000; OLIVEIRA, 2015).

Apesar do crescimento no cumprimento das políticas públicas das plantas medicinais e fitoterápicos, diversos trabalhos evidenciam a carência de conhecimento por parte dos profissionais da área da saúde, motivado por vários fatores como: ausência da disciplina de Fitoterapia nas grades curriculares, desconhecimento sobre as políticas que implantam e orientam os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde (SUS) para as terapias tradicionais (MACEDO et al., 2016), que apesar dos profissionais perceberem a importância da inserção da fitoterapia no SUS, principalmente na Atenção Primária à Saúde, ainda não possuem conhecimentos suficientes para a correta prescrição e/ou orientação de fitoterápicos aos usuários, além disso, relatam também que a fitoterapia é um tratamento alternativo e veem como principal dificuldade de inserção a questão política e a falta de capacitação dos profissionais de saúde (BARRETO; VIEIRA, 2015), e que os poucos avanços efetivados pela PNPMF na educação superior em saúde repercute negativamente no enfrentamento do mercado de trabalho e na utilização dessa terapêutica (SÁ, 2016).

Para Borges e Alves (2018), é indispensável adotar novas medidas estratégicas em áreas como: gestão, política, saúde e educação para a construção de um futuro compatível com a realidade sanitária, socioeconômica, cultural e tecnológica do Brasil, o qual exige profissionais de saúde qualificados em concordância com uma fitoterapia de bases científicas frente ao grande avanço da busca por qualidade de vida.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Realizar estudo etnofarmacológico de espécies vegetais empregadas por usuários do serviço público de nefrologia e hepatologia no município de São Luís, capital do estado do Maranhão, Brasil.

3.2 Objetivos específicos

- a) correlacionar o perfil socioeconômico o emprego popular medicinal de espécies vegetais pelos usuários dos serviços de hepatologia e nefrologia selecionados;
- b) identificar espécies vegetais empregadas terapeuticamente por usuários do serviço de nefrologia e hepatologia;
- c) investigarr a forma de utilização das espécies vegetais empregadas na amostra em estudo;
- d) comparar a informação popular do uso de espécies vegetais na amostra em estudo aos dados científicos, especialmente aos estudos etnobotânicos, etnofarmacológicos e toxicológicos registrados na literatura especializada;
- e) investigar riscos associados ao uso de espécies vegetais na amostra em estudo;
- f) contribuir com ações de Farmacovigilância no Estado.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de estudo observacional, transversal analítico para coleta de dados etnofarmacológicos. Para a caracterização do uso de plantas para fins medicinais na amostra em estudo foi realizada a compra de material vegetal ou coleta e identificação botânica das espécies vegetais referidas nos usuários dos serviços de hepatologia e nefrologia da esfera administrativa pública da capital maranhense.

4.2 Estudo etnofarmacológico

4.2.1 Área de estudo

A coleta dos dados etnofarmacológicos foi desenvolvida em estabelecimentos de saúde da esfera administrativa pública, que ofereçam serviço de nefrologia e hepatologia no município de São Luís, Maranhão, Brasil. A coleta dos dados etnofarmacológicos, foi desenvolvida nos bairros da cidade de São Luís, Maranhão, divididos em 7 (sete) distritos sanitários (Bequimão, Centro, COHAB, Coroadinho, Itaqui Bacanga, Tirirical e Vila Esperança), segundo critério de divisão definidos pela Lei nº 1.648, em 10 de janeiro de 1966 pela Secretaria Municipal de Saúde (SEMUS) de São Luís. Para a etapa de coleta de material botânico foram realizadas excursões nos locais de cultivo e/ou ocorrência natural referidos pelos entrevistados (PEIXOTO; MAIA, 2013). Algumas amostras de material vegetal foram adquiridas no comércio local (farmácias, drogarias e/ou estabelecimentos de venda de produtos naturais).

4.2.2 Amostra populacional

Para a coleta dos dados etnofarmacológicos foi empregada amostra não probabilística de conveniência, sendo selecionados usuários maiores de 18 (dezoito) anos do serviço de nefrologia e hepatologia em atendimento nos estabelecimentos de saúde da esfera administrativa pública no município de São Luís, estado do Maranhão, Brasil.

O tamanho da amostra a qual foi aplicada a pesquisa etnofarmacológica foi obtido através da fórmula de Tamanho Amostral para Proporção Populacional, quando se conhece o tamanho da população:

$$n = \frac{z_{\frac{\alpha}{2}}^2 N \pi (1 - \pi)}{e^2 (N - 1) + \frac{z_{\alpha\pi}^2}{2} (1 - \pi)}$$

Onde, $z_{\frac{\alpha}{2}}$: valor crítico da distribuição normal correspondente ao grau de confiança desejado; π : estimativa da prevalência de uso; e : erro amostral; N : tamanho da população.

Fundamentado em estudos etnodirigidos locais (AMARAL, 2007; NEIVA et al., 2014; VIEIRA et al., 2014; GODINHO, 2017; FERREIRA, 2018; MORAIS, 2019) considerou-se prevalência de 30% do uso de plantas, erro de 5% e intervalo de confiança de 90%.

Para a seleção dos participantes nesse estudo foram considerados os indivíduos, maiores de 18 (dezoito) anos, que estiveram em atendimento no serviço de nefrologia e/ou hepatologia em estabelecimento de saúde da esfera administrativa pública no município de São Luís, estado do Maranhão, Brasil. Foram excluídos os portadores de deficiência mental ou com qualquer comprometimento no nível de consciência, que impossibilite resposta clara e objetiva. Os indivíduos que concordaram em participar foram esclarecidos do objeto do estudo e tiveram que assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A) para permissão da utilização e divulgação dos dados obtidos na pesquisa.

As unidades de saúde autorizadas pela Superintendência de Educação em saúde para a realização da pesquisa foram: Centro de Saúde de Fátima (C.S. Fátima); Centro de especialidades médicas Vila Esperança (CEM Vila Esperança); Unidade Mista do Bequimão (UMIB); Centro de especialidades médicas Filipino (CEM Filipino). O C.S. Fátima foi o único referido como um serviço de hepatologia, enquanto as outras unidades foram referidas como centros de serviço em nefrologia.

O tamanho amostral para o serviço de nefrologia foi: CEM Vila Esperança (n=48); UMIB (n=51); CEM Filipino (n=46). O que totalizou um tamanho amostral de 145 indivíduos para o serviço de nefrologia e 84 indivíduos para o serviço de hepatologia.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da Universidade Federal do Maranhão, com parecer nº 2.364.891 (ANEXO).

4.2.3 Coleta e análise dos dados etnofarmacológicos

De maio a julho de 2018 foram realizadas entrevistas estruturadas e não estruturadas, contendo perguntas com foco na abordagem das espécies vegetais empregadas por usuários do

serviço de nefrologia e hepatologia, através de um questionário (APÊNDICE B). Aos entrevistados que referiram o uso de plantas foram avaliadas como variáveis: a percepção pessoal da doença, nome(s) da(s) planta(s), a(s)forma(s) de preparação, a(s) parte(s) utilizada(s), forma de obtenção, origem da informação, cuidados no armazenamento e conservação da preparação, conhecimento sobre possíveis efeitos colaterais e contraindicação; além dos dados socioeconômicos para caracterização dos entrevistados. As indicações terapêuticas referidas foram agrupadas em categorias de uso adaptadas a partir da Classificação Estatística de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, proposta pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2016).

4.2.4 Coleta e identificação botânica

Para aquisição de material botânico foram selecionados participantes, denominados de informantes-chave (entrevistados selecionados na amostra por demonstrarem conhecimento da flora local, experiência e tradição no uso de plantas como recurso terapêutico), e que em pleno acordo, participaram das excursões ao campo para coleta do material botânico, incluindo paisagens da zona urbana (parques, praças, quintais e hortas) e zona rural e ou, aquisição por compra. Espécies vegetais referidas de uso medicinal pelos entrevistados que não foram possíveis de coleta em área de ocorrência natural ou cultivo controlado, foram adquiridas, por compra, no comércio local (farmácias, drogarias e/ou estabelecimentos de venda de produtos naturais) (PEIXOTO; MAIA, 2013).

Para as espécies disponíveis para coleta, essa foi realizada em duas fases na primeira, o informante-chave teve a liberdade para coletar o material botânico, após a identificação do material pelo nome vernacular regional, com observação e registro dos cuidados adotados nessa etapa. Em seguida, foram realizadas novas coletas pela equipe, priorizando a obtenção de partes vegetativas e reprodutivas das espécies vegetais indicadas, em obediência as normas de coleta estabelecidas na literatura especializada (PEIXOTO; MAIA, 2013); e preparadas exsiccatas e enviadas ao Herbário Ático Seabra da Universidade Federal do Maranhão, São Luís, MA, para identificação botânica, onde estão registradas.

A nomenclatura científica foi aferida de acordo com os bancos de dados da Lista de Espécies da Flora do Brasil, *The Plant List* e *Tropics*, utilizando o sistema de classificação Cronquist. As amostras adquiridas por compra foram identificadas através de comparação com as descrições existentes em compêndios oficiais (DUTRA, 2011; BRASIL, 2010).

4.2.5 Levantamento bibliográfico

A partir da análise dos dados obtidos na pesquisa de campo foi realizado levantamento nas bases de dados PUBMED, *Google Scholar*, *Scielo*, *Biological Abstracts*, *Chemical Abstracts*, *Medline*, *Lilacs* e *Web of Science*; bem como em monografias, dissertações e teses, com ênfase nas pesquisas nas áreas de etnobotânica, etnofarmacologia, química, farmacologia e toxicologia, para análise da concordância do uso referido pela população em estudo aos demais trabalhos, o emprego de espécies vegetais potencialmente tóxicas e em extinção, entre outros.

O emprego das espécies vegetais mais frequentemente referidas nesse estudo para fins medicinais foi confrontado e comparado aos dados científicos registrados na literatura especializada; analisando-se a concordância do uso terapêutico popular referido pela população em estudo aos demais trabalhos etnobotânicos e etnofarmacológicos, o emprego de espécies vegetais potencialmente tóxicas e em extinção, entre outros.

4.3 Análises estatísticas

Os dados etnofarmacológicos foram formatados e analisados com programa estatístico *SPSS* para *Windows* (Chicago, USA), com análise descritiva das variáveis e apresentação em tabelas de frequência; seguida da análise empregando teste de Fisher e teste χ^2 de independência, com nível de significância (α) de 5% para testar a hipótese de associação entre o uso medicinal de plantas e variáveis socioeconômicas (gênero, idade, escolaridade, renda), análise de valor de uso (VDU), definido de acordo com Byg e Baslev (2001), obtido a partir da razão: $VDU = U_{cx} / U_{tx}$, onde (U_{cx}) é o número de indicações para cada categoria e (U_{tx}) é o número total de indicações para todas as categorias. Para avaliar a diversidade de espécies citadas foi analisada a frequência relativa de citação (FRC), obtida a partir da razão FC/N , onde FC representa o número de informantes que mencionaram o uso da espécie e N, o número total de informantes do estudo (TARDIO; PARDO-DE-SANTANA, 2008). Para medir a proporção de informantes que citaram uma espécie como mais importante foi analisado o valor de importância (IVs) que é descrito pela razão entre o número de informantes que consideram a espécie como mais importante (nis) pelo total de informantes (N) (BYG; BALSLEV, 2001). O nível de fidelidade foi calculado através do índice de Concordância de Uso Principal (CUP), proposto por Friedman et al. (1986), conforme a seguinte fórmula $CUP = (ICUP/ICUE) \times 100$,

onde (ICUP) é o número de informantes que citaram o uso principal da espécie e (ICUE) é o número total de informantes que citaram qualquer uso para a espécie (BYG; BASLEV, 2001). Friedman et al. (1986) também propôs a Popularidade Relativa (RP), que é calculado pela razão do número de informantes que citaram uma dada espécie, pelo número de informantes que citaram a espécie mais citada, e a Prioridade de ordenamento (ROP), definida pela multiplicação entre a CUP e a RP.

5 RESULTADOS

5.1 Características socioeconômicas dos usuários que frequentaram os serviços de hepatologia e nefrologia

Este estudo contou com a participação de 84 (oitenta e quatro) indivíduos que durante a realização do estudo frequentaram o serviço público de hepatologia, sendo constatado prevalência de 75% do uso de plantas para fins medicinais; em relação aos usuários que frequentaram os 03 (três) serviços de saúde de nefrologia, em áreas distintas da cidade São Luís, MA, o estudo contou com 145 (centro e quarenta e cinco) indivíduos, sendo constatado prevalência de 60% do uso de plantas para fins terapêuticos (Tabela 1).

Na análise das variáveis socioeconômicas, não foi observada correlação estatística com o uso de plantas por usuários que frequentaram o serviço de saúde de hepatologia; já para os usuários dos serviços de nefrologia as variáveis que possuíram correlação estatística com o uso de plantas foram gênero, idade e renda (Tabela 1).

Em relação ao gênero, dentre os entrevistados que frequentaram o serviço de saúde de hepatologia e nefrologia que referiram utilizar plantas, a maioria foi do sexo feminino (57,14% e 65,52%), respectivamente; contudo, avaliando a utilização de plantas para fins terapêuticos pelos indivíduos do mesmo sexo, no serviço de hepatologia, 72,97% dos entrevistados do sexo masculino e 76,60% dos entrevistados do sexo feminino referiram uso, e no serviço de nefrologia 45,45% dos entrevistados do sexo masculino e 72,15% do sexo feminino afirmaram fazerem uso desta prática popular (Tabela 1).

Para idade dos entrevistados do serviço de hepatologia foi observada uma variação entre 18-67 anos, com predomínio da faixa etária de 48 a 57 anos (25,4%), já para o serviço de nefrologia foi observado uma variação entre 18-75 anos, sendo constatado que os participantes da pesquisa com faixa etária entre 28 e 37 anos (28,97%) foram os mais frequentes (Tabela 1).

Na avaliação do grau de escolaridade, verificou-se que a maioria dos entrevistados que frequentaram o serviço de hepatologia (34,52%) e nefrologia (28,97%) apresentam o ensino médio completo, sendo que destes, 79,31% e 28,97% afirmaram utilizar alguma planta com intuito terapêutico, respectivamente (Tabela 1).

Quanto a renda, observou-se que a maioria dos entrevistados que frequentaram o serviço de hepatologia (50,79%) e nefrologia (60%) possuem renda inferior a 2 salários mínimos.

Tabela 1. Dados socioeconômicos (gênero, idade, escolaridade e renda) dos usuários dos serviços públicos de hepatologia e nefrologia de São Luís, Maranhão, Brasil, sobre uso terapêutico de plantas.

| Variáveis | Uso terapêutico de espécies vegetais por usuários do serviço público de hepatologia | | | | | | | Total | Uso terapêutico de espécies vegetais por usuários do serviço público de nefrologia | | | | | | Total | |
|------------------------|---|--------|--------|-----|--------|-------|-----|--------|--|--------|-------|----|--------|-------|-------|--------|
| | Sim | | | Não | | | Sim | | | Não | | | | | | |
| | N | %C | %L | N | %C | %L | N | | %C | %L | N | %C | %L | N | | % |
| Gênero | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Masculino | 27 | 42,86 | 72,97 | 10 | 47,62 | 27,03 | 37 | 44,05 | 30 | 34,48 | 45,45 | 36 | 62,07 | 54,55 | 66 | 45,52 |
| Feminino | 36 | 57,14 | 76,60 | 11 | 52,38 | 23,40 | 47 | 55,95 | 57 | 65,52 | 72,15 | 22 | 37,93 | 27,85 | 79 | 54,48 |
| Total | 63 | 100,00 | 75,00 | 21 | 100,00 | 25,00 | 84 | 100,00 | 87 | 100,00 | 60,00 | 58 | 100,00 | 40,00 | 145 | 100,00 |
| Idade (anos) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 18-27 | 8 | 12,70 | 61,54 | 5 | 23,81 | 38,46 | 13 | 15,48 | 4 | 4,6 | 26,67 | 11 | 18,97 | 73,33 | 15 | 10,34 |
| 28-37 | 14 | 22,22 | 66,67 | 7 | 33,33 | 33,33 | 21 | 25,00 | 22 | 25,29 | 52,38 | 20 | 34,48 | 47,62 | 42 | 28,97 |
| 38-47 | 11 | 17,46 | 73,33 | 4 | 19,05 | 26,67 | 15 | 17,86 | 15 | 17,24 | 60,00 | 10 | 17,24 | 40,00 | 25 | 17,24 |
| 48-57 | 16 | 25,40 | 76,19 | 5 | 23,81 | 23,81 | 21 | 25,00 | 19 | 21,84 | 63,33 | 11 | 18,97 | 36,67 | 30 | 20,69 |
| > 57 | 14 | 22,22 | 100,00 | 0 | 0,00 | 0,00 | 14 | 16,67 | 27 | 31,03 | 81,02 | 6 | 10,34 | 18,18 | 33 | 22,76 |
| Total | 63 | 100,00 | 75,00 | 21 | 100,00 | 25,00 | 84 | 100,00 | 87 | 100,00 | 60,00 | 58 | 100,00 | 40,00 | 145 | 100,00 |
| Escolaridade | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fundamental incompleto | 13 | 20,63 | 86,67 | 2 | 9,52 | 13,33 | 15 | 17,86 | 20 | 22,99 | 76,92 | 6 | 10,34 | 23,08 | 26 | 17,93 |
| Fundamental completo | 11 | 17,46 | 84,62 | 2 | 9,52 | 15,38 | 13 | 15,48 | 12 | 13,79 | 60,00 | 8 | 13,79 | 40,00 | 20 | 13,79 |
| Médio incompleto | 7 | 28,57 | 77,78 | 2 | 9,52 | 22,22 | 9 | 10,71 | 9 | 10,34 | 69,23 | 4 | 6,90 | 30,77 | 13 | 8,97 |
| Médio completo | 23 | 36,51 | 79,31 | 6 | 28,57 | 20,69 | 29 | 34,52 | 27 | 31,03 | 64,29 | 15 | 25,86 | 35,71 | 42 | 28,97 |
| Superior incompleto | 3 | 4,76 | 37,50 | 5 | 23,81 | 62,50 | 8 | 9,52 | 10 | 11,49 | 50,00 | 10 | 17,24 | 50,00 | 20 | 13,79 |
| Superior completo | 6 | 9,52 | 60,00 | 4 | 19,05 | 40,00 | 10 | 11,90 | 9 | 10,34 | 37,50 | 15 | 25,86 | 62,50 | 24 | 16,55 |
| Total | 63 | 100,00 | 75,00 | 21 | 100,00 | 25,00 | 84 | 100,00 | 87 | 100,00 | 60,00 | 58 | 100,00 | 40,00 | 145 | 100,00 |

Tabela 1. (Continuação)

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|----|--------|-------|----|--------|-------|----|--------|----|--------|-------|----|--------|-------|-----|--------|
| Renda | | | | | | | | | | | | | | | | |
| < 2 salários mínimos | 32 | 50,79 | 76,19 | 10 | 47,62 | 23,81 | 42 | 50,00 | 55 | 63,22 | 63,22 | 32 | 55,17 | 36,78 | 87 | 60,00 |
| 2-4 salários mínimos | 26 | 41,27 | 74,29 | 9 | 42,86 | 25,71 | 35 | 41,67 | 29 | 33,33 | 63,04 | 17 | 29,31 | 36,96 | 46 | 31,72 |
| 5-10 salários mínimos | 5 | 7,94 | 71,43 | 2 | 9,52 | 28,57 | 7 | 8,33 | 3 | 3,45 | 25,00 | 9 | 15,52 | 75,00 | 12 | 8,28 |
| > 10 salários mínimos | 0 | 0,00 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0,00 | 0 | 0,00 |
| Total | 63 | 100,00 | 75,00 | 21 | 100,00 | 25,00 | 84 | 100,00 | 87 | 100,00 | 60,00 | 58 | 100,00 | 40,00 | 145 | 100,00 |

Teste χ^2 de independência. $p < 0,001$; $p < 0,05$; informações destacadas na cor azul representam as espécies vegetais citadas pelos usuários do serviço de hepatologia; informações destacadas na cor laranja representam as espécies vegetais citadas pelos usuários dos serviços de nefrologia; %C: porcentagem por coluna; %L: porcentagem por linha.

5.2 Uso terapêutico e importância das espécies vegetais citadas pelos usuários selecionados dos serviços públicos de hepatologia e nefrologia de São Luís, Maranhão, Brasil

Para análise das indicações terapêuticas do uso de espécies vegetais em usuários dos serviços de hepatologia e nefrologia de São Luís, Maranhão, Brasil, foi feita a categorização destas de acordo com a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde proposta pela Organização Mundial da Saúde (Tabelas 2 e 3) (WHO 2007).

Tabela 2. Uso terapêutico de espécies vegetais citadas pelos usuários selecionados dos serviços público de hepatologia de São Luís, Maranhão, Brasil, classificados quanto às categorias de doenças adaptadas a partir da Classificação Estatística de Doenças e Problemas relacionados à Saúde, proposta pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2016).

| Usos terapêuticos de espécies vegetais citadas por usuários do serviço público de hepatologia | | Citação (N) | Citação (%) | VDU* |
|---|--|-------------|-------------|-------|
| Categorias | Indicação terapêutica | | | |
| Certas doenças infecciosas e parasitárias (A00-B99) | Antimicótico | 1 | 0,704 | 0,007 |
| Doenças do sangue e dos órgãos hematopoiéticos e de certos distúrbios envolvendo o mecanismo imunitário (D50-D89) | Anemia | 2 | 1,408 | 0,014 |
| Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas (E00-E90) | Hipoglicemiante | 3 | 2,113 | 0,021 |
| Doenças do sistema nervoso (G0-G99) | Calmanete | 0,01 | 0,01 | 0,218 |
| | Enxaqueca | 2 | 1,408 | |
| Doenças do aparelho circulatório (I00-I99) | Hipertensão | 3 | 2,113 | 0,021 |
| Doenças do aparelho respiratório (J00-J99) | Antigripe | 9 | 6,338 | 0,063 |
| Doença de pele e do tecido subcutâneo (L00-L99) | Acne | 1 | 0,704 | 0,007 |
| Doenças do aparelho digestivo (K00-K93) | Azia | 2 | 1,408 | 0,408 |
| | Cálculo no ducto biliar | 1 | 0,704 | |
| | Cólica | 7 | 4,929 | |
| | Constipação | 20 | 14,084 | |
| | Doenças hepáticas, sem especificações | 28 | 19,718 | |
| Doenças do aparelho geniturinário (N00-N99) | Doença inflamatória do útero | 17 | 11,972 | 0,161 |
| | Infecção do trato urinário | 6 | 4,225 | |
| Sintomas, sinais e achados clínicos e laboratoriais anormais, não classificados em outra parte (R00-R99) | Dor de garganta | 1 | 0,704 | 0,056 |
| | Febre | 2 | 1,408 | |
| | Outros sintomas e sinais relacionados à ingestão de alimentos e líquidos | 2 | 1,408 | |
| | Tosse | 3 | 2,113 | |
| Ferimento, intoxicação e outras consequências de causas externas (S00-T98) | Cicatrizante | 2 | 1,408 | 0,014 |

(*) Valor de Diversidade de Uso (VDU), obtido através da fórmula: $VDU = U_{cx} / U_{tx}$, onde (U_{cx}) é o número de indicações para cada categoria e (U_{tx}) é o número total de indicações para todas as categorias.

As categorias de maior frequência de uso das espécies vegetais por usuários do serviço público de hepatologia foram as doenças do aparelho digestivo (VDU = 0,408), seguida por doenças do sistema nervoso (VDU = 0,218) e doenças do aparelho geniturinário (VDU = 0,161) (Tabela 2). Em relação às categorias de maior frequência de usos das espécies vegetais citadas por indivíduos que frequentam o serviço público de nefrologia foram as doenças do aparelho digestivo (VDU = 0,31), seguida por doenças do sistema nervoso (VDU = 0,187), sinais, sintomas e achados clínicos e laboratoriais anormais, não classificados em outra parte (VDU = 0,114), doenças do aparelho respiratório (VDU = 0,112) e doenças do aparelho geniturinário (VDU = 0,107) (Tabela 3).

Tabela 3. Uso terapêutico de espécies vegetais citadas pelos usuários selecionados dos serviços público de nefrologia de São Luís, Maranhão, Brasil, classificados quanto às categorias de doenças adaptadas a partir da Classificação Estatística de Doenças e Problemas relacionados à Saúde, proposta pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2016)

| Usos terapêuticos de espécies vegetais citadas por usuários dos serviços públicos de nefrologia | | Citação (N) | Citação (%) | VDU* |
|---|-------------------------------|-------------|-------------|-------|
| Categorias | Indicação terapêutica | | | |
| Certas doenças infecciosas e parasitárias (A00-B99) | Antibiótico | 1 | 0,38 | 0,015 |
| | Antimicótico | 1 | 0,38 | |
| | Antiparasitário | 1 | 0,38 | |
| | HIV | 1 | 0,38 | |
| Doenças do sangue e dos órgãos hematopoiéticos e de certos distúrbios envolvendo o mecanismo imunitário (D50-D89) | Anemia | 2 | 0,77 | 0,007 |
| Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas (E00-E90) | Dislipidemia | 2 | 0,76 | 0,065 |
| | Hipoglicemiante | 12 | 4,59 | |
| | Nutritivo | 3 | 1,15 | |
| Transtornos mentais e comportamentais (F00-F99) | Antidepressivo | 1 | 0,38 | 0,011 |
| | Transtorno de alimentação | 1 | 0,38 | |
| | Prevenção de perda de memória | 1 | 0,38 | |
| Doenças do sistema nervoso (G0-G99) | Calmanete | 48 | 18,53 | 0,187 |
| | Enxaqueca | 1 | 0,38 | |
| Doenças do aparelho circulatório (I00-I99) | Hipertensão | 3 | 1,15 | 0,011 |
| Doenças do aparelho respiratório (J00-J99) | Antigripe | 28 | 10,81 | 0,112 |
| | Sinusite | 1 | 0,38 | |
| Doença de pele e do tecido subcutâneo (L00-L99) | Alopecia | 1 | 0,38 | 0,003 |

Tabela 3. (Continuação)

| | | | | |
|--|---|----|-------|-------|
| | Azia | 3 | 1,15 | |
| | Cirrose | 1 | 0,38 | |
| | Cólica | 25 | 9,65 | |
| Doenças do aparelho digestivo (K00-K93) | Constipação | 18 | 9,95 | 0,31 |
| | Doenças hepáticas, sem especificações | 31 | 11,97 | |
| | Gastrite | 3 | 1,15 | |
| Doenças do aparelho geniturinário (N00-N99) | Doença inflamatória do útero | 9 | 3,47 | |
| | Infecção do trato urinário | 2 | 0,77 | 0,107 |
| | Insuficiência renal | 17 | 6,51 | |
| Sintomas, sinais e achados clínicos e laboratoriais anormais, não classificados em outra parte (R00-R99) | Antiinflamatório | 4 | 1,53 | |
| | Dor de cabeça | 1 | 0,38 | |
| | Dor generalizada | 5 | 1,91 | |
| | Dor na garganta | 3 | 1,15 | |
| | Febre | 5 | 1,93 | 0,114 |
| | Outros sintomas e sinais relativos à ingestão de alimentos e líquidos | 11 | 4,21 | |
| | Vômito | 1 | 0,38 | |
| Ferimento, intoxicação e outras consequências de causas externas (S00-T98) | Cicatrizante | 14 | 5,4 | 0,05 |

(*) Valor de Diversidade de Uso (VDU) obtido através da fórmula: $VDU = U_{cx} / U_{tx}$, onde (U_{cx}) é o número de indicações para cada categoria e (U_{tx}) é o número total de indicações para todas as categorias.

Quando questionados em relação a fonte de informação sobre o uso de plantas para fins medicinais citadas pelos usuários dos serviços de hepatologia e nefrologia selecionados, predominou a informação obtida de familiares e amigos (79,76% e 73,10%), seguida dos meios de comunicação (13,09% e 17,93%) e profissionais de saúde (7,14% e 8,96%), respectivamente (Figura 1).

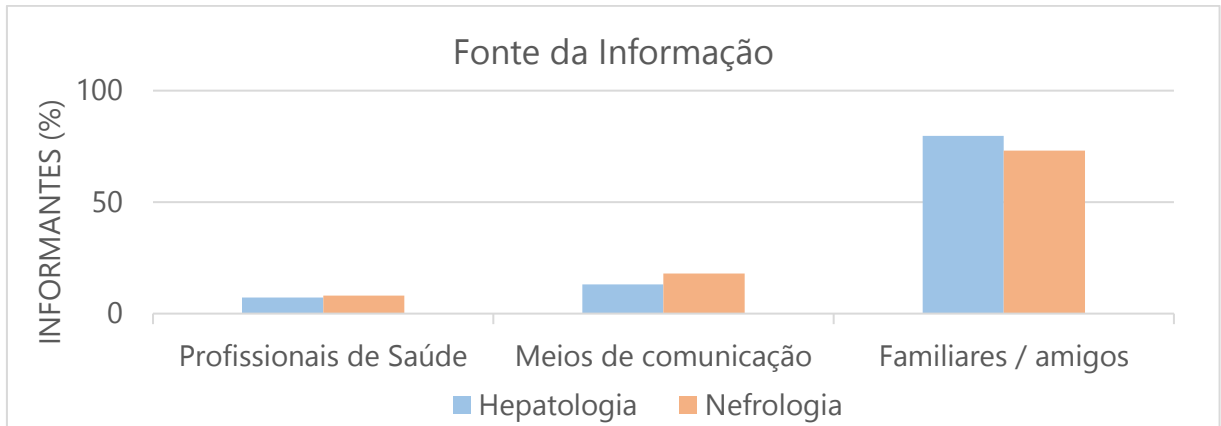


Figura 1. Fontes de informação sobre o uso de plantas para fins medicinais em entrevistados selecionados dos serviços de saúde públicos de hepatologia (n=63) e nefrologia (n=87) de São Luís, Maranhão, Brasil.

Em relação ao local de aquisição da espécie vegetal referido pelos usuários do serviço de hepatologia, predominou quintal/horta caseira (50%), seguido de mercado/feiras livres (29,7%), e quanto aos usuários de nefrologia, predominou quintal/horta caseira (50,56%), seguidos de mercado/feiras livres (32,58%) (Figura 2).

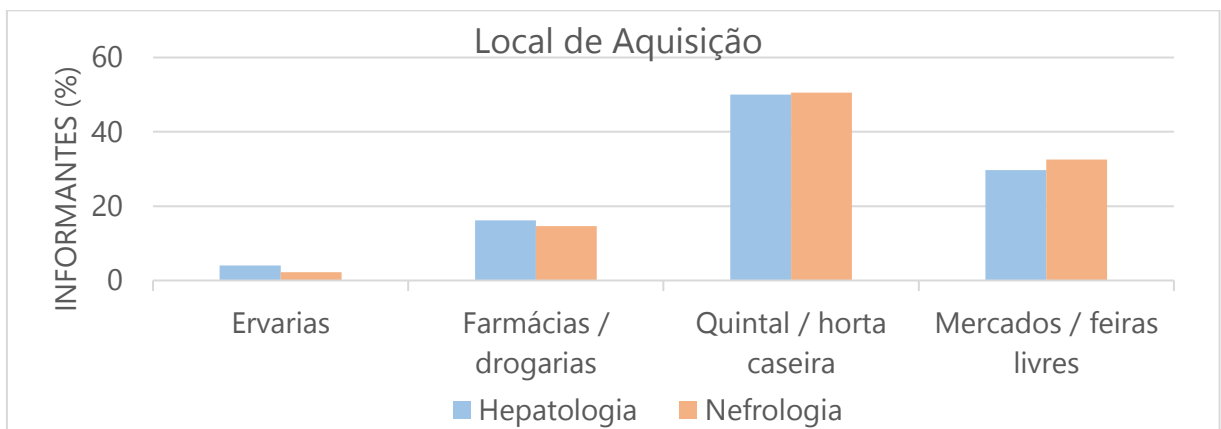


Figura 2. Local de aquisição de espécies vegetais para fins medicinais em entrevistados selecionados dos serviços de saúde públicos de hepatologia (n=63) e nefrologia (n=87) de São Luís, Maranhão, Brasil.

Ao serem questionados sobre a forma de preparação utilizada previamente no uso de plantas como terapêutica, a maioria dos entrevistados do serviço de hepatologia e nefrologia referiram o consumo em forma de decocção (30,25% e 57,15%) e infusão (30,25% e 31,58%), respectivamente (Figura 3).

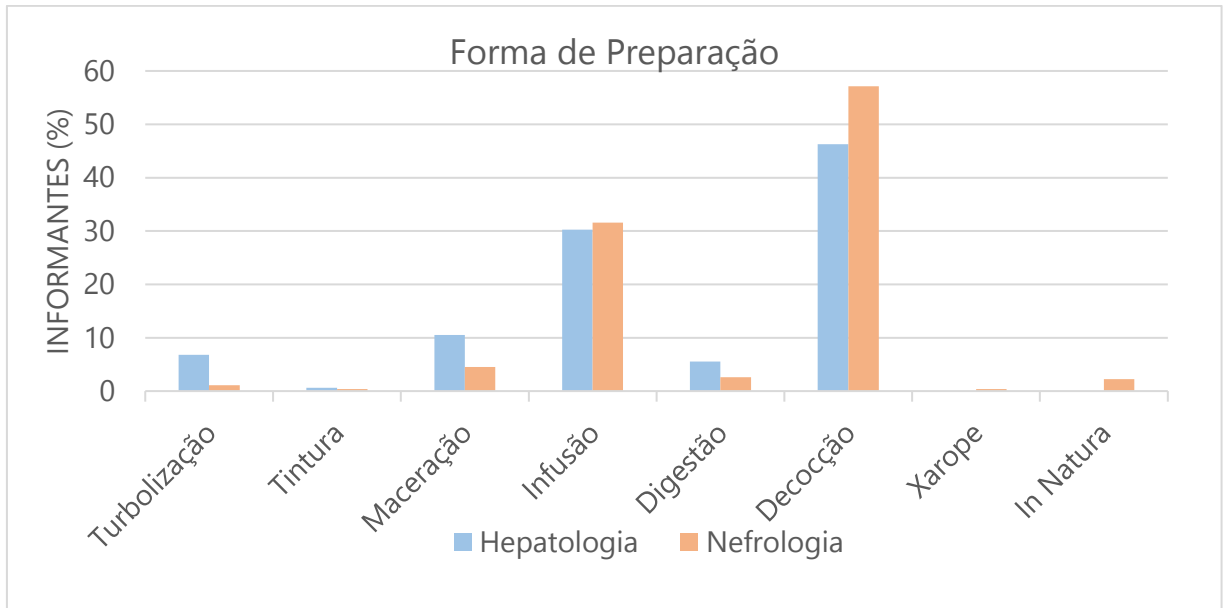


Figura 3. Distribuição dos entrevistados selecionados nos serviços de saúde públicos de hepatologia (n=63) e nefrologia (n=87) de São Luís, Maranhão, Brasil, quanto ao modo de preparações obtidas a partir de espécies vegetais empregadas para uso medicinal.

Questionados sobre uso de utensílios, local e tempo de armazenamento da preparação obtida a partir do material vegetal empregado na terapêutica, a maioria dos entrevistados dos serviços de hepatologia e nefrologia (58,2% e 47,9%) faz uso imediato da preparação, sem necessidade de armazenamento (Figura 4). Dentre os que armazenam, a maioria acondiciona a preparação em depósito de plástico (23,34% e 66,67%) ou de vidro (66,67% e 21,56%) (Figura 5), mantendo a preparação enquanto durar a quantidade preparada ou os sintomas (39,2% e 43,5%) (Figura 6).

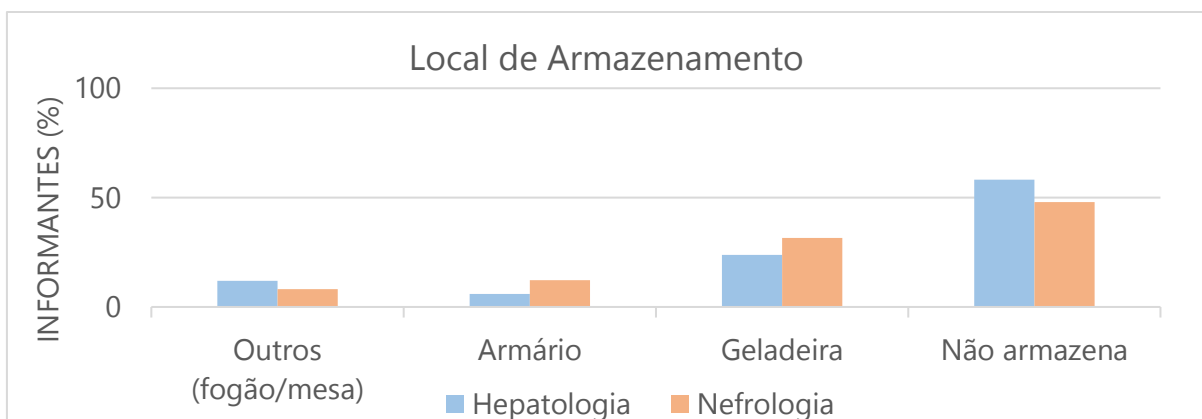


Figura 4. Distribuição dos entrevistados selecionados dos serviços de saúde de hepatologia (n=63) e nefrologia (n=87) de São Luís, Maranhão, Brasil, quanto ao local utilizado para o armazenamento de preparações obtidas a partir de espécies vegetais empregadas para uso medicinal.

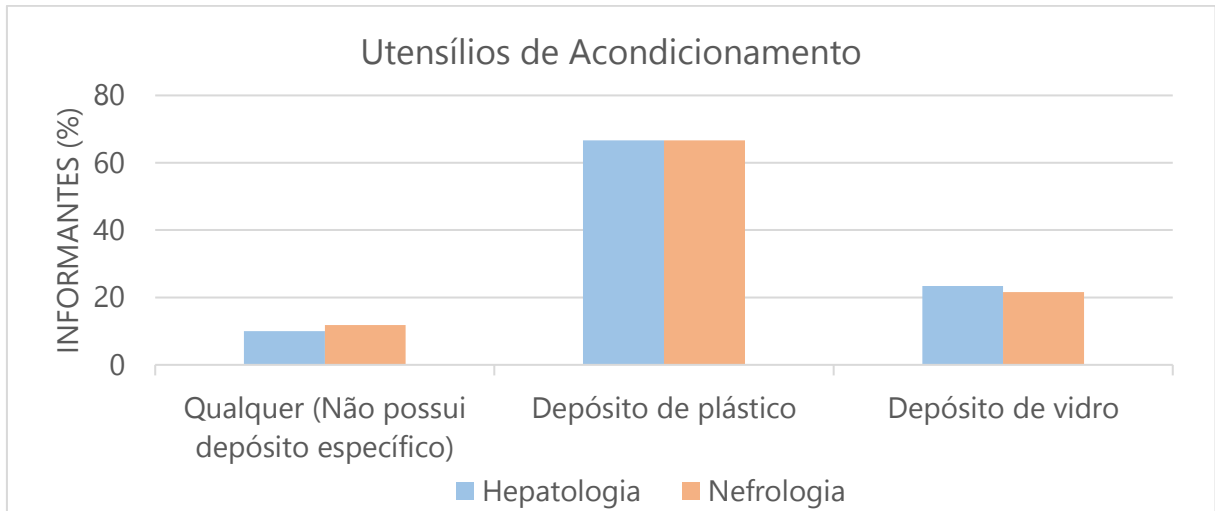


Figura 5. Distribuição dos entrevistados selecionados dos serviços de saúde públicos de hepatologia (n=63) e nefrologia (n=87) de São Luís, Maranhão, Brasil, quanto ao utensílio utilizado para o armazenamento de preparações obtidas a partir de espécies vegetais empregadas para uso medicinal.

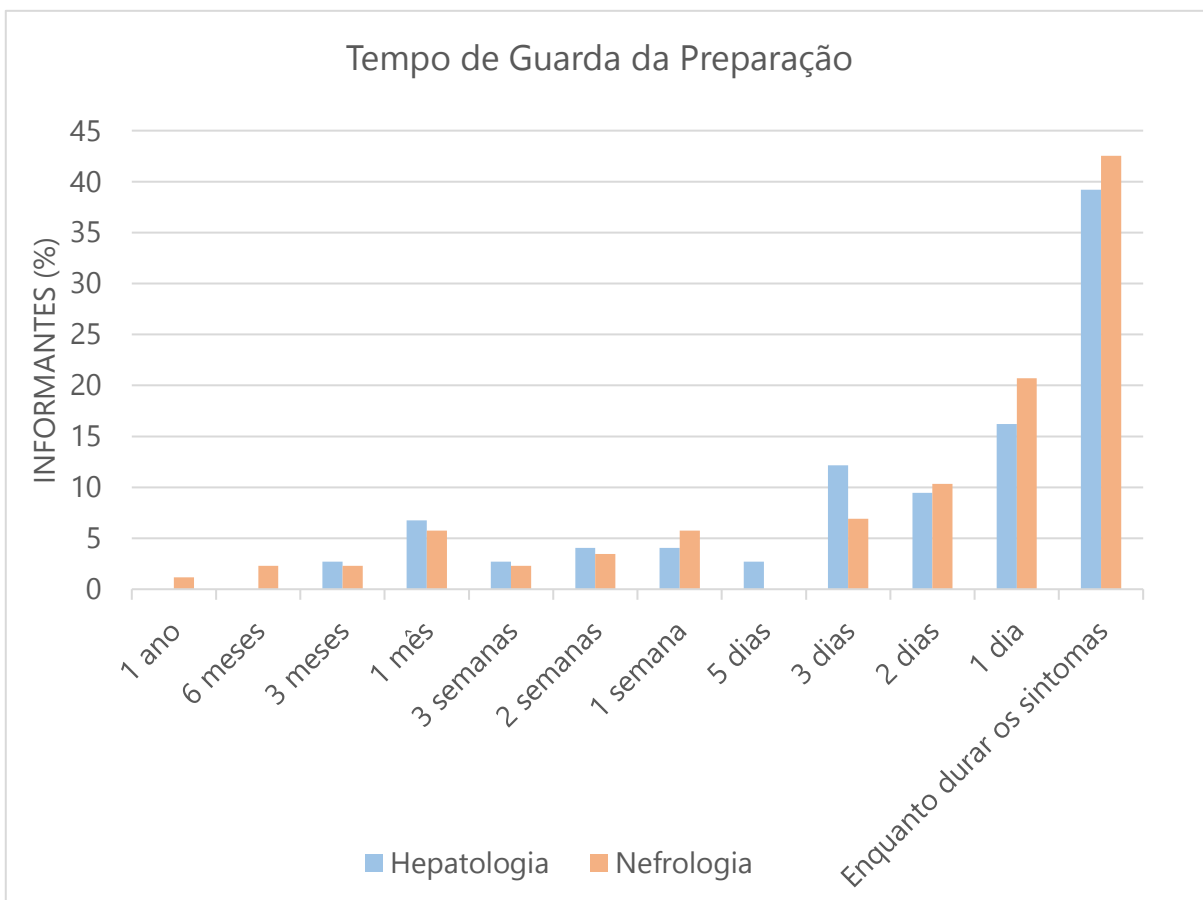


Figura 6. Distribuição dos entrevistados selecionados dos serviços de saúde públicos de hepatologia (n=63) e nefrologia (n=87) de São Luís, Maranhão, Brasil, quanto ao tempo de guarda da preparação obtida a partir do material vegetal empregado na terapêutica.

Com relação à frequência de administração, 47,76% dos entrevistados do serviço de hepatologia referem utilizar o produto 01 (uma) vez por dia, no entanto, 39,77% dos entrevistados dos serviços de nefrologia relataram fazer uso 03 (três) vezes por dia da preparação (Figura 7).

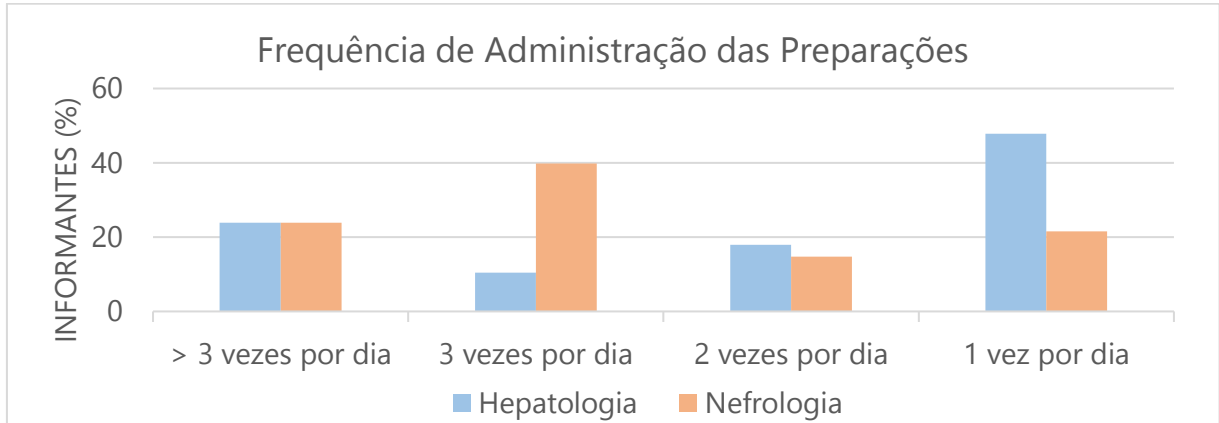


Figura 7. Frequência de administração de espécies vegetais para uso com fins medicinais citados pelos entrevistados selecionados dos serviços de saúde públicos de hepatologia (n=63) e nefrologia (n=87) de São Luís, Maranhão, Brasil.

Indagados sobre o nível de satisfação terapêutica com as preparações obtidas de plantas, os usuários dos serviços de hepatologia e nefrologia classificaram o tratamento como bom (62,13% e 63,34%) ou ótimo (37,87% e 35,55%), respectivamente.

Quando questionados quanto ao conhecimento sobre toxicidade, perigos ou riscos no emprego das espécies como recurso terapêutico, a maior parte dos entrevistados dos serviços de hepatologia e nefrologia (92,86% e 85,52%) refere desconhecimento relacionado aos potenciais perigos na utilização de plantas; e apenas 7,14% e 14,48% destes, afirmaram reconhecer potenciais perigos nessa prática, respectivamente (Figura 8).

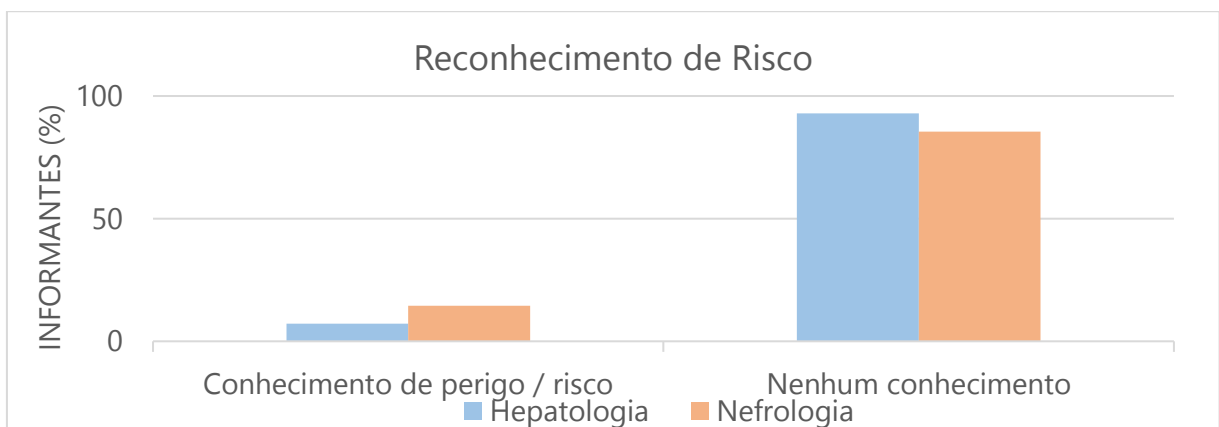


Figura 8. Distribuição dos entrevistados selecionados nos serviços de saúde públicos de hepatologia (n=63) e nefrologia (n=87) de São Luís, Maranhão, Brasil, quanto ao reconhecimento de toxicidade, perigos e/ou risco pelo uso das espécies vegetais referidas para fins terapêuticos.

Dentre as plantas referidas com potencial perigo para o ser humano, ocorreu grande diversidade de citações, como transcritas das falas dos entrevistados a seguir:

“A raiz de Timbó parece uma batata, mas ela é altamente venenosa. Se colocar ela no rio você vai ver que todos os peixes vão morrer”

“A urtiga dá muita coceira”

“Tomar Babosa é abortivo”

“A Comigo ninguém pode é perigosa. Ela coça bastante e pode fazer você passar mal”

“O único efeito da babosa é que eu senti uma baita diarreia”

“O contato com a urtiga causa muita coceira”

“Eu não recomendo usar o manacá, pois é uma planta venenosa e pode levar a morte”

“O noni, todo mundo fala que serve para tudo, mas a fruta é venenosa, além do cheiro ser muito ruim”

“Me falaram para tirar a planta de casa pois era tóxica” (entrevistado se referia a planta com nome de copo-de-leite)

Com base no procedimento metodológico adotado, os entrevistados do serviço público de hepatologia referiram, por nome vernacular, 43 (quarenta e três) e 56 (cinquenta e seis) espécies vegetais empregadas para fins terapêuticos por usuários que frequentam o serviço público de nefrologia de São Luís (Tabela 4); constatando-se que a maioria dos entrevistados, atribuíram o emprego e o conhecimento terapêutico de mais de uma espécie vegetal, o que pode retratar a amplitude de apropriação do conhecimento tradicional na população em estudo.

A Tabela 4 apresenta a distribuição das espécies vegetais referidas pelos entrevistados dos serviços públicos de hepatologia e nefrologia selecionados por nome botânico, família, nome vernacular regional, parte usada, número de citações, uso principal, Frequência Relativa de Citação (FRC), Valor de Importância (IVs), Índice de Concordância de Uso Principal (CUP), Popularidade Relativa (RP) e Prioridade de Ordenamento (ROP).

Foram identificadas 41 espécies vegetais a partir de material coletado em campo. As espécies vegetais referidas de uso medicinal na amostra em estudo que não foram coletadas em habitat natural ou em área de cultivo, foram adquiridas por compra no comércio local, com avaliação de autenticidade fundamentado em compêndios oficiais, a saber: *Allium sativum* L. (alho), *Baccharis crispa* Spreng. (carqueja), *Cynara cardunculus* L. (alcachofra), *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss (espinheira santa), *Pimpinella anisum* L. (erva-doce), *Rhamnus purshiana* DC. (cáscara sagrada), *Senna alexandrina* Mill. (sene) (BRASIL, 2010; 2017).

Tabela 4. Relação das espécies vegetais empregadas terapeuticamente pelos usuários selecionados nos serviços de saúde públicos de hepatologia (n=63) e nefrologia (n=87) de São Luís, Maranhão, Brasil, distribuídas por nome botânico, família, nome vernacular regional, parte usada, número de citações, uso principal, Frequência Relativa de Citação (FRC), Valor de Importância (IVs), Índice de Concordância de uso Principal (CUP), Popularidade Relativa (RP) e Prioridade de ordenamento (ROP).

| Nome botânico* /Família | Nome Vernacular Regional | Parte usada | Citações (n)*** | Uso Principal | Frequência Relativa de Citação (FRC) | Valor de Importância (IVs) | Índice de Concordância de uso Principal (CUP)**** | Popularidade Relativa (RP)***** | Prioridade de ordenamento (ROP) ***** |
|---|-----------------------------|----------------|--------------------|-----------------------------------|---|----------------------------------|---|---------------------------------------|--|
| <i>Allium sativum</i> L. / Amaryllidaceae | Alho ^a | Bulbo | 2 | Cicatrizante | 0,0317 | 0,0158 | 100 | 0,069 | 6,89 |
| | | Bulbo | 2 | Cicatrizante | 0,023 | 0,0115 | 100 | 0,069 | 6,89 |
| <i>Aloe vera</i> L. / Asphodelaceae | Babosa ^b | Casca do caule | 6 | Constipação | 0,095 | 0,032 | 83,34 | 0,334 | 27,778 |
| | | Folha | 4 | Constipação | 0,046 | 0 | 50 | 0,138 | 6,89 |
| <i>Anacardium occidentale</i> L. / Anacardiaceae | Caju ^b | Casca do fruto | 1 | Antimicótico | 0,0158 | 0,0156 | 100 | 0,056 | 5,556 |
| | | Folha | 1 | Antimicótico | 0,0115 | 0 | 100 | 0,035 | 3,45 |
| <i>Annona muricata</i> L. / Annonaceae | Graviola ^b | Folha | 1 | Doenças inflamatórias do útero | 0,0158 | 0 | 25 | 0,223 | 5,556 |
| | | Fruto | 1 | Doenças inflamatórias do útero | 0,0115 | 0 | 100 | 0,034 | 3,448 |
| <i>Attalea speciosa</i> Mart. ex. Spreng. / Arecaceae | Babaçu ^b | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI |
| | | Mesocarpo | 1 | Cicatrizante | 0,0115 | 0,0115 | 100 | 0,035 | 3,45 |

Tabela 4. (Continuação)

| | | | | | | | | | |
|---|---------------------------|------------------|----|---|--------|-------|-------|--------|---------|
| <i>Averrhoa carambola</i> L. / Oxalidaceae | Carambola ^b | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI |
| | | Folha | 4 | Hipoglicemiante | 0,046 | 0,023 | 100 | 0,138 | 13, 793 |
| <i>Baccharis crispa</i> Spreng. / Asteraceae | Carqueja ^a | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI |
| | | Partes aéreas | 1 | Gripe | 0,0115 | 0 | 100 | 0,034 | 3,448 |
| <i>Bauhinia forficata</i> Link / Fabaceae | Pata de vaca ^b | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI |
| | | Folha/ Flor | 2 | Hipoglicemiante | 0,023 | 0 | 50 | 0,0689 | 3,448 |
| <i>Bidens pilosa</i> L. / Asteraceae | Picão ^b | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI |
| | | Folha | 1 | Doenças hepáticas, sem especificações | 0,0115 | 0 | 100 | 0,034 | 3,448 |
| <i>Bixa orellana</i> L. / Bixaceae | Urucum ^b | Fruto | 1 | Antigripe | 0,0158 | 0 | 100 | 0,056 | 5,556 |
| | | Semente | 1 | Antigripe | 0,015 | 0 | 100 | 0,0345 | 3,448 |
| <i>Brassica oleracea</i> L. Brassicaceae | Couve ^b | Folha | 3 | Doenças hepáticas, sem especificações/ Enxaqueca/ Hipoglicemia | 0,047 | 0 | 33,34 | 0,167 | 5,556 |
| | | Folha | 1 | Hipoglicemiante | 0,0115 | 0 | 100 | 0,034 | 3,448 |

Tabela 4. (Continuação)

| | | | | | | | | | |
|---|--------------------------|----------------|----|--|--------|--------|-------|-------|--------|
| <i>Cissus sicyoides</i> Linn / Vitaceae | Insulina ^b | Folha | 2 | Doenças inflamatórias do útero | 0,0317 | 0,0317 | 50 | 0,556 | 11,112 |
| | | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI |
| <i>Citrus limonia</i> (L.) Osbeck / Rutaceae | Limão ^b | Fruto | 3 | Tosse/ Doenças hepáticas, sem especificações/ Antigripe | 0,047 | 0 | 50 | 0,445 | 22,223 |
| | | Fruto | 3 | Antigripe | 0,035 | 0,0115 | 66,67 | 0,103 | 6,896 |
| <i>Citrus sinensis</i> (L.) Osbeck. / Rutaceae | Laranja ^b | Casca do fruto | 8 | Doenças hepáticas, sem especificações | 0,127 | 0,079 | 50 | 0,445 | 22,223 |
| | | Casca do fruto | 10 | Cólica | 0,0115 | 0,092 | 60 | 0,344 | 20,689 |
| <i>Cymbopogon citrates</i> (DC) Stapf / Poaceae | Capim Limão ^b | Folha | 8 | Calmanete | 0,127 | 0,095 | 75 | 0,445 | 33,334 |
| | | Folha | 13 | Calmanete | 0,149 | 0,057 | 61,54 | 0,448 | 27,586 |
| <i>Cynara cardunculus</i> L. / Asteraceae | Alcachofra ^a | Folha | 2 | Doenças inflamatórias do útero | 0,032 | 0,048 | 100 | 0,112 | 11,112 |
| | | Folha | 3 | Doenças hepáticas, sem especificações | 0,035 | 0 | 66,67 | 0,103 | 6,89 |
| <i>Dysphania ambrosioides</i> L. / Amaranthaceae | Mastruz ^b | Folha | 1 | Doenças inflamatórias do útero | 0,0158 | 0 | 100 | 0,056 | 5,556 |
| | | Folha | 9 | Cicatrizante | 0,104 | 0,023 | 77,78 | 0,31 | 24,137 |

Tabela 4. (Continuação)

| | | | | | | | | | |
|--|------------------------|-------------|----|---|--------|--------|--------|--------|--------|
| <i>Eucalyptus globules</i> Labill / Myrtaceae | Eucalipto ^b | Folha | 3 | Calmante | 0,047 | 0 | 66,67 | 0,167 | 11,112 |
| | | Folha | 6 | Antigripe | 0,069 | 0,035 | 66,67 | 0,206 | 13,79 |
| <i>Fridericia chica</i> (Bonpl.)/ Bignoniaceae | Pariri ^b | Folha | 3 | Insuficiência renal | 0,047 | 0,0158 | 66,667 | 0,167 | 11,112 |
| | | Folha | 10 | Insuficiência renal | 0,0115 | 0,057 | 30 | 0,348 | 10,348 |
| <i>Gossypium hirsutum</i> L. / Malvaceae | Algodão ^b | Flor | 4 | Doença inflamatória do útero | 0,063 | 0 | 100 | 0,223 | 22,223 |
| | | Folha | 3 | Doença inflamatória do útero | 0,035 | 0,0115 | 33,34 | 0,1035 | 3,448 |
| <i>Hibiscus abdariffa</i> L. / Malvaceae | Hibisco ^b | Folha | 1 | Doenças inflamatórias do útero | 0,0158 | 0 | 25 | 0,223 | 5,556 |
| | | Flor/ Folha | 5 | Outros sintomas e sinais relativos à ingestão de alimentos e líquidos | 0,057 | 0,035 | 60 | 0,172 | 10,344 |
| <i>Himatanthus drasticus</i> (Mart.)/ Apocynaceae | Janaúba ^b | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI |
| | | Folha | 1 | Gastrite | 0,0115 | 0 | 100 | 0,0345 | 3,448 |
| <i>Iodina rhombifolia</i> Hook. & Arn. / Santalaceae | Anador ^b | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI |
| | | Folha | 5 | Dor generalizada | 0,057 | 0,035 | 80 | 0,172 | 13,79 |

Tabela 4. (Continuação)

| | | | | | | | | | |
|---|-------------------------------|---------------|----|-----------------|--------|--------|-------|--------|--------|
| <i>Jatropha gossypifolia</i> L. / Euphorbiaceae | Pião Roxo ^b | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI |
| | | Folha | 1 | Gastrite | 0,0115 | 0,0115 | 100 | 0,0345 | 3,448 |
| <i>Lactuca sativa</i> L. / Asteraceae | Alface ^b | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI |
| | | Folha | 1 | Hipoglicemiante | 0,0115 | 0 | 100 | 0,035 | 3,448 |
| <i>Lippia alba</i> (Mill) N. E.Brown / Verbenaceae | Erva cidreira ^b | Partes aéreas | 18 | Calmanete | 0,0285 | 0,158 | 83,34 | 1 | 83,334 |
| | | Partes aéreas | 25 | Calmanete | 0,287 | 0,092 | 80 | 0,862 | 68,96 |
| <i>Malpighia glabra</i> L. / Malpighiaceae | Acerola ^b | Folha | 1 | Tosse | 0,0158 | 0 | 100 | 0,056 | 5,556 |
| | | NI | NI | NI | 0,0115 | 0,0115 | NI | NI | NI |
| <i>Matricaria chamomilla</i> L. / Asteraceae | Camomila ^b | Flor | 1 | Calmanete | 0,0158 | 0,0158 | 100 | 0,056 | 5,556 |
| | | Folha/ flor | 11 | Calmanete | 0,126 | 0,0115 | 81,82 | 0,379 | 31,035 |
| <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reiss / Celastraceae | Espinheira santa ^a | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI |
| | | Folha | 1 | Cólica | 0,0115 | 0,0115 | 100 | 0,034 | 3,448 |

Tabela 4. (Continuação)

| | | | | | | | | | |
|--|------------------------|--------------------------|----|---|--------|--------|-------|-------|--------|
| <i>Mentha arvensis</i> L. / Lamiaceae | Vique ^b | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI |
| | | Folha | 3 | Antigripe | 0,035 | 0,023 | 100 | 0,103 | 10,344 |
| <i>Mentha piperita</i> L. / Lamiaceae | Hortelã ^b | Folha | 10 | Antigripe | 0,0158 | 0,0158 | 50 | 0,556 | 27,778 |
| | | Folha | 11 | Antigripe | 0,126 | 0,0115 | 72,72 | 0,379 | 27,58 |
| <i>Morinda citrifolia</i> L./ Rubiaceae | Noni ^b | Fruto | 1 | Outros sinais e sintomas relacionados à ingestão | 0,0158 | 0,0158 | 50 | 0,445 | 5,556 |
| | | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI |
| <i>Myracrodruon urundeuva</i> Fr. Allem. / Anacardiaceae | Aroeira ^b | Bulbo | 4 | Doenças inflamatórias do útero | 0,0634 | 0,0634 | 50 | 0,223 | 11,112 |
| | | Folha/ Casca do caule | 3 | Cicatrizante/ Cólica/ Doenças hepáticas, sem especificações | 0,035 | 0,023 | 33,34 | 0,104 | 3,45 |
| <i>Ocimum basilicum</i> L. / Lamiaceae | Manjeriçã ^b | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI |
| | | Folha | 2 | Cicatrizante/ Nutritivo | 0,023 | 0 | 50 | 0,069 | 3,448 |
| <i>Passiflora edulis</i> Sims. / Passifloraceae | Maracujá ^b | Fruto/ Folha | 1 | Calmante | 0,0158 | 0,0158 | 50 | 0,445 | 5,556 |
| | | Folha/ Flor | 2 | Calmante | 0,023 | 0,023 | 100 | 0,069 | 6,89 |

Tabela 4. (Continuação)

| | | | | | | | | | |
|---|------------------------------|------------|----|--|--------|--------|-------|-------|--------|
| <i>Peumus boldus</i> Molina / Monimiaceae | Boldo do Chile ^a | Folha | 1 | Doenças hepáticas, sem especificações | 0,0158 | 0,0156 | 100 | 0,056 | 5,556 |
| | | Folha | 5 | Doenças hepáticas, sem especificações | 0,126 | 0,0115 | 100 | 0,034 | 3,448 |
| <i>Phyllanthus niruri</i> L. / Phyllanthaceae | Quebra-pedra ^b | Folha | 1 | Cálculos no ducto biliar | 0,0158 | 0,0158 | 100 | 0,056 | 5,556 |
| | | Folha/Raiz | 12 | Insuficiência renal | 0,138 | 0,069 | 100 | 0,414 | 41,379 |
| <i>Pimpinella anisum</i> L. / Apiaceae | Erva-doce ^a | Fruto | 1 | Calmanete | 0,0158 | 0 | 100 | 0,056 | 5,556 |
| | | Semente | 4 | Calmanete | 0,0459 | 0,0115 | 100 | 0,138 | 13,79 |
| <i>Plectranthus barbatus</i> Andrews / Lamiaceae | Boldo ^b | Folha | 15 | Doenças hepáticas, sem especificações | 0,238 | 0,19 | 80 | 0,834 | 66,667 |
| | | Folha | 29 | Cólica | 0,34 | 0,218 | 48,27 | 1 | 48,27 |
| <i>Rhamnus purshiana</i> DC. / Rhamnaceae | Cáscara Sagrada ^a | Raiz | 16 | Constipação | 0,254 | 0,158 | 87,5 | 0,889 | 77,778 |
| | | Raiz | 15 | Constipação | 0,173 | 0,115 | 93,34 | 0,517 | 48,27 |
| <i>Senna alexandrina</i> Mill./ Fabaceae | Sene ^a | Folha | 1 | Constipação | 0,0158 | 0,0158 | 100 | 0,056 | 5,556 |
| | | Folha | 5 | Calmanete | 0,057 | 0,0115 | 40 | 0,172 | 6,896 |

Tabela 4. (Continuação)

| | | | | | | | | | |
|--|---------------------------|------------------|----|---|--------|--------|-------|--------|-------|
| <i>Turnera ulmifolia</i> L. / Passifloraceae | Chanana ^b | Raiz/ Flor | 3 | Doenças inflamatórias do útero/ Doenças hepáticas, sem especificações/ Insuficiência renal | 0,047 | 0 | 33,34 | 0,167 | 5,556 |
| | | Folha/ raiz/flor | 4 | Doenças hepáticas, sem especificações | 0,046 | 0 | 25 | 0,137 | 3,448 |
| <i>Uncaria tomentosa</i> (Willd.) DC. / Rubiaceae | Unha de gato ^b | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI |
| | | Partes aéreas | 1 | Insuficiência renal | 0,0115 | 0,0115 | 100 | 0,0345 | 3,448 |
| <i>Zingiber officinale</i> Roscoe. / Zingiberaceae | Gengibre ^b | Raiz | 4 | Doenças hepáticas, sem especificações/ dislipidemia/tosse/dor na garganta | 0,065 | 0,016 | 25 | 0,223 | 5,556 |
| | | Raiz | 7 | Antigripe | 0,081 | 0,035 | 57,14 | 0,241 | 13,79 |

(*) Plantas referidas pelos entrevistados pelo nome vernacular regional/local; ^a:material vegetal adquirido por compra no comércio local; ^b: material vegetal coletado com exsicata registrada no Herbário Ático Seabra da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís, Maranhão, Brasil; informações destacadas na cor azul representam as espécies vegetais citadas pelos usuários do serviço de hepatologia; informações destacadas na cor laranja representam as espécies vegetais citadas pelos usuários dos serviços de nefrologia (***) Entrevistados referiram mais de uma espécie vegetal empregadas terapeuticamente; (****)Frequência Relativa de Citação (FRC) é obtida a partir da razão FC/N, onde FC representa o número de informantes que mencionaram o uso da espécie e N, o número total de informantes do estudo (TARDIO; PARDO-DE-SANTANA, 2008). (*****)Valor de Importância (IVs) é descrito pela razão entre o número de informantes que consideram a espécie como mais importante (nis) pelo total de informantes (N) (BYG ; BALSLEV, 2001).(*****)Índice de Concordância de Uso Principal (CUP) definido de acordo com Friedman et al. (1986), conforme a seguinte fórmula: $CUP = (ICUP/ICUE) \times 100$, onde (ICUP) é número de informantes que citaram o uso principal da espécie e (ICUE) é o número total de informantes que citaram qualquer uso para a espécie. (*****) Popularidade Relativa (RP) definido de acordo com Friedman et al., (1986), calculado pela razão do número de informantes que citaram uma dada espécie, pelo número de informantes que citaram a espécie mais citada. (*****) Prioridade de ordenamento (ROP) definido de acordo com Friedman et al., (1986), conforme a seguinte fórmula: $ROP = (CUP \times RP)$. (*****) NI: não informado.

Baseados em índices etnofarmacológicos, no serviço de hepatologia entre as plantas identificadas, foi constatado predomínio de *Lippia alba* (n=18; FRC=0,028; IV_s=0,158; CPU=83,34; RP=1; ROP=83,334) indicada para calmante, *Rhamnus purshiana* DC. (n=16; FRC=0,254; IV_s=0,158; CPU=87,5; RP=0,889; ROP=77,778) para tratamento de constipação e *Plectranthus barbatus* Andrews (n=15; FRC=0,254; IV_s=0,158; CPU=87,5; RP=0,889; ROP=77,778) para tratar doenças hepáticas. Em relação aos serviços público de nefrologia constatou-se predomínio de *Lippia alba* (n=25; FRC=0,287; IV_s=0,092; CPU=80; RP=0,862; ROP=68,96) indicada para calmante, *Rhamnus purshiana* DC. (n=15; FRC=0,173; IV_s=0,115; CPU=93,34; RP=0,517; ROP=48,27) para tratamento de constipação, *Plectranthus barbatus* Andrews (n=29; FRC=0,034; IV_s=0,218; CPU=48,27; RP=1; ROP=48,27) para tratar cólica, *Phyllanthus niruri* L. (n=12; FRC=0,138; IV_s=0,069; CPU=110; RP=0,414; ROP=41,379) indicada para insuficiência renal (Tabela 4).

Em atendimento ao procedimento metodológico proposto nesse estudo, as espécies vegetais mais frequentemente referidas pelos entrevistados nos serviços selecionados, a partir da identificação botânica no Herbário “Ático Seabra”/UFMA ou com base nas descrições dos compêndios oficiais, foram inventariadas na literatura especializada, com ênfase aos estudos de toxicidade, comprovando-se que dentre as espécies empregadas na prática popular, *Aloe vera* L., *Rhamnus purshiana* D. C., *Averrhoa carambola* L. e *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC., são plantas tóxicas, com alguns estudos evidenciando eventos adversos decorrentes do uso em humanos, inclusive com referências a hepatotoxicidade e nefrotoxicidade.

6 DISCUSSÃO

Nesse estudo constatamos alta prevalência do uso de plantas com finalidades terapêuticas; o que corrobora com estudos etnodirigidos nacionais e locais que demonstram taxas superiores a 60% para uso de plantas para fins medicinais pela população local (ARAÚJO et al., 2014a; NEIVA et al., 2014; ALVES et al., 2015; COLET et al., 2015; GHIZI; MEZZOMO, 2015; MESSIAS et al., 2015; FREITAS-JUNIOR, 2017; GODINHO, 2017; GONÇALVES et al., 2017, PIRES et al., 2017; FERREIRA, 2018; MORAIS, 2019).

A elevada prevalência do uso de plantas como recurso terapêutico na sociedade contemporânea, pode ser justificada pelo elevado custo dos medicamentos sintéticos e difícil acesso aos serviços de saúde, especialmente no atual momento de crise econômica no país e, também, a tendência do uso de terapias menos agressivas, destinadas ao atendimento primário à saúde, o que estimula a automedicação pelos produtos naturais, alicerçado ao mito do “natural não faz mal”. Com ênfase com ênfase a população em estudo, essa alta prevalência também pode ser justificada pelos drásticos indicadores sociais do Estado, reconhecido como detentor da maior proporção de pessoas em condições de pobreza extrema, bem como pelas características da população maranhense com reconhecida manutenção das tradições e culturas locais (CALDAS; SAMPAIO, 2016; MAIA et al., 2016; FERREIRA, 2018).

A constatação da elevada prevalência do uso de plantas para fins medicinais na amostra em estudo, merece destaque, dados os entrevistados serem pacientes portadores de afecções hepáticas e renais, o que pode potencializar seus agravos à saúde já que diversas plantas usualmente empregadas têm comprovação de hepatotoxicidade e nefrotoxicidade, a exemplo de *Aloe vera* L. (babosa), *Rhamnus purshiana* D. C (cáscara sagrada), *Averrhoa carambola* L. (carambola) e *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. (unha-de-gato).

Nos usuários dos serviços de hepatologia, não houve correlação entre as variáveis socioeconômicas, demonstrando que o uso de plantas para fins medicinais pela população local independe tanto de idade e sexo, como do nível econômico e da escolaridade. Esse resultado pode demonstrar a situação atual do uso de plantas, através da mudança no perfil dos usuários de produtos naturais (ARAÚJO et al., 2014a; OLIVEIRA, 2014; MESSIAS et al., 2015). Já para os usuários dos serviços de nefrologia, as variáveis que apresentaram correlação estatística com o uso de plantas foram gênero, idade e renda.

Historicamente a Fitoterapia teve momentos de uso marginalizado, predominando apenas nas classes sociais de menor renda e grau de instrução; mas atualmente é constatado que as classes sociais mais favorecidas também estão utilizando com bastante frequência tais produtos e seus derivados, o que pode ser justificado pelo modismo de consumo de produtos naturais (BRASILEIRO et al., 2008; VEIGA-JUNIOR, 2008; LIMA et al., 2010; SILVA et al., 2010; OLIVEIRA et al., 2011; ARAUJO et al., 2014). Nesse sentido, Araújo (2017) enfatiza que o uso de plantas medicinais está presente e em plena ascensão nos países com diferentes realidades culturais e econômicas.

Na análise das indicações terapêuticas das plantas referidas pelos entrevistados do serviço de hepatologia foi evidenciada predominância de indicação de espécies vegetais para tratar doenças do aparelho digestivo, seguida por doenças do sistema nervoso e doenças do aparelho geniturinário. Nos usuários dos serviços de nefrologia predominou plantas para doenças do aparelho digestivo, seguida por doenças do sistema nervoso e sinais, sintomas e achados clínicos e laboratoriais anormais, não classificados em outra parte.

Resultados esses que corroboram aos estudos de Reis et al. (2017) que identificaram entre as categorias as plantas usadas para doenças e sintomas do sistema digestório, geniturinário e sistema nervoso. Estudo de Ghizi e Mezzomo (2015) demonstra que as propriedades terapêuticas das plantas mais frequentemente referidas foram para doenças digestivas, seguida de efeito calmante. Madeiro e Lima (2015) identificam predomínio de uso de plantas para problemas digestivos e problema no sistema geniturinário.

Nesse contexto, merece destaque a automedicação por plantas e produtos derivados para os distúrbios do aparelho digestivo, principalmente na fase inicial, onde os sintomas tendem a serem menosprezados pelos pacientes, o que favorece a automedicação, sendo constatado que dentre os medicamentos mais utilizados na automedicação, 60% são para o aparelho digestivo; o que certamente representa riscos (SANTOS JUNIOR, 2006; OLIVEIRA, 2009; MIRANDA; VIEIRA, 2014; ARAÚJO et al., 2015).

Os produtos naturais, especialmente de origem vegetal, são considerados popularmente como alternativas promissoras para recuperação da saúde com menores custos e maiores benefícios; alicerçado, ainda, na herança cultural e na crença popular da eficácia para os mais diversos agravos a saúde e na ausência de riscos ou perigos, o que pode justificar a grande diversidade de categorias e indicações terapêuticas observadas

nesse estudo (TEIXEIRA et al., 2014).

Em relação a fonte de informação sobre o uso de plantas para fins medicinais, predominou a informação obtida de familiares, dados estes que corroboram ao estudo de Araujo et al. (2014a), Lopes et al. (2015) e Messias et al. (2015). Segundo Mendieta et al. (2014), a família representa importante fonte de informações e incentivo ao uso de plantas na prática popular; indicando que os primeiros contatos ocorrem ainda na infância ao observarem seus parentes próximos utilizando produtos naturais para fins medicinais, verbalizando oralmente o nome de diversas plantas e suas indicações.

No entanto, nesse estudo constatamos, também, elevada porcentual dos meios de comunicação como fonte de informação. Nesse contexto, Ferreira (2018) enfatiza o papel dos diversos meios de comunicação como forte influenciador nas crenças e práticas populares dos mais jovens; repercutindo no aumento do uso de plantas para fins medicinais nas faixas etárias mais baixas.

Nesse contexto, as mídias sociais são recursos não tradicionais importantes para democratização das informações cientificamente validadas sobre plantas medicinais e seus derivados, devendo ser consideradas em projetos de saúde, por possuírem mecanismos gerenciais de fácil acesso que favorecem maior proximidade com o público. Entretanto nesse amplo universo, é possível encontrar diversos conteúdos de teor não científico que induzem ao uso irracional de plantas medicinais, com divulgações diárias com pouca ou nenhuma ênfase aos efeitos adversos, doses e/ou formas adequadas de uso. Tal situação, aliada à ideia errônea de que plantas medicinais são naturais e não causam malefícios, representam potencial risco à saúde da população, necessitando que fontes seguras de informação sejam mais bem divulgadas (SÁ et al., 2018).

Na análise da fonte de informação merece ainda enfatizar, que os profissionais de saúde não foram referidos pelos entrevistados como principal informante no uso de plantas; como também evidenciado em estudo de Ghizi; Mezzomo (2015). Tal resultado certamente implica em riscos e perigos no uso pela possibilidade real dessa prática popular sem o devido acompanhamento, estar associado a espécies que apresentam registro de toxicidade e contraindicações (LIMA et al., 2014).

Essa situação leva a indagação do porquê mesmo diante da inquestionável ascensão da Fitoterapia na sociedade contemporânea, com determinações normativas que disciplinam e estimulam para uso de plantas medicinais e fitoterápicos no âmbito das Políticas Públicas Nacionais, a prática ainda não está interligada ao ato médico?

Certamente a falta de qualificação dos profissionais de saúde, especialmente os

prescritores, na área responde pela atual situação. Estudo de Fontenele et al. (2013) evidencia que 92,6% dos profissionais de saúde entrevistados referem o conhecimento da Fitoterapia baseado na cultura popular, seja este isoladamente ou com interseção do conhecimento científico, reconhecendo que seus conhecimentos específicos no assunto são limitados.

Na maioria dos cursos de graduação de Medicina, o ensino das terapias alternativas e complementares ainda é incipiente. A falta de conhecimento da farmacologia, botânica, efeitos adversos, interações com outros medicamentos, toxicidade de plantas e o pouco enfoque em terapias alternativas durante a formação acadêmica representam o principal motivo pelo qual a grande maioria dos profissionais de saúde não recomendam medicamentos à base de plantas e suas preparações derivadas (PONTES et al., 2006; ROSA et al., 2011; SANTOS; SEBASTIANI, 2011; LOPES, 2012; ARAUJO et al., 2014b; NASCIMENTO-JUNIOR, 2016).

É necessário que os profissionais de saúde sejam capacitados desde a graduação, para facilitar a melhoria da saúde com produtos de baixo custo e resgatando valores da cultura popular, mas com prescrição fundamentada em espécies vegetais validadas (BASTOS; LOPES, 2010; BRASIL, 2012). A PNPIC (BRASIL, 2006a) e a PNPMF (BRASIL, 2006b) estimulam as universidades e faculdades a inserirem nos cursos de graduações disciplinas com conteúdo voltado para as plantas medicinais e Fitoterapia, preconizando a necessidade de capacitação dos profissionais de saúde, detalhando os aspectos relacionados à manipulação, uso e prescrição de plantas medicinais e produtos fitoterápicos, de acordo com as categorias profissionais (ROSA et al., 2011; CEOLIN et al., 2013; MARTINS et al., 2017).

Ainda nesta perspectiva, destaca-se a importância dos profissionais de saúde estabelecerem uma comunicação eficiente, aproximando-se da realidade cultural dos pacientes e integrando o saber popular ao conhecimento científico, permitindo a aliança de saberes, além de orientá-los para utilização adequada, sem perda da efetividade dos princípios ativos e sem riscos de intoxicações por uso inadequado (CEOLIN et al., 2013; DEBDEEP, 2017). Estudo de Saper (2016) recomenda que o médico deva inserir na sua anamnese, durante a consulta médica, perguntas sobre a prática do uso de plantas medicinais, informando o paciente sobre os aspectos de segurança, qualidade e eficácia inerentes a este uso.

Para garantir o uso racional de plantas medicinais e o uso sustentável da biodiversidade, os profissionais podem atuar na orientação, visando a promoção da saúde,

prevenção e tratamento de doenças, levando em consideração o conhecimento local, incluindo a diversidade de nomes atribuídos à mesma planta. Diante disso, os profissionais de saúde devem estar habilitados sobre a utilização das plantas medicinais para uma melhor intervenção, principalmente na atenção primária à saúde dos usuários, para que possam identificar as necessidades e intervir através de suas práticas e saberes, portanto a qualificação dos profissionais de saúde torna-se imprescindível para o fortalecimento da saúde, com ênfase ao SUS (CEOLIN et al., 2013; ARAUJO et al., 2014a).

Mas devemos enfatizar que o desconhecimento a respeito da Fitoterapia não é um obstáculo somente aos profissionais de saúde, mas também relacionado aos gestores que desconhecem as políticas de implantação da Fitoterapia que, conseqüentemente, levam a postura de descrédito e desconfiança em relação a este tratamento complementar e/ou alternativo. Embora haja as determinações normativas do Governo Federal para estímulo na prática das plantas medicinais e fitoterápicos na atenção primária à saúde, regulamentada através das Políticas Públicas, as iniciativas ainda são pontuais, não sendo o suficiente para torna-la uma prática frequente nos serviços de saúde. Várias dificuldades impedem que todo o potencial desta forma de tratamento seja explorado, o que seria benéfico para os usuários, para o SUS e para o Brasil (FIGUEIREDO et al., 2014; BORGES; SALES, 2018).

Nesse contexto, há necessidade dos pesquisadores e da indústria brasileira em utilizar a legislação nacional para desenvolvimento de estudos voltados à comprovação da segurança e eficácia de espécies vegetais para que haja o desenvolvimento efetivo da cadeia de plantas medicinais e fitoterápicos no país (CARVALHO et al., 2012).

Sendo assim, a difusão de informações acerca de plantas medicinais em atividades de educação permanente com as equipes de saúde nos serviços da atenção primária a saúde e o incentivo às ações educativas com a comunidade ajudariam a qualificar o trabalho com Fitoterapia, implicando absorção de novos conhecimentos sobre o tema (THIAGO, TESSER, 2011; SANTOS, 2012; ANTONIO et al., 2013).

Em relação ao local de aquisição da espécie vegetal, a pesquisa mostrou que a população tem fácil acesso as plantas para uso medicinal, sendo encontradas em maior parte na própria casa, caracterizando-se como os primeiros recursos utilizados para o tratamento e cura das suas enfermidades, grande parte dessa prática, se deve ao não acesso a medicamentos sintéticos, viabilizando, portanto, a utilização de plantas medicinais, já que esta é considerada pela comunidade um recurso barato e eficaz (ALVES et al., 2015).

Alves et al. (2015) demonstram que dos 82% dos entrevistados que utilizam plantas medicinais, 73% obtêm na própria casa ou na comunidade. Para Araujo et al. (2014), dos 79% dos entrevistados que faziam uso de plantas, 49% cultivam em sua própria casa, escola ou em outro ambiente. Os dados desses autores são semelhantes aos resultados obtidos na pesquisa, reforçando assim, a relevância do conhecimento tradicional sobre o uso das plantas, também a forma de cultivo, a fim de valorizar o conhecimento popular e a difusão deste para as demais gerações.

Um fator preocupante nesse contexto pode ser a identificação errada do vegetal, acarretando também erros no cultivo, obtenção das preparações, posologias e indicações terapêuticas incorretas das plantas medicinais. Portanto, faz-se necessário a capacitação de profissionais especializados como: botânicos, enfermeiros, farmacêuticos, médicos entre outros, para a classificação dos vegetais e o ensinamento da forma mais correta da utilização das plantas para uso medicinal desde seleção de material autêntico para cultivo (GONÇALVES et al., 2011; ALVES et al., 2015).

Em relação ao local de aquisição da espécie vegetal também foram citados pelos entrevistados os mercados, feiras livres, farmácias e drogarias, resultados que são compatíveis a diversos estudos etnobotânicos e etnofarmacológicos que demonstram a predominância da aquisição de material vegetal para fins medicinais no mercado, principalmente informal (PESSOA; CARTAGENES, 2010; NASCIMENTO, 2014; NEIVA et al., 2014; VIEIRA et al., 2014; BRITO, 2016; GONÇALVES, 2016; GONDIM, 2016; BATALHA-JUNIOR, 2017; GONDIM, 2019).

No Brasil, vários produtos de origem vegetal são qualificados como “medicamento isento de prescrição” e estão disponibilizados para livre acesso em mercados abertos, feiras, fornecedores de ervas nas ruas, lojas de alimentos considerados saudáveis e supermercados facilitando a utilização sem orientação profissional adequada. Este marketing favorece a exposição dos usuários aos riscos e perigos da comercialização de plantas para uso medicinal sem certificação de qualidade, segurança e eficácia; estimulando a prática da automedicação e conseqüentemente trazendo o risco de potenciais efeitos adversos e/ou intoxicações para o usuário (AMARAL, 1999; 2001; 2003; VEIGA JUNIOR, 2008; GODINHO, 2014; GONÇALVES et al., 2016).

Essa situação pode ser agravada, já que preparações à base de plantas podem ser cadastradas na ANVISA, sob forma não medicamentosa, com registro alimentício. Diante disso, o esclarecimento da população, dos produtores e do setor regulatório, quanto às nuances referentes aos fitoterápicos e alimentos baseados em espécies vegetais, é de

extrema importância para a saúde pública, considerando que o consumo de espécies vegetais cresce a cada dia, e nesse contexto emerge a necessidade de estimular o uso adequado desses produtos com padronização do uso comercial de plantas para fins terapêuticos (NICOLETTI et al., 2010; SOARES; MENDONÇA, 2010; LIMA et al., 2014).

Apesar do reconhecido risco associado ao uso de plantas e preparações derivadas quando adquiridas no comércio informal, a exemplo de mercados e feiras livres, vale destacar que a aquisição de produtos vegetais para fins terapêuticos em farmácias e drogarias, sob a responsabilidade técnica do farmacêutico, não assegura produtos sem desvios de qualidade (GODINHO, 2014; BRITO, 2015; GONÇALVES, 2016; GONDIM, 2019); o que deve estimular as ações efetivas de Farmacovigilância na área.

Em relação as formas de preparação mais utilizadas, observou-se o predomínio do consumo em forma de decocção e infusão. Estudo realizado por Ribeiro et al. (2014) demonstrou que a decocção (46,11%) foi o método de preparação mais utilizado, seguido pela infusão (9,84%).

Assim como a decocção, a infusão mantém o material vegetal em contato com um solvente em temperatura elevada (normalmente água), permanecendo em contato durante um certo tempo, contudo, se utilizada de forma prolongada, pode resultar na alteração das substâncias extraídas. A transformação de insumos em produtos requer planejamento e cuidados específicos, considerando a complexidade de sua composição química e o emprego final do seu produto sem levar a perdas de componentes importantes (SIMÕES et al., 2017).

Os entrevistados do serviço de hepatologia referem preferir utilizar as preparações logo após o seu preparo, dentre os que referem armazenamento das preparações caseiras, a maioria acondicionava as preparações em frascos de plásticos e deixavam essas preparações armazenadas enquanto durasse o estoque preparado ou enquanto os sintomas fossem mantidos. Resultado esse semelhante aos encontrados por Balbino et al. (2013), Ghizi e Mezzomo (2015), Godinho (2017), Gonçalves et al. (2017); mas que serve de alerta para o direcionamento de estudos para definição de posologia a partir de plantas. Para os entrevistados dos serviços de nefrologia houve frequência de uso da preparação predominantemente por mais de 3 vezes ao dia.

Oliveira e Lucena (2015) observaram em seu estudo, que os entrevistados quanto à dosagem a ser tomada, 82% afirmaram tomar de 1 a 2 xícaras ao dia, 10% de 2 a 3 xícaras ao dia e 8% alegaram tomar a quantidade que achar necessário, podendo

ultrapassar 4 xícaras ao dia; evidenciando variação com relação a dosagem de acordo com a experiência do entrevistado.

A RDC nº 26 da ANVISA, de 13 de maio de 2014 estabelece que quando o produto for um chá medicinal, a droga vegetal fica com o prazo de validade estabelecido para o produto de até 01 (um) ano de validade. Quando as partes de drogas vegetais a serem utilizadas forem de consistência menos rígida, tais como folhas, flores, inflorescências e frutos, deve ser utilizado o método da infusão, quando forem partes de drogas vegetais com consistência rígida, tais como cascas, raízes, rizomas, caules, sementes e folhas coriáceas, devem ser utilizados o método da decocção (BRASIL, 2014a). É privativa da indústria farmacêutica a fabricação da tintura mãe (BRASIL, 1977). Não existe uma legislação referente para lambedores.

Estudos de Ribeiro et al. (2013) demonstram que os entrevistados quando questionados sobre a forma de armazenamento, ocorreu grande divergência nas respostas: 30% guardam seus chás, garrafadas e infusões na geladeira, principalmente para tomar ao longo do dia, 32% não guardam os preparados, mas tomam-nos imediatamente após o preparo, e a maioria (38%) não se preocupa com a temperatura em que o preparado será submetido na conservação, deixam à temperatura ambiente.

Albuquerque e Andrade (2008) afirmam que preparações obtidas para partir de decocção e infusão devem ficar armazenadas no máximo por 24 horas.

Embora os resultados apresentados nesse estudo demonstrem elevado percentual de usuários que utilizam plantas como terapêutica, com grande índice de satisfação, sem atribuição de reconhecimento de efeitos colaterais e desconhecendo riscos ou perigos no uso; deve-se lembrar que o uso de plantas como recurso terapêutico não pode ser alicerçado nos mitos que cercam o tema, diante do reconhecimento que as espécies vegetais, contendo na sua composição metabólitos primários e secundários, interagem nos processos fisiológicos, podendo desencadear a ação terapêutica desejada ou ocasionar efeitos prejudiciais graves. Constatação que evidencia, mais uma vez, a necessidade de pesquisas e desenvolvimento de caráter inter e multidisciplinar, visando a manutenção e valorização do conhecimento tradicional, porém com garantia de segurança, eficácia e qualidade das espécies vegetais empregadas para fins terapêuticos (FERREIRA, 2018).

Oliveira et al. (2014) constataram que nos entrevistados que estão em tratamento contra o câncer quanto ao uso de plantas medicinais, a maioria dos pacientes (70,83%) que utilizava plantas para tratamento da doença ter afirmado notar melhora nos sintomas da doença, 12,5% disseram ter notado piora dos sintomas. Em estudo de Araújo et al.

(2007) todos os pacientes que usaram alguma planta medicinal afirmaram ter obtido melhora relativa dos sintomas com tal prática e não ter apresentado efeitos adversos ou indesejáveis. Já no estudo de Alves et al. (2015), dos entrevistados que utilizam as plantas medicinais, mais de 90% da amostra informou que o tratamento com ervas é bastante eficiente, alcançando sempre o resultado esperado.

As espécies vegetais mais referidas pelos entrevistados para fins terapêuticos pelos usuários do serviço de hepatologia foram: *Lippia alba* (Mill) N. E. Brown. (erva cidreira) indicada para calmante e *Rhamnus purshiana* DC. (cáscara sagrada) para constipação (Tabela 4). Já pelos usuários do serviço de nefrologia foram: *Lippia alba* (Mill) N. E. Brown. (erva cidreira) indicada para calmante e *Plectranthus barbatus* Andrews (boldo) para tratamento de cólica (Tabela 4).

Espécies vegetais com alto índice de concordância de uso, sendo, portanto, referidas por vários informantes para uma mesma indicação terapêutica é sugestivo da real efetividade (FRIEDMAN et al., 1986), representando ferramenta valiosa na seleção de espécies vegetais para a continuidade dos estudos de validação, na garantia do uso seguro e eficaz das plantas (VIEIRA et al., 2014).

A espécie *Lippia alba* apresenta como seus principais constituintes: flavonoides (luteonina, apigenina e naringenina) e monoterpenos (carvona, mirceno, citral, limoneno e linalol) (MATOS, 1996; JULIÃO et al., 2003; NETO et al., 2009; SAAD et al., 2009), descritos como responsáveis por sua atividade sedativa, anticonvulsivante, ansiolítica (VALE et al., 1999; VALE et al., 2002; ZÉTOLA et al., 2002; HENEBELLE et al., 2008), citotóxica (AGUIAR, 2006), antiespasmódica (BLANCO et al., 2013), anti-inflamatória e relaxante muscular (VALE et al., 1999; VALE et al., 2002; ZÉTOLA et al., 2002; CUNHA et al., 2010; CONDE et al., 2011).

Em diferentes regiões geográficas e comunidades do Brasil, estudos etnobotânicos e/ou etnofarmacológicos nacionais têm demonstrado indicação de uso popular de *Lippia alba* corroborando com nosso estudo, como calmante (RIBEIRO et al., 2014; RODRIGUES; ANDRADE, 2014; ALVES et al., 2015; CUNHA et al., 2015; MESSIAS et al., 2015; OLIVEIRA, 2015; SILVA et al., 2015; PENIDO et al., 2016; REIS et al., 2017), citada também para distúrbios gastrointestinais, hipertensão, falta de apetite, gripe, cólicas menstruais, enxaqueca e inflamação (FREITAS; COELHO, 2014; RIBEIRO et al., 2014; RODRIGUES; ANDRADE, 2014; ALVES et al., 2015; MESSIAS et al., 2015; OLIVEIRA 2015; SILVA et al., 2015; PENIDO et al., 2016).

Ensaios *in vivo* com extratos etanólicos das folhas de *Lippia alba* e com extratos

da raiz em clorofórmio determinaram DL₅₀ 460 mg/kg e 1466 mg/kg, respectivamente, mostrando ser segura para uso humano (AGUIAR, 2006; SAAD et al., 2009). Olivero-Verbel et al. (2010) em estudo *in vivo* para investigação da toxicidade aguda a partir do óleo de *Lippia alba*, citaram danos efeitos neurológicos em dose igual ou superior a 1500 mg/kg, enquanto na dose 1000 mg/kg, apresentou ligeiros danos ao fígado.

Diversos estudos alertam para a interação de *Lippia alba* com medicamentos sintéticos como o paracetamol, que por usarem a mesma via metabólica pode aumentar a toxicidade desse fármaco e os depressores do sistema nervoso central, pois ao interagir com receptores GABAA pode potencializar o efeito da sedação (HATANO et al., 2012; PEREIRA et al., 2014; SOTO-VÁSQUEZ; ALVARADO-GARCÍA, 2018).

Vale enfatizar que, apesar das divergências e carência nas evidências de segurança, *Lippia alba* está inclusa no Formulário de Fitoterápicos (BRASIL, 2018), compêndio oficial do Brasil, com indicação para uso auxiliar na prevenção da enxaqueca e como analgésico.

A espécie *Rhamnus purshiana* apresenta na composição química derivados hidroxiantracênicos (cascarosídeos e aloínas) e glicosídeos antraquinônicos e antraquinonas livre, resinas, taninos e lipídeos (NADIR, 2000; TUROLLA, 2004).

O uso da *Rhamnus purshiana* para o tratamento de constipação pode estar relacionado com a presença de compostos catárticos que provocam contrações no cólon, com consequente aumento dos movimentos peristálticos. Devido aos compostos antracênicos, a cáscara sagrada atua como colagogo, hipocolesterolemiantes, laxante (quando usada em doses baixas) e purgante (em doses maiores) (CAPASSO et al., 2000; RATES, 2001; LOBO, 2012; DARROZ et al., 2014; SILVA et al., 2014; CIRILLO; CAPASSO, 2015; SIMÕES et al., 2017).

Em estudos etnodirigidos nacionais recentes têm demonstrado o uso de *Rhamnus purshiana* como laxante, no tratamento de feridas e emagrecimento (SANTOS; SEBASTINI, 2011; PEIXOTO et al., 2013; SOUZA; RODRIGUES, 2016; CRUZ, 2017; VALGAS; OLIVEIRA, 2017; SANTOS; TRINDADE, 2017; SILVA et al., 2017; SANTOS et al., 2018).

Mas vale ressaltar que a ingestão de grandes quantidades de cáscara sagrada, em longo prazo, pode levar o usuário a quadros de diarreia severa, ocasionando acentuada perda eletrolítica, vitamínico e mineral, além da perda de líquido; com falsa sensação de emagrecimento; além disso, o uso prolongado pode levar a função prejudicada do intestino e dependência de laxativos, devido utilização abusiva de agentes

antraquinônicos (NADIR, 2000; LOBO, 2012; DARROZ et al., 2014; NAKASONE; TOKESHI, 2015).

Diversos estudos alertam para a interação de *Rhamnus purshiana* com classes de medicamentos sintéticos como os digitálicos, antiarrítmicos, que devido perda de potássio, a toxicidade pode ser potencializada; interagindo também com diuréticos tiazídicos e esteroides corticoadrenais levando a piora na deficiência de potássio e aos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), que pode ter efeito diminuído, devido à inibição da prostaglandina (LOBO, 2012).

Mello et al. (2009) em estudo *in vivo* com aloína refere baixa toxicidade aguda e subcrônica de *Rhamnus purshiana*. Contudo, há relatos de casos de danos hepáticos associados aos glicosídeos antraquinônicos da espécie *Rhamnus purshiana* (NADIR, 2000; MILLS; BONE, 2005; VANDERPERREN et al., 2005; JACOBSEN et al., 2009; BUNCHORNTAVAKUL; REDDY, 2013; AARLAND et al., 2015; NAKASONE; TOKESHI, 2015; BROWN, 2017a). Além de alterações neurológicas e danos a musculatura longitudinal do cólon causado pelas substâncias químicas presentes na espécie e pelos estímulos forçados dos movimentos peristálticos (NADIR, 2000; JACOBSEN et al., 2009; BROWN, 2017a).

Apesar das evidentes limitações para uso, a espécie *Rhamnus purshiana* está inclusa em vários compêndios oficiais do Brasil, tais como: Fitoterápicos de Registro Simplificado (BRASIL, 2014b), Relação Nacional de Medicamentos (BRASIL, 2017) e Formulário de Fitoterápicos (BRASIL, 2018) para uso esporádico, como auxiliar, nos casos de constipação intestinal ocasional (HECKLER et al., 2005; GERALD et al., 2007; LOBO, 2012; CIRILLO; CAPASSO, 2015).

A espécie *Plectranthus barbatus* apresenta como principais constituintes das folhas os diterpenoides, e no óleo essencial são encontrados como componentes principais guaieno e fechona, substâncias responsáveis pelo aroma característico, α -pineno, mirceno, (Z)- β -ocimeno, β -cariofileno e humuleno (SOUSA et al., 1991; ALBUQUERQUE, 2000; MATOS, 2000; KERNTOPF et al., 2002; ALASBAHI; MELZIG, 2010a; BANDEIRA et al., 2011).

As propriedades de *Plectranthus barbatus* incluem emprego terapêutico nas afecções da pele (MESSIAS et al., 2015), abortivo, contraceptivo (ALMEIDA; LEMONICA, 2000; STAUDINGER et al., 2006; ALASBAHI; MELZIG, 2010b), hepatoprotetor (MARTINS et al., 2002; BANDEIRA et al., 2011), colagogo, espasmolítico (LUKHOBBA et al., 2006; SCHULTZ et al., 2007), anti-inflamatório,

analgésico, hipotensor (KELECOM, 1983), antifúngico, antiviral, antimicrobiano (MATU; VAN STADEN, 2003; LUKHOBA et al., 2006; RUNYORO et al., 2006), antitumoral, antioxidante, citotóxico (BHAKUNI et al., 1971; ZELNIK et al., 1977; KUBO et al., 1984; TAMARISIO et al., 1998; COSTA; NASCIMENTO, 2003; LUKHOBA et al., 2006).

Em vários estados do Brasil, estudos etnofarmacológicos têm demonstrado o uso terapêutico popular de *Plectranthus barbatus* para diabetes (OLIVEIRA-JUNIOR et al., 2012; REIS et al., 2017), problemas respiratórios e urinários (REIS et al., 2017), problemas hepáticos (BIESKI et al., 2012; OLIVEIRA-JUNIOR et al., 2012; CONDE et al., 2014; LOBLER et al., 2014) e distúrbios gastrointestinais (SPAGNUOLO; BALDO, 2009; GIRALDI; HANAZAKI, 2010; BIESKI et al., 2012; FREITAS et al., 2012; OLIVEIRA-JUNIOR et al., 2012; LOBLER et al., 2014; RIBEIRO et al., 2014; OLIVEIRA, 2015; TRIBESS et al., 2015; REIS et al., 2017).

Diversos estudos alertam para a interação no uso concomitante da espécie e medicamentos sintéticos; evidenciando que *Plectranthus barbatus* pode potencializar o efeito depressor quando utilizada simultaneamente com medicamentos depressores do SNC (DUBEY et al., 1981; DING; STAUDINGER, 2005; ALASBAHI; MELZIG, 2010b).

Almeida e Lemonica (2000), em estudo *in vivo*, demonstraram que o extrato hidroalcoólico de folhas de *Plectranthus barbatus* (880 mg/kg/dia) exerceu diversos efeitos tóxicos em diferentes períodos de gravidez em ratos, sendo considerado contraindicado em gestantes.

Vale ressaltar que, apesar da carência de evidências de segurança, *Plectranthus barbatus* também está inclusa no Formulário de Fitoterápicos (BRASIL, 2018), com indicação para uso como antidiarréico.

A constatação do uso de *Aloe vera* na amostra em estudo para constipação, certamente representa risco, haja vista as evidências de toxicidade por via oral, sendo reconhecido apenas para uso tópico como cicatrizante (CARVALHO et al., 2008). De acordo com ANVISA (2011), não foi atestada a segurança de uso de produtos alimentícios a base de *Aloe vera*, com a justificativa de que os documentos científicos até o momento recebidos pela organização não foram suficientes para aprovar o registro de *Aloe vera* como alimento.

Silveira et al. (2008) referem que *Aloe vera* apresenta produtos de biotransformação potencialmente tóxicos, portanto não possuem efeitos somente

imediatos e facilmente correlacionados com sua ingestão, mas também efeitos que se instalam em longo prazo e de forma assintomática, podendo levar a um quadro clínico severo, algumas vezes fatal. Estudos demonstram efeitos mutagênicos, citotóxicos (STURBELE et al., 2010), alterações morfológicas no reto e cólon, que podem causar processos inflamatórios e degenerativo (SIMÕES et al., 2017), lesão hepática (YANG et al., 2010; CURCIARELLO et al., 2008; BOTTENBERG et al., 2007), hipotireoidismo (PIGATTO; GUZZI, 2005) e insuficiência renal (LUYCKS et al., 2002).

Os efeitos adversos e tóxicos estão relacionados aos compostos presentes em *Aloe vera*, destacando-se os derivados antracênicos e antraquinonas (SIMÕES et al., 2017; KWACK et al., 2009; ALCANTARA et al., 2014).

Dentre as espécies mais referidas pelos usuários do serviço de nefrologia, é possível evidenciar que *Phyllanthus niruri* L., indicada para insuficiência renal, representa espécie com maior CPU nesse estudo (Tabela 4). Levantamentos etnobotânicos e etnofarmacológicos nacionais, realizados em diferentes regiões geográficas e comunidades do Brasil, têm demonstrado uso da espécie corroborando com nosso resultado, para afecções renais (OLIVEIRA-JUNIOR et al., 2012; RIBEIRO et al., 2014; RODRIGUES; ANDRADE, 2014; TEXEIRA et al., 2014; MESSIAS et al., 2015; PENIDO et al., 2016), lesões hepáticas (RIBEIRO et al., 2014; MESSIAS et al., 2015), antiespasmódico (RODRIGUES; ANDRADE, 2014; MESSIAS et al., 2015); anti-inflamatório (RODRIGUES; ANDRADE, 2014; MESSIAS et al., 2015), antigripal, calmante, diurético (MESSIAS et al., 2015) e diabetes (CUNHA et al., 2015).

Asare et al. (2011) em estudo *in vivo* para investigação da toxicidade aguda utilizando extrato aquoso das folhas de *Phyllanthus niruri* administrado em dose única de 2000 mg/kg e 5000 mg/kg, em ratos fêmeas *Sprague-Dawley*, não foi observada toxicidade nas doses administradas. A análise macroscópica dos órgãos dos animais testados não mostrou qualquer anormalidade. Sendo assim, foi determinada a DL₅₀ do extrato aquoso de *Phyllanthus niruri* é > 5000 mg/kg.

Entretanto, Singh et al. (2016) em estudo *in vivo* para investigação da toxicidade aguda utilizando extrato aquoso das folhas de *Phyllanthus niruri* administrado nas doses de 500 mg/Kg, 1000 mg/kg, 2000 mg/kg, 2500 mg/kg e 3000 mg/kg por 7 dias consecutivos, em modelo de camundongo albino *Swiss*, demonstrou nível sérico elevado de ureia em grupo tratado em doses mais altas, que foi estatisticamente significativo quando comparado ao controle. Foram observadas alterações histológicas em dose mais alta que 2500 mg/kg. A DL₅₀ do extrato aquoso de *Phyllanthus niruri* foi definida em

2590,984 mg/kg; alertando que *Phyllanthus niruri* pode ter efeito tóxico em altas doses, necessitando de precauções na ingestão da espécie.

Quando questionados sobre conhecimento de toxicidade, perigos e riscos associados no emprego de espécies vegetais como recurso terapêutico, a maioria dos entrevistados não reconhece perigos (Figura 4). Estudos etnofarmacológicos locais comprovam que a maioria da população desconhece os riscos e perigos associados ao uso de plantas como recurso terapêutico, o que deve alertar ao potencial de intoxicações por reações adversas intrínsecas e extrínsecas, dada possibilidade do uso de material inadequado dada qualidade, condições de cultivo, preservação, preparação e dosagem inadequada (NEIVA et al., 2014; VIEIRA et al., 2014; GODINHO et al., 2017; FERREIRA, 2018; GONDINHO, 2019; MORAIS, 2019).

A ausência de evidências clínicas rigorosas de muitos produtos naturais representa riscos e perigos aos usuários diante dos estudos insuficientes para a comprovação da eficácia e segurança da utilização como forma de medicamento, sendo alicerçadas apenas no conhecimento popular (BRUNING et al., 2012).

Algumas espécies vegetais consideradas tóxicas pelos entrevistados que frequentam o serviço de hepatologia e nefrologia, possuem relatos de toxicidade comprovada, como *Urtiga dioica* (urtiga) e *Aloe vera* (babosa) que podem levar a dermatite de contato (VENDER, 2003; ABERER, 2007; CAMPOS et al., 2016); *Dieffenbachia* spp. (comigo-ninguém-pode) que pode provocar dor e inchaço na língua, cólicas, salivação, dificuldade de deglutição, sangramento, gastrointestinal, vômitos, diarreias ou até mesmo a morte (SISENANDO; OLIVEIRA, 2017; MARTINS; GERON, 2014); *Derris* spp. (timbó) que pode induzir sintomas semelhantes aos verificados na doença de Parkinson, além de causar irritação ao trato gastrointestinal, brônquios, conjuntivas e pele, causando vômitos, tosse, dispneia dermatites, convulsões e deficiências respiratórias (CORREA, 2011; POLETTTO et al., 2011); *Brunfelsia uniflora* (Pohl) D. Don (manacá) pode causar distúrbios do sistema nervoso central, vômitos, insônia, delírios, convulsões, tremores, confusão mental e até a morte (LORENZI; MATOS 2008; MATOS et al., 2011).

Vale enfatizar que os entrevistados referem uso de espécies vegetais como *Aloe vera* L. (babosa), *Rhamnus purshiana* D. C (cáscara sagrada), *Averrhoa carambola* L. (carambola) e *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. (unha-de-gato) para outros fins terapêuticos, embora com propriedades hepatotóxica e nefrotóxicas bem descritas na literatura (FATIMA; NAYEEM, 2016; BROWN, 2017a), situação que pode levar à piora

no estado de saúde da queixa principal que os condicionam a buscar os serviços selecionados no estudo.

Frente ao exposto nesse estudo, com comparação dos nossos resultados a outros trabalhos que retratam a realidade nacional, merece destaque: a) a alta prevalência do uso popular de espécies vegetais para fins terapêuticos, uso esse alicerçado na informação popular sem a participação efetiva de profissionais de saúde capacitados em Fitoterapia; b) o predomínio de plantas empregadas para fins terapêuticos sem estudos de validação, com constatação que dentre as espécies vegetais mais referidas há estudo de toxicidade em potencial decorrente dos metabólitos secundários produtos da biossíntese da espécie vegetal empregada, bem como de possíveis interações com medicamentos sintéticos usuais, a exemplo de *Lippia alba* e paracetamol; c) o desconhecimento de perigos ou riscos passíveis de serem ocasionados pelo uso irracional de plantas; d) a constatação de uso de plantas sem certificação de qualidade dado local inadequado de aquisição, erros decorrentes da preparação e conservação, posologia inadequada.

Essas constatações isoladamente e/ou em conjunto apontam para a necessidade da atuação efetiva da academia, com as universidades atuando em programas de extensão na perspectiva real do conhecimento científico alcançar a população, com divulgação e acesso às informações, estreitando os laços da academia e sociedade, garantindo a aplicabilidade do “saber” e da “ciência” na melhoria da saúde e qualidade de vida; e, assim em atuação compartilhada com órgãos de fiscalização, garantirmos o exercício pleno da Farmacovigilância em Fitoterapia.

A Fitoterapia exercida e ofertada com qualidade, alicerçada pelas ações de Farmacovigilância em Fitoterapia, é o caminho para a real implantação da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Sabemos que nesse caminho é essencial, também, priorizar ações para facilitar o acesso à formação e educação permanente dos profissionais de saúde, com acompanhamento e avaliação da inserção, fortalecimento e ampliação da participação popular e do controle social, com incentivo a pesquisa e desenvolvimento (P & D), com abordagem de práticas integrativas e complementares nos cursos de graduação e pós-graduação da área da saúde priorizando a biodiversidade do país, promoção do uso racional e garantia do monitoramento da qualidade dos fitoterápicos pelo Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e a garantia de um suporte básico (físico e estrutural) (BRASIL, 2012; VARELA; AZEVEDO, 2014; ZENI et al., 2017).

7 CONCLUSÕES

Podemos concluir:

- a) Alta prevalência do uso de plantas para fins medicinais nos usuários de serviço público de hepatologia e nefrologia da capital maranhense, evidenciando que gênero, idade e renda são variáveis socioeconômicas que influenciam no uso de plantas apenas nos entrevistados do serviço de nefrologia;
- b) Predomina a informação de plantas medicinais obtidas de familiares, não sendo evidenciados profissionais de saúde na indicação;
- c) Na caracterização do uso de plantas constatamos predomínio de material obtido em áreas domésticas, processados preferencialmente com uso de calor (decocção e infusão), sem parâmetros norteadores de posologia, com referências a satisfação do uso dado atribuições de efeitos benéficos e a falta do reconhecimento de riscos e perigos associados a prática;
- d) As espécies vegetais mais referidas foram: *Lippia alba* (Mill) N. E. Brown. (usuários de hepatologia e nefrologia), *Rhamnus purshiana* DC. (usuários de hepatologia) e *Plectranthus barbatus* Andrews (usuários de nefrologia); predominado uso de espécies vegetais nas categorias terapêuticas: doenças do aparelho digestivo, do sistema nervoso e do aparelho geniturinário (usuários de hepatologia) e doenças do aparelho digestivo, sistema nervoso e sinais, sintomas e achados clínicos e laboratoriais anormais, não classificados em outra parte (usuários de nefrologia);
- e) Na comparação da informação popular do uso de espécies vegetais aos dados científicos, os usuários referem o uso de algumas plantas para outros fins terapêuticos, embora com propriedades hepatotóxica e nefrotóxicas bem descritas na literatura, podendo levar à piora no estado de saúde da queixa principal que os condicionam a buscar tais serviços;

Desse modo, são necessárias ações de Farmacovigilância em Fitoterapia, com fiscalização sanitária efetiva e qualificada no controle de qualidade dos produtos naturais usados para fins medicinais, na busca da garantia que o usuário terá produtos sem riscos a sua saúde.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na busca pela contribuição efetiva nas ações de Farmacovigilância em Fitoterapia, a Etnofarmacologia mostra-se como uma ferramenta de extrema relevância no resgate dos saberes tradicionais e sua aplicabilidade científica, aliando as informações adquiridas junto aos usuários dos produtos derivados de plantas medicinais com os estudos químicos, farmacológicos e toxicológicos.

Nesse sentido, a Etnofarmacologia auxilia na bioprospecção de espécies vegetais para pesquisa e desenvolvimento de novos bioprodutos e, alicerça ações de farmacovigilância para alertar quanto aos riscos e perigos associados ao uso de plantas potencialmente tóxicas, especialmente hepatotóxicas e nefrotóxicas, levando o usuário às reações indesejadas e/ou piora no estado de saúde; contribuindo para socialização da pesquisa científica e desenvolvimento da visão crítica tanto dos profissionais de saúde quanto da população sobre o uso adequado de plantas medicinais e fitoterápicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARLAND RC, PERALTA-GOMEZ S, SANCHEZ CM, PARRA-BUSTAMANTE F, VILLA-HERNANDEZ JM, LEON-SANCHEZ FD, PEREZ-FLORES LJ, RIVERA-CABRERA F, MENDOZA-ESPINOZA JA. A pharmacological and phytochemical study of medicinal plants used in Mexican folk medicine. *Indian Journal of Traditional Knowledge*, 14: 550-557, 2015.

ABEBE W. Herbal medication: potential for adverse interactions with analgesic drugs. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 27: 391-401, 2002.

ABNT NBR16530. Ecotoxicidade Aquática – Toxicidade Aguda – Método de ensaio com *Artemia* sp. (Crustáceo Brachiopoda), 2016.

ABRANCHES MV. Plantas Medicinais e Fitoterápicos: abordagem teórica com ênfase em nutrição. 1. ed. Viçosa: AS Sistemas, 2015. 149p.

AGUIAR JS. Atividades antimicrobiana, citotóxica, antitumoral e antiinflamatória de extratos brutos de *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown. 2006. 70 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2006.

ALASBAHI RH, MELZIG MF. *Plectranthus barbatus*: A Review of Phytochemistry, Ethnobotanical Uses and Pharmacology – Part 2. *Planta Medica Letters*, 76: 753-765, 2010a.

_____. *Plectranthus barbatus*: A Review of Phytochemistry, Ethnobotanical Uses and Pharmacology – Part 1. *Planta Medica Letters*, 76: 653-661, 2010b.

ALBUQUERQUE UP, HANAZAKI N. As pesquisas etnodirigidas na descoberta de novos fármacos de interesse médico e farmacêutico: fragilidades e perspectivas. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 16: 678-689, 2006.

ALBUQUERQUE UP, MEDEIROS PM, RAMOS MA, FERREIRA JÚNIOR WS, NASCIMENTO ALB, AVILEZ WMT, MELO JG. Are ethnopharmacological surveys useful for the Discovery and development of drugs from medicinal plants?. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 24: 110-115, 2014.

ALCANTARA JR, BEZERRA NA, CARVALHO NS. Aplicações clínicas do uso de *Aloe vera* e relatos de toxicidade. *Nutrivisa – Revista de Nutrição e Vigilância em Saúde*,

1: 27-34, 2014.

ALENCAR MVOB, SILVA MBS, PAZ MFCJ, MORAES GP, NUNES AT, CAVALVANTE AACM. Genotoxicidade e Nefrotoxicidade da *Morinda citrifolia* em Estudos Pré-Clínicos: Riscos à Saúde Pública. Centro Universitário Uninovafapi – Revista Interdisciplinar, 6: 1-8, 2013.

ALMEIDA FC, LEMONICA IP. The toxic effects of *Coleus barbatus* B. on the different periods of pregnancy in rats. Journal of Ethnopharmacology, 73: 53–60, 2000.

ALVES JJP, LIMA CC, SANTOS DB, BEZERRA PDF. Conhecimento popular sobre plantas medicinais e o cuidado da saúde primária: um estudo de caso da comunidade rural de Mendes, São José de Mipibu/RN. Revista Cultural e Científica do UNIFACEX, 13: 136-156, 2015.

ALVES LF. Produção de Fitoterápicos no Brasil: História, Problemas e Perspectivas. Revista Virtual de Química, 5: 450-513, 2013.

AMARAL FMM. Potencial giardicida de espécies vegetais: aspectos da etnofarmacologia e bioprospecção. 2007. 346 f. Tese (Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2007.

AMARAL FMM, COUTINHO DF, MESQUITA RKK. Riscos na utilização de plantas para uso medicinal comercializadas em mercados de São Luís/Maranhão. Revista de Ciências da Saúde, 3: 37-42, 2001.

ANTONIO GD, TESSER CD, MORETTI-PIRES RO. Contribuições das plantas medicinais para o cuidado e a promoção da saúde na atenção primária. Interface (Botucatu), 17: 615-633, 2013.

ARAUJO CRF, SANTIAGO FG, PEIXOTO MI, OLIVEIRA JOD, COUTINHO MS. Use of medicinal plants with teratogenic and abortive effects by pregnant women in a city in Northeastern, Brazil. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, 38:127-131, 2016.

ARAUJO CRF, SILVA AB, TAVARES EC, COSTA EP, MARIZ SR. Perfil e prevalência de uso de plantas medicinais em uma unidade básica de saúde da família em Campina Grande, Paraíba, Brasil. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica Aplicada, 35: 233-238, 2014a.

ARAUJO JS. Medicina Tradicional: as plantas medicinais no contexto de vida e trabalho dos Agentes Comunitários de Saúde do município de Juiz de Fora. 2017. 91 f. Dissertação

(Mestrado em Saúde Coletiva) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2017.

ARAÚJO WRM, SILVA RV, BARROS CS, AMARAL FMM. Inserção da fitoterapia em unidades de saúde da família de São Luís, Maranhão: realidade, desafios e estratégias. *Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade*. Rio de Janeiro, 9: 258-263, 2014b.

ASARE GA, ADDO P, BUGYEI K, GYAN B, ADJEI S, OTU-NYARKO LS, WIREDU EK, NYARKO A. Acute toxicity studies of aqueous leaf extract of *Phyllanthus niruri*. *Interdisciplinary Toxicology*, 4: 206–210, 2011.

ASIF M. A brief study of toxic effects of some medicinal herbs on kidney. *Advanced biomedical research*, 1:44, 2012.

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

BANDEIRA JM, BARBOSA FF, BARBOSA LMP, RODRIGUES ICS, BACARIN MA, PETERS JA, BRAGA EJB. Composição do óleo essencial de quatro espécies do gênero *Plectranthus*. *Revista Brasileira Plantas Medicinai*s, 13: 157-164, 2011.

BASTOS RAA, LOPES AMC. A fitoterapia na Rede Básica de Saúde: o olhar da enfermagem. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde*, 14: 21-28, 2010.

BATALHA JÚNIOR NJP. Farmacovigilância em Fitoterapia: avaliação da comercialização e controle de qualidade de plantas e seus produtos derivados empregados em doenças do aparelho digestório adquiridas em estabelecimentos comerciais no município de São Luís, Maranhão, Brasil. 2017. Relatório (Bolsa Iniciação Científica) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2017.

BLANCO MA, COLAREDA GA, VAN-BAREN C, BANDONI AL, RINGUELET J, CONSOLINI AE. Antispasmodic effects and composition of the essential oils from two South American chemotypes of *Lippia alba*. *Journal of Ethnopharmacology*, 149: 803-809, 2013.

BHAKUNI DS, DHAR ML, DHAR MM, DHAWAN BN, GUPTA B, SRIMALI RC. Screening of Indian plants for biological activity. Part III. *Indian Journal of Experimental Biology*, 9: 91–102, 1971.

BNOUHAM M, MERHFOUR FZ, ELACHOUI M, LEGSSYER A, MEKFI H,

LAMNAOUER D, ZIYYAT A. Toxic effects of some medicinal plants used in Moroccan traditional medicine. *Moroccan Journal of Biology*. 2: 21-30, 2006.

BOCHNER R, FISZON JT, ASSIS MA, AVELAR KES. Problemas associados ao uso de plantas medicinais comercializadas no Mercado de Madureira, município do Rio de Janeiro, Brasil. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, 14: 537-547, 2012.

BORGES FV, SALES MDC. Políticas públicas de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil: sua história no sistema de saúde, *Pensar Acadêmico*, Manhuaçu, 16: 13-27, 2018.

BORGES RAM, OLIVEIRA VB. Riscos Associados ao Uso de Plantas Medicinais Durante o Período da Gestação: uma Revisão, *Revista Universidade Andrade*, 16: 101-108, 2015.

BOTTENBERG MM, WALL GC, HARVEY RL, HABIB S. Oral *Aloe vera* induced hepatitis. *Ann Pharmacother*, 41: 1740-1743, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2006a. Decreto nº 5813 de 22 de junho de 2006. Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e dá outras providências. DOU, 2006a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2006b. Portaria ANVISA-MS nº 971, de 03 de maio de 2006. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde. DOU, 2006b.

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

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, 1ª edição – Primeiro Suplemento. Brasília: Anvisa, 2018. 126p.

BRASIL. Resolução RDC nº 48, de 16 de março de 2004. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. DOU, 2004.

BRASILEIRO BG, PIZIOLO VR, MATOS DS, GERMANO AM, JAMAL CM. Plantas medicinais utilizadas pela população atendida no “Programa de Saúde da Família”, Governador Valadares, MG, Brasil. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 44: 629-636, 2008.

BRITO MCA. Farmacovigilância em fitoterapia: controle de qualidade do mesocarpo de

Attalea Speciosa Mart. ex Spreng. (babaçu). 2015. 112 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2015.

BROWN AC. Kidney toxicity related to herbs and dietary supplements: Online table of case reports. Part 3 of 5 series. *Food and Chemical Toxicology*, 107: 472-501, 2017a.

BROWN AC. Liver toxicity related to herbs and dietary supplements: Online table of case reports. Part 2 of 5 series. *Food and Chemical Toxicology*, 107: 502-519, 2017b.

BUENO MJA. Manual de Plantas Medicinais e Fitoterápicos Utilizados na Cicatrização de Feridas. 2016. 118 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Ciências Aplicadas à Saúde) - Universidade do Vale do Sapucaí, Pouso Alegre, 2016.

BUGNO A, BUZZO AA, NAKAMURA CT, PEREIRA TC, MATOS D, PINTO TJA. Avaliação da contaminação microbiana em drogas vegetais. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 41: 491-97, 2005.

BUNCHORNTAVAKUL C, REDDY KR. Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Alimentary Pharmacology Therapeutics*, 37: 3–17, 2013.

BUKAR BB, DAYOM DW, UGURU MO. The growing economic importance of medicinal plants and the need for developing countries to harness from it: a mini review. *IOSR Journal of Pharmacy*, 6: 42-52, 2016.

BYG A, BASLEV H. Diversity and use of palms in Zahamena, eastern Madagascar. *Biodiversity and Conservation*, 10: 951-970; 2001.

CALDAS RM. Pobreza no Nordeste Brasileiro: uma análise multidimensional. *Revista de Economia Contemporânea*, 19(1): 74-96, 2015.

CALDAS RS. Avaliação da autenticidade e pureza de drogas vegetais comercializadas como boldo nos mercados de São Luís. 2005. 83 f. Monografia (Graduação em Farmácia-Bioquímica) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2005.

CALIXTO JB. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 33: 178-189, 2000.

CAMPOS SC, SILVA CG, CAMPANA PRV, ALMEIDA VL. Toxicidade de espécies vegetais. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, 18: 373-382, 2016.

CAPASSO R, IZZO AA, PINTO L, BIFULCO T, VITOBELLO C, MASCOLO N. Phytotherapy and quality of herbal medicines. *Fitoterapia*, 71: 58-65, 2000.

CARVALHO ACB, BRANCO PF, FERNANDES LA, MARQUES RFO, CUNHA SC, PERFEITO JPS. Regulação Brasileira em Plantas Medicinais e Fitoterápicos. *Revista Fitos*, 7: 5-16, 2012.

CARVALHO LM, COSTA JAM, CARNELOSSI MAG. Qualidade de plantas medicinais. Aracajú: Embrapa Tabuleiros Costeiros, 2010. 54p

CARVALHO ACB, BALBINO EE, MACIEL A, PERFEITO JPS. Situação do Registro de Medicamentos Fitoterápicos no Brasil. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 18: 314-319, 2008.

CASTRO RA, ALBIERO ALM. O mercado de matérias primas para indústria de fitoterápicos. *Revista Fitos*, 10: 59-72, 2016.

CELIK TA. Potential genotoxic and cytotoxic effects of plant extracts. In: BHATTACHARYA A. *A Compendium of Essays on Alternative Therapy*. IntechOpen. Disponível em: <http://www.intechopen.com/books/a-compendium-of-essays-on-alternativetherapy/potential-genotoxic-andcytotoxic-effects-of-plant-extracts>. Acesso em: 15 mai. 2018.

CEOLIN T, CEOLIN S, HECK RM, NOGUEZ PT, SOUZA ADZ. Relato de experiência do curso de plantas medicinais para profissionais de saúde. *Revista Baiana de Saúde Pública*, 37: 501-511, 2013.

CIRILLO C, CAPASSO R. Constipation and Botanical Medicines: An Overview. *Phytother Research*, 29:1488-1493, 2015.

COLET CF, CAVALHEIRO CAN, MOLIN GTD, CAVINATTO AW, SCHIAVO M, SCHWAMBACH KH, OLIVEIRA KR. Uso de plantas medicinais por usuários do serviço público de saúde do município de Ijuí/RS. *Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade*, 10: 1-13, 2015.

CONDE BE, ROGERIO ITS, SIQUEIRA AM, FERREIRA MQ, CHEDIER LM, PIMENTA DS. Ethnopharmacology in the Vicinity of the Botanical Garden of the Federal University of Juiz de Fora, Brazil. *Ethnobotany Research & Applications*, 12: 91-111, 2014.

CONDE R, CORREA VC, CARMONA F, CONTINI SH, PEREIRA AM. Chemical

composition and therapeutic effects of *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown leaves hydro-alcoholic extract in patients with migraine. *Phytomedicine*, 18: 1197-1201, 2011.

CORRÊA, RS. Toxicidade de extratos de timbós (*Derris* spp.) sobre *Tetranychus desertorum* (Acari: Tetranychidae) em folhas de pimentão. 2011. 72 f. Tese (Doutorado em Biotecnologia) - Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2011.

COSTA AF. Farmacognosia. 4. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, v.II, 1994. 1023p.

COSTA EVM. Estudo etnobotânico sobre plantas utilizadas como antimaláricas no Estado do Amapá e avaliação da atividade antimalárica e toxicidade aguda de *Amasonia campestris* (Aubl.) Moldenke. 2013. 142 f.. Tese (Doutorado em Biodiversidade Tropical) - Universidade Federal do Amapá, Macapá, 2013.

COSTA KCS, BEZERRA SB, NORTE CM, NUNES LMN, OLINDA TM. Medicinal plants with teratogenic potential: current considerations. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 48: 427-433; 2012.

CRUZ AL. O uso de recursos vegetais pela comunidade do Perequê, Guarujá-SP. 2017. 71 f. Dissertação (Mestrado em Sustentabilidade de Ecossistemas Costeiros e Marinheiros) - Universidade Santa Cecília, Santos, 2017.

CUNHA AL, MOURA KS, BARBOSA JC, SANTOS AF. Os metabólitos secundários e sua importância para o organismo. *Diversitas Journal*. 1: 175-181, 2016.

CUNHA MA, BARROS FMC, GARCIA LO, VEECK APL, HEINZMANN BM, LORO VL, EMANUELLI T, BALDISSEROTTO B. Essential oil of *Lippia alba*: a new anesthetic for silver catsh, *Rhamdia quelen*. *Aquaculture*, 306: 403-406, 2010.

CUNHA MMC, GONDIM RSD, BONFIM BF, BATALHA-JUNIOR NJP; BARROSO WA; VILANOVA CM. Perfil etnobotânico de plantas medicinais comercializadas em feiras livres de São Luís, Maranhão, Brasil. *Scientia Plena*, 11: 1-12, 2015.

DANG L, VAN DAMME EJM. Toxic proteins in plants. *Phytochemistry*, 117: 51-64, 2015.

DARROZ JV, FUSO LC, BORGES NM, GOMES AJPS. Utilização de fitoterápicos no tratamento de constipação intestinal. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*, 18: 113-119, 2014.

DELBONE CAC, LANDO RL. Importância ecológica e evolutiva dos principais grupos de metabólitos secundários nas espécies vegetais. 2010. In: X Congresso de Educação do Norte Pioneiro - Universidade Estadual do Norte do Paraná, Jacarezinho, 10: 396-404, 2010.

DIAS DA, URBAN S, ROESSNER U. A Historical Overview of Natural Products in Drug Discovery. *Metabolites* 2: 303-336, 2012.

DING X, STAUDINGER JL. Induction of drug metabolism by forskolin: the role of the pregnane X receptor and the protein kinase A signal transduction pathway. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 312: 849–856, 2005.

DUBEY MP, SRIMAL RC, NITYANAND S, DHAWAN BN. Pharmacological studies on coleonol, a hypotensive diterpene from *Coleus forskohlii*. *Journal of Ethnopharmacology*, 3: 1-13, 1981.

FATIMA N, NAYEEM N. Toxic Effects as a Result of Herbal Medicine Intake. In: SOLONESKI S, LARRAMENDY ML. *Toxicology - New Aspects to This Scientific Conundrum*, IntechOpen, 2016. Disponível em: <https://www.intechopen.com/books/toxicology-new-aspects-to-thisscientificconundrum/toxic-effects-as-a-result-of-herbal-medicine-intake>. Acesso em: 12 mai. 2018.

FERNANDES CPM, FÉLIX SR, NOBRE MO. Toxicidade dos fitoterápicos de interesse do SUS: uma revisão. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde*, 37: 83-96, 2016.

FERREIRA TTD. Estudo etnofarmacológico de espécies vegetais empregadas em crianças no município de São Luís, Maranhão, Brasil. 2018. 123 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2018.

FIRMO WCA, MENEZES VJM, PASSOS CEC, DIAS CN, ALVES LPL, DIAS ICL, SANTOS-NETO M, OLEA RSG. Contexto histórico, uso popular e concepção científica sobre plantas medicinais. *Caderno de Pesquisa*, 18: 90-95, 2011.

FONTENELE RP, DE-SOUSA DMP, CARVALHO ALM, OLIVEIRA FA. Fitoterapia na Atenção Básica: olhares dos gestores e profissionais da Estratégia Saúde da Família de Teresina (PI), Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, 18: 2385-2394, 2013.

FREITAS AVL, COELHO MFB. Os “remédios do mato” por especialistas locais da comunidade São João da Várzea, Mossoró, RN, Brasil. *Interações*, 15: 249-264, 2014.

FREITAS-JUNIOR LM. A obesidade e o advento da etnofarmacologia como base para o

tratamento 2017. 122 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2017.

FRIEDMAN J, YANIV Z, DAFNI A, PALEWITCH D. A preliminary classification of the healing potential of medicinal plants, based on a rational analysis of an ethnopharmacological field survey among Bedouins in the Negev desert, Israel. *Journal of Ethnopharmacology*, 16: 275-287; 1986.

FULDA S. EFFERTH T. Selected secondary plant metabolites for cancer therapy. *World Journal of Traditional Chinese Medicine*, 1: 24-28, 2015.

GEORGE P. Concerns regarding the safety and toxicity of medicinal plants - An overview. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 1: 40-44, 2011.

GERALD G, JONAS DE, MORGAN LC, RINGEL Y, HANSEN RA, BRYANT CM. Drug class review: constipation drugs. Oregon Health & Science University, 2007. 141p.

GHIZI A, MEZZOMO TR. Uso de plantas medicinais e satisfação de consumidores de lojas de produtos naturais do mercado municipal de Curitiba, PR. *Revista Fitos*, 9: 145 - 155, 2015.

GODINHO JWLS. Atenção Farmacêutica em Fitoterapia: avaliação da comercialização e controle de qualidade de amostras de *Passiflora edulis* Sims. adquiridas em farmácias e drogarias no município de São Luís, estado do Maranhão. 2014. 31 f. Monografia (Graduação em Farmácia-Bioquímica) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2014.

GONÇALVES RN, GONÇALVES JRSN, BUFFON MCM, NEGRELLE RRB. Plantas Medicinais: relacionando conhecimento popular e científico na atenção primária à saúde. *Visão Acadêmica*, 18, 25-65, 2017.

GONÇALVES NMT, GERENUTTI M, CHAVES DSA, VILA MMDC. A tradição popular como ferramenta para a implantação da fitoterapia no município de Volta Redonda – RJ. *Revista Brasileira de Farmácia*, 92: 346-351, 2011.

GONÇALVES NMT, VILA MMDC, GERENUTTI M, CHAVES DSA. Políticas de Saúde para a Fitoterapia no Brasil. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 18: 632- 637; 2013.

GONDIM RSD. Avaliação da comercialização e controle de qualidade de preparações a

base de *Orbignya phalerata* Mart. adquiridas em estabelecimentos comerciais no município de São Luís, estado do Maranhão, Brasil. 2016. Relatório (Bolsa de Iniciação Científica) - Universidade Federal do Maranhão. São Luís, 2016.

GURNANI N, MEHTA D, GRUPTA M, MEHTA BK. Natural Products: Source of Potential Drugs. *African Journal of Basic & Applied Sciences*, 6: 171-186, 2014.

HATANO VY, TORRICELLI AS, GIASSI ACC, COSLOPE LA, VIANA MB. Anxiolytic effects of repeated treatment with an essential oil from *Lippia alba* and (R)-(-)-carvone in the elevated T-maze. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 45: 238-43, 2012.

HELLMANN MA, VELASQUEZ LG. Contaminação microbiológica em plantas medicinais e hortaliças e sua implicação no estado de saúde do consumidor: revisão. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*, 21: 123-130, 2017.

HENNEBELLE T, SAHPAZ S, JOSEPH H, BAILLEUL F. Ethnopharmacology of *Lippia alba*. *Journal of Ethnopharmacology*, 116: 211-222, 2008.

HYACIENTH DC, ALMEIDA SSMS. Estudo fitoquímico, toxicidade em *Artemia salina* Leach e atividade antibacteriana de *Pseudoxandra cuspidata* Maas. *Biota Amazônia*, 5: 4-7, 2015.

IZZO AA, HOON-KIM S, RADHAKRISHNAN R, WILLIAMSON EM. A critical approach to evaluating clinical efficacy, adverse events and drug interactions of herbal remedies. *Phytotherapy Research*, 30: 691-700, 2016.

JACOBSEN C, SEMB S, KROMANN-ANDERSEN H. Toxic hepatitis following consumption of the herbal medicinal product Cascara Sagrada. *Ugeskr Laeger*, 171: 3367-3369, 2009.

JESUS NZT, LIMA JCS, SILVA RM, ESPINOSA MM, MARTINS DTO. Levantamento etnobotânico de plantas popularmente utilizadas como anti-úlceras e anti-inflamatórias pela comunidade de Pirizal, Nossa Senhora do Livramento-MT, Brasil. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 19: 130-139, 2009.

JULIAO LS, TAVARES ES, LAGE CLS, LEITAO SG. Cromatografia em camada fina de extratos de três quimiotipos de *Lippia alba* (Mill) N.E.Br. (erva-cidreira). *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 13: 36-38, 2003.

KAMATH SU, PEMIAH B, SEKAR RK, KRISHNASWAMY S, SETHURAMAN S, KRISHNAN UM. Mercury-based traditional herbo-metallic preparations: a toxicological

perspective. *Archives of Toxicology*, 86: 831-838, 2012.

KELECOM, A. Isolation, structure determinations, and absolute configurations of barbatusol, a new bioactive diterpene with a rearranged abietane skeleton from the labiate *Coleus barbatus*. *Tetrahedron*, 39: 3603-3608, 1983.

KERNTOPF MR, DE ALBUQUERQUE RL, MACHADO MIL, MATOS FJA, CRAVEIRO AA. Essential oils from leaves, stems and roots of *Plectranthus barbatus* Andr. (Labiatae) grown in Brazil. *Journal of Essential Oil Research*, 14: 101-102, 2002.

KLEIN T, LONGHINI R, BRUSCHI ML, MELLO JCP. Fitoterápicos: um mercado promissor. *Revista Ciência Farmacológica Básica Aplicada*, 30: 241-248, 2009.

LAHLOU M. The success of natural products in drug discovery. *Pharmacology & Pharmacy*, 4: 17-31, 2013.

LEAL AS, PRADO G, GOMES TCB, SEPE FP, DALMAZIO I. Determination of metals in medicinal plants highly consumed in Brazil. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 49: 599-607, 2013.

LIMA DF, PEREIRA DL, FRANCISCON FF, REIS C, LIMA VS, CAVALCANTI PP. Conhecimento e uso de plantas medicinais por usuários de duas unidades básicas de saúde. *Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste*, 15: 383-90, 2014.

LIMA GB, NUNES LCC, BARROS JAC. Uso de medicamentos armazenados em domicílio em uma população atendida pelo Programa Saúde da Família. *Ciência & Saúde Coletiva*, 15: 3517-3522, 2010.

LOBO CR. Cáscara Sagrada (*Rhamnus purshiana*): Uma Revisão de Literatura. *Revista Sena Aires*, 2: 171-178, 2012.

LOBLER L, SANTOS D, RODRIGUES ES, SANTOS NRZ. Levantamento etnobotânico de plantas medicinais no bairro Três de Outubro da cidade de São Gabriel, RS, Brasil. *Revista Brasileira de Biociências*, Porto Alegre, 12: 81-89, 2014.

LOPES MA, NOGUEIRA IS, OBICI S, ALBIERO ALM. Estudo das plantas medicinais, utilizadas pelos pacientes atendidos no programa “Estratégia saúde da família” em Maringá/PR/Brasil. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, 17:702-706, 2015.

LUKHOBWA CW, SIMMONDS MSJ, PATON AJ. *Plectranthus*: A review of ethnobotanical uses. *Journal of Ethnopharmacology*, 103: 1-24, 2006.

MACEDO AF, OSHIWA M, GUARIDO CF. Ocorrência do uso de plantas medicinais por moradores de um bairro do município de Marília-SP. *Revista Ciências Farmacêuticas Básica Aplicada*, 28: 123-128, 2007.

MACIEL MAM, PINTO AC, VEIGA-JUNIOR VF. Plantas Medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. *Química Nova*, 25: 429-438, 2002.

MADEIRO AAS, LIMA CR. Estudos Etnofarmacológicos de Plantas Medicinais utilizadas no Brasil: revisão de literatura. *Cadernos de Graduação - Ciências Biológicas e da Saúde*, 3: 69-76, 2015.

MAIA ACP, PAIVA PCB, FERREIRA EC, PEREIRA RFPL, BELARMINO NALA, NUNES GM, ALVES CAB, LUCENA RFP. A fitoterapia sob a ótica dos profissionais de saúde no Brasil nos últimos 10 anos. *Gaia Scientia*, 10: 658-670, 2016.

MANDEEL QA. Fungal contamination of some imported spices. *Mycopathologia*, 159: 291-298, 2005.

MARCONDES NSP, ESMERINO LA. Qualidade microbiológica de plantas medicinais cultivadas em hortas domésticas. *Publication UEPG Ciências Biológicas e da Saúde*, 16: 133-138, 2010.

MARTINAZZO AP. Secagem, armazenamento e qualidade de folhas de *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf. 2006. 156f. Tese (Doutorado em Engenharia Agrícola) - Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2006.

MARTINS ER, CASTRO DM, CASTELLANI DC, EVANGELISTA DJ. Plantas medicinais. Viçosa: UFVIMG, 2002. 220p.

MARTINS SR, PEREIRA FW, ACOSTA DF, AMORIM CB. Representações sociais de profissionais da saúde acerca das plantas medicinais. *Revista Cubana de Enfermería*, 33(2), 2017.

MARTINS TD, GERON VLMG. Plantas ornamentais tóxicas: conhecer para prevenir acidentes domésticos. *Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente*, 5: 79-98; 2014.

MATOS FJA, MACHADO MIL, CRAVEIRO AA, ALENCAR JW. Essential oil composition of two chemotypes of *Lippia alba* grown in northeast Brazil. *Journal of Essential Oil Research*, 8: 695-698, 1996.

MATU EM, VAN STADEN J. Antibacterial and anti-inflammatory activities of some plants used for medicinal purposes in Kenya. *Journal of Ethnopharmacology*, 87: 35-41, 2003.

MELLO JRB, MELLO FB, LANGELOH A. Toxicidade Pré-Clínica de Fitoterápico contendo *Aloe ferox*, *Quassia amara*, *Cynara scolymus*, *Gentiana lutea*, *Peumus boldus*, *Rhamnus purshiana*, *Solanum paniculatum* e *Valeriana officinalis*. *Latin American Journal of Pharmacy*, 28: 183-91, 2009.

MELO JG, MARTINS JDGR, AMORIMELC, ALBUQUERQUE UP. Qualidade de produtos à base de plantas medicinais comercializados no Brasil: castanha-da-índia (*Aesculus hippocastanum* L.), capim-limão (*Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf) e centela (*Centella asiatica* (L.) Urban). *Acta Botanica Brasilica*, 21: 27-36, 2007.

MENDIETA MC, SOUZA ADZ, CEOLIN S, VARGAS NRC, CEOLIN T, HECK RM. Plantas Tóxicas: importância do conhecimento para realização da educação em saúde. *Revista de Enfermagem - UFPE*, 8: 680-686, 2014.

MESSIAS MCTB, MENEGATTO MF, PRADO ACC, SANTOS BR, GUIMARÃES MFM. Uso popular de plantas medicinais e perfil socioeconômico dos usuários: um estudo em área urbana em Ouro Preto, MG, Brasil. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, 17: 76-104, 2015.

MILLS, S.; BONE, K. *The essential guide to herbal safety*. St. Louis, USA: Churchill Livingstone, 2005. 684p.

MONSENY AM, SANCHEZ LM, SOLER AM, MAZA, TS, CUBELL CL. Poisonous plants: an ongoing problem. *Anales de Pediatría*, 85: 347-353, 2015.

MONTES RA, SOUZA ROL, MORAES SR, MIRANDA MG, FRIEDE R, LIMA ALS, AVELAR KES. Qualidade microbiológica de drogas vegetais utilizadas na fitoterapia popular. *Revista Espacios*, 38: 12-20, 2017.

MORAIS CDM. Estudo etnofarmacológico de espécies vegetais utilizadas por idosos em São Luís, Maranhão. 2019. 113 f. Dissertação (Mestrado em Saúde e Ambiente) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2019.

MOREIRA DL, TEIXEIRA SS, MONTEIRO MHD, DE-OLIVEIRA ACAX,

PAUMGARTTEN FJR. Traditional use and safety of herbal medicines. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 24: 248-257, 2014.

MOSMANN T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunological Methods*, 65: 55-63; 1983.

MOUNANGA MB, MEWONO L, ANGONE AS. Toxicity studies of medicinal plants used in sub-Saharan Africa. *Journal of Ethnopharmacology*, 174: 618–627, 2015.

NADIR A, REDDY D, VAN-THIEL DH. Cascara sagrada induced intrahepatic cholestasis causing portal hypertension: case report and review of herbal hepatotoxicity. *American Journal of Gastroenterology*, 95: 3634-3637, 2000.

NASCIMENTO JÚNIOR BJ, TÍNEL LO, SILVA ES, RODRIGUES LA, FREITAS TON, NUNES XP, AMORIM ELC. Avaliação do conhecimento e percepção dos profissionais da estratégia de saúde da família sobre o uso de plantas medicinais e fitoterapia em Petrolina-PE, Brasil. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, 18: 57-66; 2016.

NASRI H, SHIRZAD H. Toxicity and safety of medicinal plants. *Journal of HerbMed Pharmacology*, 2: 21–22, 2013.

NAKASONE ES, TOKESHI J. A Serendipitous Find: A Case of Cholangiocarcinoma Identified Incidentally After Acute Liver Injury Due to Cascara sagrada Ingestion. *Hawai'i Journal of Medicine & Public Health*, 74: 200-202, 2015.

NEIVA VA, RIBEIRO MNS, NASCIMENTO FRF, CARTAGENES MSS, COUTINHO DF, AMARAL FMM. Plant species used in giardiasis treatment: ethnopharmacology and *in vitro* evaluation of anti-Giardia activity. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 24: 215-224, 2014.

NICOLETTI MA, OLIVEIRA-JUNIOR MA, BERTASSO CC, CAPOROSSI PY, TAVARES APL. Principais interações no uso de medicamentos fitoterápicos. *Revista Infarma*. 19: 32-40, 2007.

OLIVEIRA AKM, OLIVEIRA NA, RESENDE UM, MARTINS PFRB. Ethnobotany and traditional medicine of the inhabitants of the Patanal Negro sub-region and the raizeiros of Miranda and Aquidauna, Mato Grosso do Sul, Brazil. *Brazilian Journal of Biology*, 71: 283-289, 2011.

OLIVEIRA DL, ROCHA C, MOREIRA PC, MOREIRA SOL. Plantas nativas do cerrado: uma alternativa para fitorremediação. Estudos, 36: 1141-1159, 2009.

OLIVEIRA F, AKISUE G, AKISUE MK. Farmacognosia. São Paulo: Atheneu, 2012. 412p.

OLIVEIRA FC, ALBUQUERQUE UP, FONSECA-KRUELV VS, HANAZAKI N. Avanços nas pesquisas etnobotânicas no Brasil. Acta Botanica Brasilica, 23: 590-605, 2009.

OLIVEIRA LAR, MACHADO RD, RODRIGUES AJL. Levantamento sobre o uso de plantas medicinais com a terapêutica anticâncer por pacientes da Unidade Oncológica de Anápolis. Revista Brasileira de Plantas Medicinais, 16: 32-40, 2014.

OLIVEIRA LR. Uso popular de plantas medicinais por mulheres da comunidade quilombola de Furadinho em Vitória da Conquista, Bahia, Brasil. Revista Verde de Agroecologia e Desenvolvimento Sustentável, 10: 25-31, 2015.

OLIVEIRA-JUNIOR RG, LAVOR EM, OLIVEIRA MR, SOUZA EV, SILVA MA, SILVA MTNM, NUNES LMN. Plantas medicinais utilizadas por um grupo de idosos do município de Petrolina, Pernambuco. Revista Eletrônica de Farmácia, 9: 16-28, 2012.

OLIVERO-VERBEL J, GUERRERO-CASTILLA A, STASHENKO E. Toxicity of the essential oil of the cytral chemotype of *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown. Acta Toxicologica Argentina, 18: 21-27, 2010.

PADUCH R, KANDEFER-SZERSZEŃ M, TRYTEK M, FIEDUREK J. Terpenes: substances useful in human healthcare. Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis, 55: 315-327, 2007.

PEACOK BM, CRESPO MFS, RIVAS CAB, JACKSON LP. Intoxicaciones por plantas tóxicas atendidas desde un servicio de información toxicológica. Revista Cubana de Plantas Medicinales, 14: 1-8, 2009.

PEIXOTO TFB, CALUF C, FOLLE NMT, DUNAISKI-JUNIOR A, MACHADO RCD, SILVA CB. Levantamento do conhecimento popular de plantas medicinais em uma escola do bairro Pinheirinho, Curitiba- PR. Visão Acadêmica, 14: 36-46, 2013.

PENIDO AB, MORAIS SM, RIBEIRO AB, SILVA AZ. Ethnobotanical study of medicinal plants in Imperatriz, State of Maranhão, Northeastern Brazil. *Acta Amazonica*, 46: 345-354, 2016.

PEREIRA AMS, BERTONI BW, SILVA CCM, FERRO D, CARMONA F, CESTARI IM, BARBOSA MGH. Formulário fitoterápico farmácia da natureza. 2. ed. Ribeirão Preto: Bertolucci. 2014. 407p.

PEREIRA MM, ANDRADE LP, TAKITANE J. Evolução do uso abusivo de derivados de ópio. *Saúde, Ética & Justiça*, 21: 12-17, 2016.

PETRY K, ROMAN-JÚNIOR WA. Viabilidade de implantação de fitoterápicos e plantas medicinais no Sistema Único de Saúde (SUS) do município de Três Passos/RS. *Revista Brasileira de Farmácia*, 93: 60-67, 2012.

PIRES IFB, SOUSA AA, LIMA CA, COSTA JD, FEITOSA HA, COSTA SM. Plantas medicinais: cultivo e transmissão de conhecimento em comunidade cadastrada na Estratégia Saúde da Família. *Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde*, 18: 37-45, 2016.

POLETTO PO, DINIZ AP, BERNARDON B, ZAN RA, RAMOS LJ, MENGUETTI DUO. Análise da mutagenicidade do extrato hidrossolúvel de *Derris rariflora* (Mart. ex Benth. J. F. Macbr: Fabaceae), timbó amazônico, através do teste micronúcleo em *Allium cepa*. *Revista Pesquisa & Criação*, 10: 163-175, 2011.

PONTES RMF, MONTEIRO PS, RODRIGUES MCS. O uso da fitoterapia no cuidado de crianças atendidas em um centro de saúde do Distrito Federal. *Revista Comunicação em Ciências da Saúde*, 17: 129-139; 2006.

POUTARAUD A, GIRARDIN P. Improvement of medicinal plant quality: a *Hypericum perforatum* literature review as a example. *Plant Genetic Resources*, 3: 178-189, 2005.

RATES SM. Plants as source of drugs. *Toxicon*, 39: 603-613, 2001.

RANGEL M, BRAGANÇA FCR. Representações de gestantes sobre o uso de plantas medicinais. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, 11: 100-109, 2009.

REIS CRM, PEREIRA AFN, CANSAÇÃO IF. Levantamento etnobotânico de plantas medicinais utilizadas por moradores do entorno do Parque Nacional Serra da Capivara-PI. *Revista de Biologia & Farmácia e Manejo Agrícola*, 13: 7-21, 2017.

RÊGO TJAS. Fitogeografia das plantas medicinais no Maranhão. 3.ed.. São Luís: EDUFMA, 2008. 146p.

RIBEIRO DA, MACEDO DG, OLIVEIRA LGS, SARAIV ME, OLIVEIRA SF, SOUZA MMA, MENEZES IRA. Potencial terapêutico e uso de plantas medicinais em uma área de Caatinga no estado do Ceará, nordeste do Brasil. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, 16: 912-930, 2014.

ROCHA FAG, MEDEIROS FGM, SILVA JLA. Diagnóstico da qualidade sanitária de plantas medicinais comercializadas no município de Currais Novos, RN. *Holos*, 26: 87-100, 2010.

RODRIGUES AP, ANDRADE LHC. Levantamento etnobotânico das plantas medicinais utilizadas pela comunidade de Inhamã, Pernambuco, Nordeste do Brasil. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, 16: 721-730, 2014.

RODRIGUES W. Competitividade e mudança institucional na cadeia produtiva de plantas medicinais no Brasil. *Revista Interações*, 17: 267-277, 2016.

ROSA C, CAMARA SG, BERIA JU. Representações e intenção de uso da fitoterapia na atenção básica à saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, 16: 311-318, 2011.

SAAD GA, LEDA PHO, SA IM, SEIXLACK AC. Fitoterapia contemporânea: tradição e ciência na prática clínica. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. 402p.

SANTIAGO DM, TEIXEIRA GCB, SOUZA RR, GOULART AT. Teores de cádmio, chumbo e zinco em plantas medicinais cultivadas em solos contaminados. *Revista do Núcleo Interdisciplinar de Pesquisa e Extensão*, 8: 195-202, 2011.

SANTOS JJF, COELHO-FERREIRA M, LIMA PGC. Etnobotânica de plantas medicinais em mercados públicos da Região Metropolitana de Belém do Pará, Brasil. *Biota Amazonia*, 8: 1-9, 2018.

SANTOS MC. Práticas integrativas e complementares na Atenção Primária à saúde de Florianópolis/SC: implantação, cogestão e educação permanente em saúde. 2012. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2012.

SANTOS PV, SEBASTIANI R. Plantas medicinais utilizadas por uma comunidade universitária no Município de São Paulo, SP. *Journal of the Health Sciences Institute*,

29:11-15, 2011.

SANTOS RL, NOBRE MSC, GUIMARAES GP, DANTAS TB, VIEIRA KVM, FELISMINO DC, DANTAS IC. Contaminação fúngica de plantas medicinais utilizadas em chás. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 34: 289-293, 2013.

SANTOS VP, TRINDADE LMP. A enfermagem no uso das plantas medicinais e da fitoterapia com ênfase na saúde pública. *Revista Científica FacMais*, 8: 16-34, 2017.

SCHULTZ C, BOSSOLANI MP, TORRES LMB, LIMA-LANDMAN MTR, LAPA AJ, SOUCCAR C. Inhibition of the gastric H⁺,K⁺-ATPase by plectrinone A, a diterpenoid isolated from *Plectranthus barbatus* Andrews. *Journal of Ethnopharmacology* 111(1), 1-7, 2007.

SCHWANZ M, FERREIRA JJ, FRÖEHLICH P, ZUANAZZI JAS, HENRIQUES AT. Análise de metais pesados em amostras de *Peumus boldus* Mol. (Monimiaceae). *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 18: 98- 101, 2008.

SILVA FC, RIBEIRO AB, RIBEIRO PRS. Avaliação da qualidade de plantas medicinais comercializadas no município de Imperatriz, Maranhão. *Scientia Plena*, 13: 1-9, 2017.

SILVA FILHO CRM, SOUZA AG, CONCEIÇÃO MM, SILVA TG, SILVA TMS, RIBEIRO APL. Avaliação da bioatividade dos extratos de cúrcuma (*Curcuma longa* L., Zingiberaceae) em *Artemia salina* e *Biomphalaria glabrata*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 19: 919-923, 2009.

SILVA JS, SATIRO VR, RIBEIRO AAM, OLIVEIRA DHB, GUTIERREZ SJC, CARVALHO. Análise da qualidade de cápsulas de cáscara sagrada (*Rhamnus purshiana*) provenientes de farmácias magistrais de Teresina-PI. *Boletim Informativo Geum*, 5: 85-93, 2014.

SILVA MAB, MELO LVL, RIBEIRO RV, SOUZA JPM, LIMA JCS, MARTINS DTO. Levantamento etnobotânico de plantas utilizadas como anti-hiperlipidêmicas e anorexígenas pela população de Nova Xavantina-MT, Brasil. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 20: 549-562, 2010.

SILVA MDP, MARINI FS, MELO RS. Levantamento de plantas medicinais cultivadas no município de Solânea, agreste paraibano: reconhecimento e valorização do saber tradicional. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, 17: 881-890, 2015.

SILVA MR. A utilização do conhecimento de plantas medicinais como ferramenta para estimular a preservação ambiental. *Revista Monografias Ambientais - REMOA/UFSM*,

6: 1354-1380, 2012.

SILVEIRA PF, BANDEIRA MAM, ARRAIS PSD. Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 18: 618-626, 2008.

SIMÕES CMO, SCHENKEL EP, MELLO JCP, MENTZ LA, PETROVICK PR. *Farmacognosia: do produto natural ao medicamento*. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. 486p.

SINGH NP, PRAKASH A. Nephrotoxic potential of herbal drugs. *Journal of International Medical Sciences Academy*, 24: 79-81, 2011.

SINGH T, RUCHI, SINGH A, KUMAR R, SINGH JK. Acute toxicity study of *Phyllanthus niruri* and its effect on the cyto-architectural structure of nephrocytes in Swiss albino mice *Mus-musculus*. *Pharmacognosy Journal*, 8: 77-80, 2016.

SISENANDO HA, OLIVEIRA MF. Plantas Tóxicas: um Risco Quase Invisível à Saúde Infantil. *Uniciências*, 21: 115-119; 2017

SOARES EI, MENDONÇA LG. Chá ou fitoterápico? Um resgate histórico de como a legislação sanitária encara a planta medicinal desde o Brasil Colônia. *Perspectivas da Ciência e Tecnologia*, 2: 20-31, 2010.

SOARES-NETO JAR, GALDUROZ JCF, MARQUES LC, RODRIGUES E. O discurso sobre os riscos relacionados às plantas medicinais na medicina popular. *Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade*, 7: 60, 2012.

SOTO-VASQUEZ MR, ALVARADO-GARCIA PAA. Anxiolytic-like effect of *Lippia alba* essential oil: A randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Complementary Medicine Research*, 7:101-107, 2018.

SOUZA AFM. Hepatotoxicidade por Chás. *Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva*, 30: 6-47, 2013.

SOUZA DR, RODRIGUES ECAMS. Plantas Mediciniais: indicação de raizeiros para o tratamento de feridas. *Revista Brasileira em Promoção da Saúde*, 29: 197-203, 2016.

SOUZA ER. Segurança microbiológica de plantas medicinais. 2013. 81 f. Tese (Doutorado Ciência dos Alimentos) - Universidade Federal de Lavras, Lavras, 2013.

SOUZA FS, MACIEL CCS. Produtos fitoterápicos e a necessidade de um controle de qualidade microbiológico. VEREDAS FAVIP - Revista Eletrônica de Ciências, 3: 22-30, 2010.

SOUZA-MOREIRA TM, SALGADO HRN, PIETRO RCLR. O Brasil no contexto de controle de qualidade de plantas medicinais. Revista Brasileira de Farmacognosia, 20: 435-440, 2010.

SPAGNUOLO RS, BALDO RCS. Plantas Mediciniais e Seu Uso Caseiro: o Conhecimento Popular. UNOPAR Científica Ciências Biológicas e da Saúde, 11: 31- 4, 2009.

SPECIAN V, ORLANDELLI RC, FELBER AC, AZEVEDO JL, PAMPHILE JA. Metabólitos secundários de interesse farmacêutico produzidos por fungos endofíticos. UNOPAR Científica Ciências Biológicas e da Saúde, 16: 345-51, 2014.

STAINES SS. Herbal medicines: adverse effects and drug-herb interactions. Journal of the Malta college of pharmacy practice, 17: 38–42, 2011.

TAKAHASHI LSAT, SOUZA JRP, YOSHIDA AE, ROCHA JN. Condições de armazenamento e tempo de embebição na germinação de sementes de erva-doce (*Pimpinella anisum* L.). Revista Brasileira de Plantas Mediciniais, 11: 1-6, 2009.

TEIXEIRA AH, BEZERRA MM, CHAVES HV, DO VAL DR, PEREIRA-FILHO SM, SILVA AAR. Conhecimento Popular sobre o uso de Plantas Mediciniais no município de Sobral-Ceará, Brasil. Sanare, 13: 23-28, 2014.

THIAGO, C.S.; TESSER, C.D. Percepção de médicos e enfermeiros da Estratégia de Saúde da Família sobre terapias complementares. Revista de Saúde Pública, 45: 249- 57, 2011.

TOMAZZONI MI, NEGRELLE RRB, CENTA ML. Fitoterapia popular: a busca instrumental enquanto prática terapeuta. Texto Contexto & Enfermagem, 13: 115-121, 2006.

TORRES AR, OLIVEIRA RAG, DINIZ MFFM, ARAÚJO EC. Estudo sobre o uso de plantas medicinais em crianças hospitalizadas da cidade de João Pessoa: riscos e benefícios. Revista Brasileira de Farmacognosia, 15: 373 380; 2005.

TOVAR RT, PETZEL RM. Herbal toxicity. *Disease-a-month*, 55: 592–641, 2009.

TRIBESS B, PINTARELLI GM, BINI LA, CAMARGO A, FUNZE LA, GSPER AL, ZENI ALB. Ethnobotanical study of plants used for therapeutic purposes in the Atlantic Forest region, Southern Brazil. *Journal of Ethnopharmacology* 164: 136–146, 2015.

TUROLLA MSR. Avaliação dos aspectos toxicológicos dos fitoterápicos: um estudo comparativo. 2004. 131 f. Dissertação (Mestrado em Farmácia) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004.

VALE TG, MATOS FJA, LIMA TCM, VIANA GSB. Behavioral effects of essential oils from *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown chemotypes. *Journal of Ethnopharmacology*, 67: 127–133, 1999.

VALE TG, FURTADO EC, SANTOS-JUNIOR JG, VIANA GSB. Central effects of citral, myrcene and limonene, constituents of essential oil chemotypes from *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown. *Phytomedicine*, 9: 709–714, 2002.

VALGAS PO, OLIVEIRA FQ. Utilização de plantas medicinais e fitoterápicos como emagrecedores por mulheres de um projeto social em Sete Lagoas/MG. *Revista Brasileira de Ciências da Vida*, 5: 1-28, 2017.

VANDERPERREN B, RIZZO M, ANGENOT L, HAUFROID V, JADOUL M, HANTSON P. Acute liver failure with renal impairment related to the abuse of senna anthraquinone glycosides. *Ann Pharmacother* 39: 1353-1357, 2005.

VARELA DSS, AZEVEDO DM. Saberes e práticas fitoterápicas de médicos na estratégia saúde da família. *Trabalho, Educação e Saúde*, 12: 273-290, 2014.

VASCONCELOS J, VIEIRA JGP, VIEIRA EPP. Plantas tóxicas: Conhecer para prevenir. *Revista Científica da UFPA.*, 7: 1-10, 2009.

VEIGA-JUNIOR, VF, PINTO AC, MACIEL MAM. Plantas medicinais: cura segura?. *Química Nova* [online], 28:3, 519-528, 2005.

VEIGA-JUNIOR VF. Estudo do consumo de plantas medicinais na Região Centro-Norte do Estado do Rio de Janeiro: aceitação pelos profissionais de saúde e modo de uso pela população. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 18: 308-313, 2008.

VIEIRA DRP, AMARAL FMM, MACIEL MCG, NASCIMENTO FRF, LIBÉRIO SA, RODRIGUES VP. Plant species used in dental diseases: Ethnopharmacology aspects and antimicrobial activity evaluation. *Journal of Ethnopharmacology*, 155: 1441-1449; 2014.

VONCINA M, BARIČEVIČ D, BRVAR M. Adverse effects and intoxications related to medicinal/harmful plants. *Acta agriculturae Slovenica*, 103: 263-270, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). 2016. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th revision. Disponível em: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en>. Acesso em: 17 fev. 2017.

XU S, LEVINE M. Medical residents' and students' attitudes towards herbal medicines: a pilot study. *Canadian Journal of Clinical Pharmacology*, 15: 1-4, 2008.

YANG HN, KIM DJ, KIM YM, KIM BH, SOHN KM, CHOI MJ, CHOI YH. *Aloe* induced Toxic Hepatitis. *Journal of Korean Medical Science*, 25: 492-495, 2010.

ZELNIK R, LAVIC D, LEVY EC, WANG AHJ, PAUL IC. Barbatusin and cyclobutatusin. Two novel diterpenoids from *Coleus barbatus*. *Tetrahedron*, 33: 1457-1467, 1977.

ZENI ALB, PARISOTTO AV, MATTOS G, HELENA ETS. Utilização de plantas medicinais como remédio caseiro na Atenção Primária em Blumenau, Santa Catarina, Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, 22: 2703-2712, 2017.

ZETOLA M, LIMA TCM, SONAGLIO D, GONZALEZ-ORTEGA G, LIMBERGER RP, PETROVICK PR, BASSANI PR. CNS activities of liquid and spray-dried extracts from *Lippia alba* - Verbenaceae (Brazilian false melissa). *Journal of Ethnopharmacology*, 82: 207-215, 2002.

APÊNDICES

APÊNDICE A. Modelo de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido empregado na pesquisa intitulada “Farmacovigilância em Fitoterapia: plantas empregadas para fins medicinais por usuários dos serviços de nefrologia e hepatologia no município de São Luís, Maranhão”

Projeto: “Farmacovigilância em Fitoterapia: plantas empregadas para fins medicinais por usuários dos serviços de nefrologia e hepatologia no município de São Luís, Maranhão”

Instituição: Universidade Federal do Maranhão

Pesquisador Responsável: Profª Drª Flavia Maria Mendonça do Amaral

A pesquisa que contamos com a sua participação, constitui parte de um projeto da Universidade Federal do Maranhão, envolvendo diversos Departamentos, Cursos de Graduação e Pós-Graduação, contando com participação de vários professores, pesquisadores e alunos, sem benefícios financeiros ou econômicos para qualquer pessoa ou instituição envolvida; visando resgatar junto à população maranhense o conhecimento sobre espécies vegetais empregadas terapeuticamente.

Nessa etapa da pesquisa, usaremos entrevistas em forma de perguntas, conversas informais e observações; garantindo-se que nenhuma etapa ocasionará constrangimento ou embaraço ao entrevistado. Vale esclarecer que todas as técnicas a serem empregadas foram previamente avaliadas e aprovadas por profissionais especializados na área.

Caso você aceite em participar desse estudo como entrevistado, deverá responder as perguntas, sozinho e/ou com nosso auxílio, sobre o uso terapêutico de espécies vegetais, caracterização da maneira que utiliza (nome da(s) planta(s), formas de preparação, parte(s) utilizada(s), forma de obtenção, origem da informação, cuidados no armazenamento e conservação da preparação conhecimento sobre possíveis efeitos colaterais e contra-indicação); além dos dados socioeconômicos.

Garantimos a você proteção de sua identidade, sem fazermos qualquer referência pessoal a nome, data de nascimento, endereço entre outros; bem como a liberdade de desistência da pesquisa a qualquer momento. Ficam disponíveis os contatos da pesquisadora responsável Orlene Nascimento da Silva e Professora Drª Flavia Maria Mendonça do Amaral da Universidade Federal do Maranhão. Havendo dúvidas, questionamentos e/ou denúncias, registra-se o endereço e telefone do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal do Maranhão, situado na **Avenida dos Portugueses s/n, Campus Universitário do Bacanga, Prédio do CEB Velho, PPPG, Bloco C Sala 07. (fone: 3272-8708)**

Orlene Nascimento da Silva
(98)981543538

Drª Flavia Maria Mendonça do Amaral
(98)981147738

Tendo recebido todas as informações necessárias, eu, _____, RG n° _____, aceito de livre e espontânea vontade, participar dessa pesquisa, e informo que assinei e recebi a cópia deste documento.

São Luís, ____ de _____ de 201 ____.

APÊNDICE B. Modelo da entrevista para etapa de coleta de dados etnofarmacológicos empregada na pesquisa intitulada “Farmacovigilância em Fitoterapia: plantas empregadas para fins medicinais por usuários dos serviços de nefrologia e hepatologia no município de São Luís, Maranhão”

NÚMERO DA ENTREVISTA: _____

DATA: ____/____/____

1. Dados do Usuário

1.1 Unidade de atendimento: pública privada

1.2 Sexo: feminino masculino

1.3 Idade: _____ anos

1.4 Bairro de residência: _____

1.5 Nível de escolaridade:

1º grau incompleto 1º grau completo 2º grau incompleto

2º grau completo superior incompleto superior completo

outro _____

1.6 Faixa salarial familiar:

menos de 2 salários mínimos 2 a 4 salários mínimos

5 a 10 salários mínimos acima de 10 salários mínimos

1.7 Já utilizou ou utiliza alguma planta para tratamento de alguma enfermidade?

sim não

1.8 Em caso negativo:

1.8.1 Por que não utilizou?

não conhece não acredita dificuldade de acesso

só utiliza medicamento prescritos pelo médico

outro _____

1.8.2. Embora não utilizando você tem conhecimento de alguma indicação de planta para tratamento de doenças? Se sim, qual? _____

sim não

(sendo a resposta do item 1.7 positiva, prosseguir com o questionário referente ao uso terapêutico de plantas)

2. Dados sobre o uso terapêutico de plantas

2.1 Como obteve informação sobre o uso terapêutico da planta?

família/amigos profissional da saúde (médico, farmacêutico, enfermeiro)

meio de comunicação (televisão, rádio, internet, folhetos, jornais ou revistas)

outros _____

2.2 Qual ou quais fins terapêuticos?

2.3 Forma de preparação utilizada:

2.4 Forma de obtenção:

2.5 Onde você adquiriu a planta?

- mercado/feira livre farmácia/drogaria ervanaria
 outro _____

2.6 Onde você guarda a preparação obtida em sua casa?

- na geladeira no armário outro _____

2.7 Qual o utensílio que você costuma usar para guardar a preparação?

- em latas em depósitos de plásticos em depósitos de vidro
 em qualquer recipiente outro _____

2.8 Qual a frequência de emprego da preparação?

- 1 vez por dia 2 vezes por dia 3 vezes por dia
 mais de 3 vezes por dia outro _____

2.9 Durante quanto tempo foi utilizada a planta para o tratamento indicado?

_____ dias _____ semanas _____ meses

2.10 Qual o nível de satisfação com o tratamento?

- ótimo bom não surtiu efeito

2.11 Quando você e/ou seu familiar utilizou planta no tratamento da doença pela última vez, houve algum efeito prejudicial à saúde? (pode assinalar mais de uma opção)

- nenhum efeito dor de cabeça tontura alteração no coração azia
 enjoo cólicas abdominais gosto amargo e/ou metálico na boca má digestão
 outros _____

2.12 Você já ouviu alguma referência sobre toxicidade, perigo ou risco no uso da planta que você empregou no tratamento da doença?

- sim não

Se sim, quais? _____

2.13 Durante o período do tratamento com a planta foi utilizado outro produto ao mesmo tempo?

- sim não

Se sim, quais? _____

2.14 Durante o período do tratamento com a planta foi feita alguma restrição a alimentos, bebidas, atividades físicas ou outros?

- sim não

Se sim, quais? _____

ANEXO