

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
ESCOLA DE VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

Disciplina: SEMINÁRIOS APLICADOS

**ALTERAÇÕES CLÍNICAS E HISTOLÓGICAS DECORRENTES DE
NEUROINTOXICAÇÃO POR PLANTAS MEDICINAIS**

Luciana Silva de Carvalho

Orientador: Prof. Dr. Adilson Donizeti Damasceno

GOIÂNIA

2011

LUCIANA SILVA DE CARVALHO

**ALTERAÇÕES CLÍNICAS E HISTOLÓGICAS DECORRENTES DE
NEUROINTOXICAÇÃO POR PLANTAS MEDICINAIS**

Seminário apresentado junto à
Disciplina de Seminários Aplicados do
Programa de Pós-Graduação em
Ciência Animal da Escola de
Veterinária e Zootecnia da
Universidade Federal de Goiás.
Nível: Mestrado

Área de Concentração:

Patologia, Clínica e Cirurgia Animal

Linha de Pesquisa:

Alterações clínicas, metabólicas e
toxêmicas dos animais e meios auxiliares de diagnóstico

Orientador:

Prof. Dr. Adilson Donizeti Damasceno - UFG

Comitê de Orientação:

Prof^a. Dr^a. Rosângela de Oliveira Alves Carvalho – UFG
Prof^a. Dr^a. Veridiana Maria Brianezzi Dignani de Moura – UFG

GOIÂNIA

2011

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	4
2.1. Plantas Medicinais	4
2.2 Importância política, econômica e social das plantas medicinais.....	6
2.3 Utilização de plantas medicinais	9
2.4 Toxicidade das plantas medicinais	13
2.5 Atividade tóxica de plantas medicinais no sistema neural.....	16
2.5.1 Crotalaria sp.	16
2.5.2 Rauwolfia serpentina.....	17
2.5.3 Lupinus albus	18
2.5.4 Graviola (<i>Annona muricata</i>) e fruta-do-conde (<i>Annona squamosa</i>).....	18
2.5.5 Ma Huang (<i>Ephedra sinica</i>) e Gwai-Kou (<i>Podophylum hexandrum</i>).....	20
2.5.6 Carambola (<i>Averrhoa carambola</i>).....	21
2.5.7 Grandiúva (<i>Trema micrantha</i>)	21
2.5.8 Artemisia absinthium	22
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS	23
REFERÊNCIAS.....	24

1 INTRODUÇÃO

A utilização de plantas medicinais provavelmente é tão antiga como o aparecimento da civilização humana, que procurava no reino vegetal alimentos, abrigos e meios para o alívio de suas dores e cura para seus males (OLIVEIRA & AKISUE, 2000).

O acúmulo de conhecimentos empíricos sobre a ação dos vegetais vem sendo transmitido desde as antigas civilizações até os dias atuais (DORIGONI, 2001). O uso de ervas, extratos vegetais e derivados de produtos naturais é uma modalidade terapêutica que vem resistindo à passagem do tempo e acompanhando o desenvolvimento dos povos (PATWARDHAN, 2005).

O Brasil possui uma das maiores diversidades biológicas e sua flora possui aproximadamente 50 a 56 mil espécies de plantas superiores descritas. O bioma cerrado ocupa aproximadamente 22% do território brasileiro que se estende por vários estados, mas a maior diversidade biológica está na floresta amazônica (PIRES, 1999). Pode-se considerar que apenas para o bioma Cerrado, ocorram mais de 600 espécies medicinais, visto o alto grau de endemismo que cada região possui (GUARIM NETO & MORAIS, 2003).

Hoje o cerrado sofre com a devastação em decorrência das carvoarias, desmatamento, a monocultura de soja e isso provoca também reflexos na fauna, com muitos animais perdendo o seu *habitat*, ou seja, o seu espaço de sobrevivência (ORTENCIO, 2006). O potencial medicinal do cerrado goiano é conhecido historicamente por populações indígenas, como também pela sociedade sertaneja, as quais têm seus conhecimentos passados de geração para geração. Assim, a medicina do sertão é formada pela cultura indígena, pelos colonizadores portugueses e pelos escravos africanos (RIBEIRO et al., 1999). Essa conjunção estabelece bom cenário para o desenvolvimento de pesquisas que visam a descoberta de novos fármacos a partir de espécies nativas (LEITE, 2008).

Até a metade do século XIX, pelo menos 80% dos medicamentos eram derivados de plantas, que continuam despertando o interesse dos pesquisadores, embora a indústria farmacêutica tenha voltado seus interesses para os fármacos sintéticos após a Revolução Industrial (GILANI & RAHMAN, 2005). Muitos fármacos foram originalmente descobertos por meio do estudo

de usos tradicionais, sendo que alguns deles não puderam ser substituídos, apesar do avanço na química sintética (GILANI & RAHMAN, 2005).

As observações populares sobre o uso e a eficácia dessas espécies medicinais contribuem de forma relevante para a divulgação das virtudes terapêuticas dos vegetais e auxilia os pesquisadores na seleção de espécies para estudos botânicos, farmacológicos e fitoquímicos (MACIEL et al., 2002).

As plantas medicinais são frequentemente utilizadas com o intuito de substituir ou auxiliar as terapias convencionais no tratamento de várias doenças. Entre outros fatores, a preferência na utilização das plantas medicinais decorre da facilidade de obtenção e do baixo custo (SIMÕES et al., 2003). No entanto, a planta medicinal é um agente xenobiótico, ou seja, um composto estranho ao organismo humano, que apresenta produtos de biotransformação potencialmente tóxicos. Assim, não possuem somente efeitos 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 (LAPA et al., 1999).

As espécies vegetais que são usadas em fórmulas fitoterápicas necessitam de um controle de qualidade adequado, pois a literatura científica indica que muitas delas podem conter substâncias tóxicas, que, dependendo da dose, podem causar reações indesejáveis e inclusive levar pessoas à morte. Podem ainda possuir composição química variável, com princípios ativos que são responsáveis pelo seu potencial tóxico, por exemplo: alcalóides, saponinas, taninos, entre outros (SCHENKEL et al., 2003).

Atualmente, aproximadamente 48% dos medicamentos empregados na terapêutica advêm, direta ou indiretamente, de produtos naturais, especialmente de plantas medicinais que permanecem uma importante fonte para obtenção de medicamentos. Porém, o uso de plantas medicinais deve ocorrer de maneira orientada, de modo que o uso inadequado não ocasione problemas à saúde que vão desde a ineficácia terapêutica a reações adversas severas, dependendo da forma de uso (BALUNAS & KINGHORN, 2005).

O uso pela medicina popular baseado no conhecimento tradicional não são suficientes para validar as plantas medicinais como medicamentos eficazes e seguros, sendo necessária a avaliação da relação risco/benefício do seu uso por meio de estudos farmacodinâmicos e toxicológicos (FARIAS,

2007). A falta de conhecimento por parte da população sobre possíveis efeitos secundários e tóxicos de diversas plantas pode levar a graves consequências (NAVARRO-MOLL, 2000).

Assim expostas as considerações preliminares sobre o uso terapêutico das plantas medicinais, este manuscrito discorrerá sobre a importância do conhecimento científico para a validação dos efeitos farmacológicos que esses vegetais possuem perante a população mundial.

Sabe-se que o uso indiscriminado dessas plantas pode acarretar em casos de intoxicação, sendo importante que a sociedade conheça e atente-se para os efeitos tóxicos que podem ser produzidos pelo uso das plantas medicinais, já que as mesmas podem produzir alterações clínicas decorrentes de intoxicações em todo o organismo, inclusive no sistema neural, o qual será abordado neste seminário.

É necessária uma ação conjunta entre a população, governantes e sociedade científica para que o uso dessas plantas seja cada vez mais eficiente e seguro, certificando-o por meio de estudos farmacológicos e toxicológicos. É importante também informar a população sobre os dados obtidos com esses estudos a fim de evitar os efeitos adversos ocasionados pelo uso indevido desses exemplares botânicos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Plantas Medicinais

Os chineses, egípcios, hindus e gregos foram os primeiros a catalogar as ervas medicinais, classificando-as de acordo com a sua forma, cor, sabor e aroma, incluindo ainda ligações com os astros e, evidentemente seus atributos "mágicos" (LIMA, 2006). Há relatos, por exemplo, do uso de plantas com finalidades terapêuticas por volta de 3.000 a.C. na obra *Pen Ts'ao* do chinês Shen Nung (KO, 1999; TYLER, 1996). No ano 78 d.C., o botânico grego Pedanios Dioscorides (40-90 d.C.) realizou a primeira compilação sistemática de plantas, descrevendo 579 plantas medicinais e 4.700 usos e formas de atuação dessas plantas em uma obra de cinco volumes, intitulada *De Materia Medica*. Esse tratado foi de grande importância para a medicina européia, até o século XVII, e permaneceu como fonte de referência para as farmacopéias modernas (ROBBERS et al., 1997 ; TYLER, 1996).

No século XVI, o médico suíço Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim, conhecido como Paracelsus (1493-1541), formulou a "Teoria das Assinaturas", baseada no provérbio latim *similia similibus curantur*, "semelhante cura semelhante". Algumas dessas plantas passaram a fazer parte das farmacopéias alopáticas e homeopáticas a partir do século XIX, quando se começou a investigar suas bases terapêuticas (ELVIN-LEWIS, 2001).

No Brasil, a utilização das plantas não só como alimento, mas também como fonte terapêutica teve início desde que os primeiros habitantes chegaram ao Brasil, há cerca de 12 mil anos, dando origem aos paleonídeos amazônicos, dos quais derivaram as principais tribos indígenas do país. Pouco, no entanto, se conhece sobre esse período, além das pinturas rupestres (SILVA & CARVALHO, 2004).

A flora brasileira foi descoberta por cientistas estrangeiros, especialmente os naturalistas, que realizavam grandes expedições científicas no Brasil desde o descobrimento pelos portugueses até ao final do século XIX (SILVA, 2004). Padre José de Anchieta de 1560 a 1580 detalhou em suas cartas aos Superiores Geral da Companhia de Jesus as plantas comestíveis e

medicinais do Brasil. As plantas medicinais especificamente mencionadas foram: capim rei, ruibarbo do brejo, ipecacuanha-preta, cabriúva-velha, “erva boa”, hortelã-pimenta, que era utilizada pelos indígenas contra indigestão, aliviando nevralgias, reumatismos, doenças nervosas, purgativos, bálsamos e cura de feridas (SILVA & CARVALHO, 2004).

Após a década de 1960, observou-se um desinteresse da indústria farmacêutica e dos institutos de pesquisa pela busca de novas substâncias de origem vegetal, por se acreditar que já haviam sido isoladas as principais substâncias ativas das drogas vegetais conhecidas, bem como já haviam sido realizadas todas as possíveis modificações químicas de interesse dessas substâncias (SCHENKEL et al., 2003). As pesquisas com ervas medicinais foram deixadas de lado pelo grande avanço das formas sintéticas (FRANCESCHINI FILHO, 2004). A produção de fármacos via síntese química, o crescimento do poder econômico das indústrias farmacêuticas e a ausência de comprovações científicas de eficácia das substâncias de origem vegetal aliada às dificuldades de controle químico, físico-químico, farmacológico e toxicológico dos extratos vegetais até então utilizados, impulsionaram a substituição desses por fármacos sintéticos (RATES, 2001).

Entretanto, a partir dos anos 1980, os avanços técnicos e o desenvolvimento de novos métodos de isolamento de substâncias ativas a partir de fontes naturais, permitiram maior rapidez na identificação de substâncias em amostras complexas como os extratos vegetais, ressurgindo o interesse pela pesquisa dessas substâncias como protótipos para obtenção de fármacos com atividades terapêuticas semelhantes à dos compostos originais (ROBBERS, 1996). Tal fato é comprovado pela evidência de que hoje cerca de 25% dos fármacos prescritos no mundo são obtidos direta ou indiretamente de plantas. Além disso, cerca de 49% dos fármacos desenvolvidos entre 1981 a 2002 foram obtidos a partir de produtos naturais, ou análogos semi-sintéticos ou ainda compostos sintéticos baseados em produtos naturais (KOEHN & CARTER, 2005).

O uso de plantas tem envolvido não somente o seu uso como tal, mas também como matéria-prima para o isolamento de compostos ativos, como a morfina, isolada do ópio ainda no início do século XIX (BALUNAS & KINGHORN, 2005). O isolamento dessa substância da *Papaver somniferum*

em 1803 pelo farmacêutico Friedrich Wilhelm Adam Sertürner, marcou o início do processo de extração de princípios ativos de plantas. A partir de então, outras substâncias foram isoladas, como por exemplo, a quinina (isolada de espécies de *Cinchona* sp., nativa dos Andes), em 1819, a atropina e escopolamina da *Atropa belladonna* (plantas da família das Solanáceas empregadas pelos antigos gregos) em 1831, e a reserpina (isolada de *Rauwolfia serpentina*, de uso popular na Índia) (SCHULZ et al., 2001; TYLER 1996). Esses alcalóides, que ainda hoje são empregados na terapêutica, tiveram sua descoberta baseada no uso popular (GANELLIN, 1993).

As plantas medicinais desempenham, portanto, papel muito importante na medicina moderna, já que podem fornecer fármacos extremamente importantes, os quais dificilmente seriam obtidos via síntese química. Além disso, as fontes naturais fornecem compostos que podem ser levemente modificados, tornando-os mais eficazes ou menos tóxicos (ROBBERS, 1996).

Diante desse diverso e inesgotável arsenal terapêutico presente nas plantas medicinais, as principais indústrias farmacêuticas estão investindo cada vez mais na pesquisa envolvendo as plantas medicinais, pois sabem que grande parte dos medicamentos existentes no mercado se originou de produtos naturais, em especial de plantas, ou, então, estas fazem parte em algum momento da história farmacológica dessas drogas (FERREIRA, 2002).

2.2 Importância política, econômica e social das plantas medicinais

As plantas medicinais representam historicamente uma das principais e mais disseminadas fontes de medicação pela população em geral e, apesar do aumento no uso de medicamentos sintéticos nos últimos anos, seu emprego tem sido ainda o tratamento de escolha para muitas populações no mundo inteiro, sendo para algumas a única fonte de medicação (HALBERSTEIN, 2005).

O mercado de plantas medicinais, como esclarece a Organização Mundial da Saúde (OMS), é de meio trilhão de dólares no mundo, e chega a movimentar no Brasil aproximadamente US\$ 260 milhões anuais. De acordo com relatório do Instituto Brasileiro do Meio Ambiente (IBAMA), em 1998

chegaram a ser exportadas 2.842 toneladas de plantas medicinais, destas 1.531 toneladas foram para os Estados Unidos e 1.466 toneladas para a Alemanha. No Brasil, os maiores exportadores são: Paraná, São Paulo, Bahia, Maranhão, Amazonas, Pará e Mato Grosso. Isso tem significado riscos para a flora e algumas plantas medicinais estão ameaçadas de extinção, como: gravatá, bromélia, pau-rosa, marmelinho, mama-cadela, inharé, pequi, ipecacunha (ipeca), pau-óleo (óleo de copaíba), faveiro, favela, cumarú (emburana), catuaba, jatobá, carobinha, canela preta, canela de sassafrás, imbuia, jaborandi, barbatimão, barbatimão verdadeiro, mogno, ipê-roxo (pau d'arco-roxo), ipê-amarelo, ipê tabaco e ipê-preto (UFV, 2004).

Estima-se que 25% dos US\$ 8 bilhões de faturamento da indústria farmacêutica brasileira, registrado em 1996, advêm de medicamentos derivados de plantas (GUERRA & NODARI, 2003). Considera-se também que as vendas nesse setor crescem 10% ao ano, com estimativa de terem alcançado a cifra de US\$ 550 milhões no ano de 2001 (KNAPP, 2001). A cifra brasileira é pequena se comparada aos valores publicados para a Europa e Estados Unidos no ano de 2000, o equivalente a 8,5 e 6,3 bilhões de dólares, respectivamente (SIMÕES & SHENKEL, 2002).

Esses valores indicam um mercado em potencial expansão, principalmente se considerarmos a biodiversidade brasileira. O Brasil é um país privilegiado, pois ocupa o primeiro lugar dentre os 17 países mais ricos do mundo em biodiversidade, detendo cerca de 23% do total de espécies existentes no planeta (RATES, 2001). O País possui a mais diversa flora, número superior a 55 mil espécies descritas, o que corresponde a 22% do total mundial (BRASIL, 2006). A imensa variedade de espécies de plantas, animais e microrganismos existentes no ecossistema brasileiro, sem dúvida, apresenta um importante diferencial para o desenvolvimento de medicamentos (KATO, 2001). Porém, muitas das espécies de plantas originárias no Brasil permanecem sem estudos químicos e essas representam no contexto mundial um importante potencial econômico (RATES, 2001).

As plantas representam importante fonte de drogas considerando a grande quantidade de moléculas com potencial medicinal, podendo contribuir efetivamente na busca de novos produtos bioativos (MOLL, 2006).

Segundo a OMS, 65 a 80% da população mundial, especialmente em países em desenvolvimento, ainda confiam nos produtos à base de plantas medicinais no tratamento de suas doenças (RAHMAN & SINGHAL, 2002), sendo que parte da população no Brasil se volta às práticas naturais, inclusive na área de saúde, valorizando e utilizando remédios naturais, considerados menos tóxicos e, conseqüentemente, menos agressivos (BARBOSA et al., 2001). No entanto, a “aplicação terapêutica das plantas não dispensa as evidências científicas, os requisitos de segurança, eficácia, qualidade e uso racional e sustentável” (ARAÚJO, 2008).

No Brasil, a legislação para medicamentos fitoterápicos vem sofrendo modificações nos últimos anos. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) vem elaborando normas para a regulamentação desses medicamentos, desde a Portaria nº 6 de 1995, que estabeleceu prazos para que as indústrias farmacêuticas apresentassem dados de eficácia e segurança dos medicamentos fitoterápicos, passando pela RDC nº 17 de 2000, e a Resolução RDC nº 48 de 16 de março de 2004, atualmente em vigor, que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos (TUROLLA & NASCIMENTO, 2006).

O Decreto nº 5.813 de 22 de junho de 2006, que aprova a Política de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e dá outras providências, traz a perspectiva da integralidade da atenção à saúde e da garantia da eficácia e da qualidade dos fitoterápicos, e considerando o conhecimento tradicional das plantas medicinais, vem construir um marco regulatório para a produção e distribuição dos medicamentos fitoterápicos a partir dos modelos já existentes no Brasil e em outros países. O decreto conta ainda com diretrizes para regulamentar o cultivo, o manejo sustentável, a produção, a distribuição e o uso de plantas medicinais e fitoterápicos, considerando as experiências da sociedade civil nas suas diferentes formas de organização e promovendo a formação técnico-científico e capacitação no setor de plantas medicinais e fitoterápicos, bem como sua divulgação, fomento às pesquisas, desenvolvimento tecnológico e inovação com base na biodiversidade brasileira, abrangendo espécies vegetais nativas e exóticas adaptadas, priorizando as necessidades epidemiológicas da população (BRASIL, 2006).

Um grande avanço nesse sentido é a Portaria do Ministério da Saúde de nº 971 de 03 de maio de 2006 que aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2006). Essa política traz entre suas diretrizes para plantas medicinais e fitoterapia, a elaboração da Relação Nacional de plantas medicinais e fitoterápicos, bem como o provimento do acesso aos usuários do Sistema Único da Saúde (SUS). Ainda em 2006, o Decreto Federal de nº 5.813 de 22 de junho de 2006 instituiu a “Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos”, que incentiva as pesquisas e dá diretrizes para implantação de serviços em caráter nacional pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e dos Municípios (BRASIL, 2006).

A utilização de plantas medicinais nos programas de atenção primária à saúde pode se constituir numa alternativa terapêutica muito útil devido a sua eficácia aliada a um baixo custo operacional, a relativa facilidade para aquisição das plantas e a compatibilidade cultural do programa com a população atendida (MATOS, 1994). Sua utilização tornou-se um recurso terapêutico que vem crescendo junto à comunidade médica, desde que sejam utilizadas plantas cujas atividades biológicas tenham sido investigadas cientificamente, comprovando sua eficácia e segurança (CECHINEL FILHO & YUNES, 1998; KINGHORN, 2001).

Assim, percebe-se a botânica sempre aliada à medicina numa união indissolúvel. Em todo o mundo são conhecidos inúmeros remédios vegetais de incalculável valor para a farmacopéia moderna. Apesar das ervas terem sido relegadas, principalmente no ocidente, em função do progresso científico e do uso dos produtos químicos, nunca deixaram de ser utilizadas, principalmente pelos povos fora dos grandes centros (FRANCESCHINI FILHO, 2004).

2.3 Utilização de plantas medicinais

A OMS define planta medicinal como sendo "todo e qualquer vegetal que possui, em um ou mais órgãos, substâncias que podem ser utilizadas com fins terapêuticos ou que sejam precursores de fármacos semi-sintéticos" (WHO 1998). A diferença entre planta medicinal e fitoterápico reside na elaboração da planta para uma formulação específica, o que caracteriza um fitoterápico.

Segundo a Secretaria de Vigilância Sanitária, em sua portaria nº6 de 31 de janeiro de 1995, fitoterápico é "todo medicamento tecnicamente obtido e elaborado, empregando-se exclusivamente matérias-primas vegetais com finalidade profilática, curativa ou para fins de diagnóstico, com benefício para o usuário. É caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos do seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade. É o produto final acabado, embalado e rotulado. Na sua preparação podem ser utilizados adjuvantes farmacêuticos permitidos na legislação vigente. Não podem estar incluídas substâncias ativas de outras origens, não sendo considerado produto fitoterápico quaisquer substâncias ativas, ainda que de origem vegetal, isoladas ou mesmo suas misturas". Neste último caso encontra-se o fitofármaco, que por definição "é a substância ativa, isolada de matérias-primas vegetais ou mesmo, mistura de substâncias ativas de origem vegetal" (VEIGA JÚNIOR et al., 2005).

No Brasil, até a metade do séc. XX, as plantas eram utilizadas na cura de inúmeras doenças. Com o advento da industrialização, da urbanização e avanço da tecnologia voltada à elaboração de fármacos sintéticos, a utilização desses medicamentos aumentou muito, principalmente na população de maior poder aquisitivo, diminuindo a utilização de plantas medicinais (TOMAZZONI et al., 2006).

O interesse pelas plantas medicinais no Brasil se intensificou na década de 1980, onde a alta dos custos dos medicamentos fez com que uma parcela da população voltasse a usar plantas medicinais no sentido de minorar seus problemas de saúde. Assim, o comércio de plantas medicinais tornou-se um suporte para muitas famílias pobres multiplicando-se tanto nas pequenas quanto nas grandes cidades (BRANDÃO, 1994).

Em Goiás, aspectos culturais decorrentes de uma economia predominantemente agro-pastoril e a diversidade medicinal da região do cerrado, contribuíram para a utilização de plantas medicinais pela população. No estado de Goiás encontram-se diversas espécies de plantas medicinais, sendo algumas delas bastante utilizadas, como é o caso do fruto da cagaita empregado como laxante, se consumido depois de fermentado ao calor do sol; as folhas do caju, que possuem efeito antidiarréico; o vinho extraído do tronco do jatobá ou sua resina servem como antibronquítico; o pó do fruto da lobeira

usado no controle do diabetes; o chá ou a pomada da mama-cadela, usada contra o vitiligo (despigmentação da pele); e a polpa do pequi e a pimenta-de-macaco, utilizada na prisão de ventre e cólica renal (ALMEIDA et al., 1998).

Estudos constataram que na cidade de Goiânia, algumas plantas medicinais comercializadas não estão descritas na literatura, portanto essas plantas não apresentam estudos farmacológicos e toxicológicos, sendo consumidas pela população baseada apenas no conhecimento popular (MORAIS et al., 2005). O comércio informal de plantas medicinais na capital goiana e cidades próximas mostra a importância dos raizeiros para a população, principalmente a de baixo poder aquisitivo. Entretanto, nos últimos anos algumas pessoas procuram essa atividade em função da falta de emprego, possuindo pouca ou nenhuma experiência formal com plantas medicinais (TRESVENZOL et al., 2006).

Os fundamentos que regem o uso de plantas medicinais estão no acúmulo de informações por sucessivas gerações. Durante os séculos, os produtos de origem vegetal construíram as bases para tratamentos de doenças na humanidade (GEOVANINI et al., 2007). Vale ressaltar que no Brasil o uso de plantas medicinais é promovido também pela crise econômica que afeta o país, aliada ao difícil acesso da população à assistência médica e farmacêutica, e ao custo dos medicamentos industrializados (SIMÕES et al., 1998). A ausência da atenção médica, os custos elevados dos medicamentos e os efeitos colaterais das drogas químicas, motivam pessoas a utilizarem plantas medicinais (GONZALÉZ, 2006).

Em vista dos benefícios que as plantas medicinais apresentam, existe uma crença de que os remédios delas derivados não possuem substâncias tóxicas ou não fazem mal, o que não é verdade. Existe a probabilidade de que substâncias químicas, metabólitos secundários, provavelmente produzidos pela planta para proteção contra vírus, bactérias, fungos e animais predadores possam ser tóxicos para o homem. Essas substâncias podem provocar carcinogênese, toxicidade hepática, neurológica e renal, pois muitas ainda não foram objeto de investigação científica (FONSECA & PEREIRA, 2004).

A crença na naturalidade inócua das plantas medicinais não é facilmente contradita, pois as evidências científicas de ocorrência de

intoxicações e efeitos colaterais relacionados com o uso das mesmas consistem em informações que dificilmente chegam ao alcance dos usuários atendidos nos serviços de saúde pública caracterizado como indivíduos de baixa escolaridade e acervo cultural (SILVA et al., 2006; ALEXANDRE et al., 2008). Muitos consumidores acreditam que os remédios feitos a partir de plantas medicinais, por serem naturais, são efetivamente seguros (VEIGA JÚNIOR et al., 2005). O que torna esta situação ainda mais comprometedor é o fato de que muitas pessoas utilizam as plantas medicinais sem orientação médica, fator que só aumenta os riscos ao paciente, porque o médico pode errar seu diagnóstico em função das muitas interações possíveis entre as plantas e os medicamentos da medicina convencional (BIN et al., 2007).

O aumento do consumo de plantas medicinais "*in natura*" ou sob a forma de produtos derivados, no Brasil e em outros países e continentes, como Estados Unidos e Europa (GENOVÉS et al., 2001; SOARES et al., 2006) também pode estar influenciado pela propaganda e divulgação nos meios de comunicação (SILVA, 2002). No Brasil é comum ouvir em propagandas a expressão: "não faz mal para a saúde porque é 100% natural". No Reino Unido e na Alemanha, onde estudos sobre a mídia têm sido realizados, é observado o aumento do uso de ervas medicinais pelo forte apelo de que não há contra-indicações por se tratarem de produtos naturais (BIN et al., 2007).

Ainda hoje nas regiões mais pobres do país e até mesmo nas grandes cidades brasileiras, plantas medicinais são comercializadas em feiras livres, mercados populares e encontradas em quintais residenciais. Além disso, as observações populares sobre o uso e a eficácia de plantas medicinais contribuem de forma relevante para a divulgação das virtudes terapêuticas dos vegetais e auxilia os pesquisadores na seleção de espécies para estudos botânicos, farmacológicos e fitoquímicos (MACIEL et al., 2002).

O comércio de plantas medicinais envolve várias espécies e inclui partes, produtos e subprodutos de plantas, sendo a maioria comercializada somente pelo nome popular. O comércio local não é controlado, inclui plantas medicinais muitas vezes não estudadas ou ainda não identificados seus princípios ativos para validá-las como medicamentos ou aproveitá-las adequada e economicamente. O comércio é crescente, notando-se grupos de comerciantes atacadistas responsáveis pelo abastecimento de todas as feiras

livres por região. Os praticantes e comerciantes se denominam de diferentes maneiras segundo sua atividade, como os mateiros (comerciantes de plantas medicinais em feiras livres), rezadores (utilizam chá e outros "medicamentos" em rezas), parteiras, umbandistas (praticantes de medicina vinculada à religião, incorporando tradições culturais, rituais) e raizeiros (curandeiros, utilizam medicina popular) (SILVA et al., 2001).

O interesse a respeito do conhecimento que as populações detêm sobre plantas e seus usos têm crescido, após a constatação de que a base empírica desenvolvida por elas ao longo de séculos pode, em muitos casos, ter uma comprovação científica, que habilitaria a extensão destes usos à sociedade industrializada (AMOROZO, 1996).

Atualmente, existem informações científicas sobre as plantas medicinais nas áreas de botânica, química, farmacologia, farmacotécnica e outras disciplinas correlatas, que vêm sendo divulgadas em artigos científicos, livros técnicos e monografias especializadas como as farmacopéias, mas a indústria não tem considerado essas informações obrigatórias, seja por negligência ou falta de exigências legais, implicando num problema sanitário (MELO et al., 2007). A sua preconização deve ser fundamentada em evidências experimentais comprobatórias de que os riscos a que se expõem aqueles que a utilizam são suplantados pelos benefícios que possam advir desse uso. Do ponto de vista toxicológico, deve-se considerar que uma planta medicinal não tem somente efeitos imediatos e facilmente correlacionados com a sua ingestão, mas que os efeitos podem se manifestar em longo prazo e de forma assintomática, como os carcinogênicos, hepatotóxicos e nefrotóxicos (BRANDÃO, 2003).

2.4 Toxicidade das plantas medicinais

Como as plantas são incapazes de se locomover para escapar dos herbívoros, tiveram que desenvolver técnicas para minimizar sua predação (BARBOSA et al., 2007), criando estratégias variadas de defesa e repulsão de seus predadores (STILING, 1996). Um importante meio de defesa são metabólitos secundários que atuam como toxinas (MELLO & SILVA-FILHO, 2002) e geralmente são concentradas nas partes da planta que mais

contribuem para o crescimento e propagação como folhas novas, ramos de florescência e sementes (RALPHS et al., 2000).

Os alcalóides são exemplos de metabólicos secundários que originaram diversos fármacos (BARREIRO & FRAGA, 2001). A quantidade de produtos descritos, sua diversidade estrutural e variadas atividades farmacológicas fazem dos alcalóides, junto com os antibióticos, um dos grupos mais importantes entre as substâncias naturais com interesse terapêutico (CORDELL et al., 2001). Cerca de 20% das espécies de plantas conhecidas acumulam alcalóides (LUCA & LAFLAMME, 2001).

Os alcalóides apresentam sempre ação farmacológica ou tóxica quando administrados em animais (HENRIQUES & KERBER, 2001). Essa classe de substâncias do metabolismo secundário é famosa pela acentuada ação sobre o sistema nervoso central, sendo muitos deles utilizados como venenos ou alucinógenos (LUCA & PIERRE, 2000).

A neurotoxicologia estuda os efeitos adversos de substâncias exógenas sobre o sistema neural as quais levam a prejuízos irreversíveis ou lentamente reversíveis. Esta exposição a xenobióticos neurotóxicos resulta em alterações comportamentais, fisiológicas e morfológicas complexas (MASSARO, 2002). O estudo dos mecanismos envolvidos em tais alterações favorece a compreensão e um possível meio de tratamento tanto para as intoxicações quanto para os agentes testados, ou ainda para as desordens neurológicas (ABOU-DONIA, 1992).

A neurotoxicidade é um dos eventos toxicológicos mais graves, pois danos gerados, até mesmo a um pequeno número de neurônios, podem ter profundas consequências para o desempenho global do organismo (USHAKOVA et al., 1995). Neste contexto, as células gliais, que compõem a população de células mais abundante do SNC, desempenham uma importante função no controle da ação de neurotoxinas endógenas e exógenas pela capacidade de reagir a insultos celulares, por um fenômeno denominado gliose reativa (MEAD & PENTREATH, 1998; RAINE, 1999). No entanto, sabe-se que na presença de neurônios, as células gliais apresentam uma inibição na liberação de fatores inflamatórios e tornam-se capazes de modular respostas a insultos, mesmo quando ativadas, o que pode reduzir o nível de sua resposta a agentes xenobióticos (CHANG et al., 2000). Essas células podem agir como

um elemento de controle na captação de xenobióticos (Figura 1), ou influenciando nos efeitos cerebrais por estes causados após atravessarem a barreira hemato-encefálica (TRAVIS, 1994).

Essas alterações da morfologia celular podem ser utilizadas para identificar os efeitos de substâncias sobre as células, sendo assim de suma importância o bom conhecimento da organização tecidual dos órgãos a serem avaliados em estudos que correlacionem análise de substâncias pela sua morfologia (ECOBICHON, 1997; STOKES, 2002; MEYER, 2003). Tais estudos seguem uma série de métodos e protocolos os quais são regulados e estabelecidos por diversos órgãos como a *Food and Drug Administration (FDA) americana*, a *Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) europeia* e a *Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) brasileira*. Uma grande variedade de métodos e protocolos já foram estabelecidos para se investigar os efeitos tóxicos de xenobióticos, utilizando metodologia *in vitro*, porém um componente chave são ainda os bioensaios em animais, em gêneros e espécies diferentes como ratos e camundongos (KLAASSEN, 2007). Já está bem estabelecido que alterações em astrócitos podem ser usadas como marcadores para vários tipos de danos no sistema nervoso, constituindo um bom modelo de estudo para neurotoxicidade de diversos agentes (COOKSON et al., 1994), dentre eles os alcalóides (HUGHES et al., 2006; BARRETO et al., 2008).

Alterações do metabolismo celular, geradas pela exposição a xenobióticos, geram muitas vezes respostas morfológicas nas mesmas (TILSON & HARRY, 1999). Mudanças estruturais causadas por neurotóxicos podem ser melhor divididas entre aquelas que causam uma neuropatia, uma axonopatia ou uma mielopatia. Um neurotóxico que resulta em neuropatia atinge diretamente o corpo celular do neurônio, resultando em morte celular e degeneração secundária do axônio. Gliose, proliferação dos astrócitos e das células microgliais é uma resposta comum à perda de neurônios (ANTHONY et al., 2001). Com poucas exceções, esse tipo de injúria é irreversível. A segunda classe de lesões estruturais causada por neurotóxicos é a axonopatia. Com danos no axônio, o corpo celular neuronal permanece intacto, porém a porção do axônio distal à lesão degenera-se, resultando em uma “transecção química” distal à lesão que é funcionalmente idêntica a uma transecção física do axônio.

(ANTHONY et al., 2001). Já os tóxicos que resultam em mielopatia podem afetar a própria mielina ou as células que produzem mielina. A agressão pode resultar em perda de mielina (desmielinização) ou edema na bainha de mielina e posterior separação de lamelas de mielina. Remielinização de áreas de desmielinização segmentar pode ocorrer mais no sistema nervoso periférico do que no sistema nervoso central (ANTHONY et al., 2001).

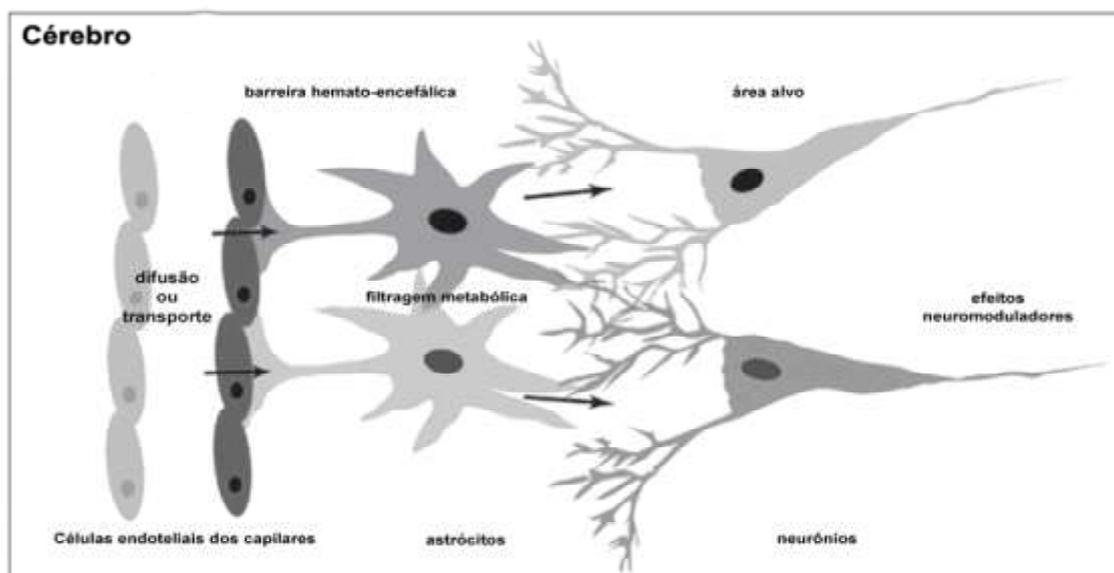


FIGURA 1 - Função dos astrócitos no metabolismo de xenobióticos. A droga é transportada do vaso até o neurônio, via astrócitos, causando efeitos neuromoduladores (modificado de MEYER, 2007)

2.5 Atividade tóxica de plantas medicinais no sistema neural

2.5.1 *Crotalaria sp.*

Os alcalóides pirrolizidínicos são encontrados em plantas com grande distribuição geográfica. Mais de 200 alcalóides já foram identificados em 300 espécies de plantas, e desses, 3% são considerados tóxicos (PRAKASH et al., 1999).

A toxicidade de plantas do gênero *Crotalaria* tem sido atribuída à sua abundância em alcalóides pirrolizidínicos como a monocrotalina (composto inicialmente inerte), no entanto tem sido demonstrado que a sua toxicidade é consequência do seu metabolismo pelo sistema citocromo P450 que gera pirróis, compostos altamente reativos e tóxicos como a dehidromonocrotalina

(SANTOS & RIET-CORREA, 2008). O citocromo P450 apresenta importante função na detoxificação de xenobióticos para posterior eliminação do corpo (DUTHEIL et al., 2007). Deste modo, após o contato com alguma substância estranha para o organismo, a mesma pode ter dois caminhos: ser eliminada ou biotransformada em composto ativo capaz de causar danos ao organismo (ORELLANA & GUAJARDO, 2004).

Na Índia, essa planta é utilizada para o tratamento de escabiose e impetigo (DAMRON & JACOB, 2001). Ainda, animais que se alimentam de *Crotalaria* em grande quantidade podem eliminar seu metabólito secundário através do leite, o que pode ser potencialmente perigoso para lactente e indivíduos que ingerirem o leite contaminado (PANTER & JAMES, 1990).

Em equinos, os sinais clínicos observados após intoxicação incluem hiperexcitabilidade, pressão da cabeça contra objetos, andar compulsivo ou em círculo e, ocasionalmente, galope descontrolado e violento, decréscimo nos reflexos dos nervos cranianos, ataxia e fraqueza também podem ser observados. No sistema nervoso podem ser observadas algumas alterações como congestão e discretas hemorragias, principalmente perivasculares. No encéfalo de suínos foram diagnosticadas microcavitações, principalmente na substância branca, características de encefalopatia hepática (NOBRE et al. 2004; SANTOS & RIET-CORREA, 2008).

Os metabólitos da monocrotalina já foram encontrados e dosados em cérebros de ratos experimentalmente intoxicados, o que demonstra a capacidade dessas moléculas de atravessar a barreira hemato-encefálica (YAN & HUXTABLE, 1995). Recentemente, foi demonstrado um comprometimento de astrócitos no núcleo caudato e no córtex de eqüídeos, naturalmente ou experimentalmente intoxicados com *Crotalaria retusa*, sendo evidenciada uma hiperplasia e formação de núcleos vesiculares nessas células (NOBRE et al., 2004).

2.5.2 *Rauwolfia serpentina*

Outro alcalóide indólico, a reserpina, foi primeiramente isolada das raízes de *Rauwolfia serpentina* (L.) Benth. ex. Kurz (Apocynaceae), planta empregada para insanidade e distúrbios mentais na Índia há mais de 3000

anos, devido a suas propriedades hipotensoras e tranquilizantes (BARREIRO, 1990; ITOH et al., 2005). O emprego desse alcalóide pelos países ocidentais para o tratamento de hipertensão teve início há cerca de 50 anos atrás, quando finalmente descobriu-se que a reserpina era a responsável pelo efeitos cardiovasculares atribuídos ao vegetal (GILANI & RAHMAN, 2005). Estudos comprovaram que em concentrações baixas esses alcalóides provocam a depleção sináptica de algumas catecolaminas e aminas biogênicas das terminações nervosas, dentre as quais, noradrenalina, serotonina e dopamina, afetando seu armazenamento por ligação à proteína transportadora que acumula esses neurotransmissores em vesículas específicas (CURZON, 1990; METZGER et al., 2002). Desta maneira, a reserpina pode provocar diversos efeitos centrais, como depressão e sintomas de parkinsonismo como tremor e catalepsia, motivo pelo qual atualmente esse alcalóide é empregado apenas experimentalmente e não mais como fármaco anti-hipertensivo (GILANI & RAHMAN, 2005).

Vários experimentos relataram o uso da reserpina em modelos animais que simulam a discinesia orofacial tardia ou aguda com características semelhantes àquelas propiciadas pela doença de Parkinson, incluindo movimentos involuntários repetitivos que envolvem a boca, a face e a língua (DUTRA et al., 2002; FARIA et al., 2005)

2.5.3 *Lupinus albus*

Os tremoços (semente de *Lupinus albus*) contêm alcalóides quinolizidínicos como a esparteína, lupinina, e, o mais nocivo, a lupanina (STOBIECKI et al., 1993). Estes alcalóides são tóxicos, pelo que a ingestão dos mesmos pelo homem pode, por bloqueio dos receptores muscarínicos, desencadear um quadro de intoxicação de tipo atropínico, que pode ser fatal. Os tremoços para poderem ser utilizados para fins alimentares têm de ser submetidos a um processo de desamargamento, que permite a eliminação de cerca de 85% dos referidos alcalóides (STOBIECKI et al., 1993).

2.5.4 Graviola (*Annona muricata*) e fruta-do-conde (*Annona squamosa*)

As anonáceas são largamente empregadas na etnofarmacologia devido às suas diferentes propriedades farmacológicas atribuídas principalmente as acetogeninas e alcalóides, dois dos principais constituintes bioativos encontrados em gêneros específicos das anonáceas (FAGUNDES et al., 2005).

A *Annona squamosa* é usada na medicina popular como anti-diarrêico, antiespasmótico, anti-inflamatório e analgésico, na forma de chá das folhas frescas (AMADOR et al., 2006). Na *A. muricata*, vários estudos têm mostrado ação hipotensiva, antiespasmódica, vasodilatadora, relaxante do músculo estomacal e atividade citotóxica contra células cancerígenas a partir dos extratos das folhas e troncos (ALALI et al., 1999).

Diversos trabalhos na literatura apontam para uma possível atividade neurodegenerativa das acetogeninas, isoladas de uma planta da família Annonaceae, sobre uma população em uma ilha caribenha de Guadeloupe, que apresentou uma síndrome parkinsoniana relacionada à depleção de neurônios dopaminérgicos e alterações morfológicas do encéfalo (CHAMPY et al., 2004).

O grupo de Caparros–Lefebvre realizou uma série de estudos nessa ilha, onde relatou uma íntima ligação entre o consumo de uma planta da família das anonáceas, a *Annona muricata* L., e o aparecimento de uma síndrome parkinsoniana atípica (CAPARROS-LEFEBVRE et al., 2002).

Estudos posteriores evidenciaram que uma substância presente na *A. muricata* L., a annonacina, resultou em toxicidade sobre cultura de neurônios dopaminérgicos do mesencéfalo, indicando possível atividade tóxica *in vivo* sugerindo que essa substância poderia ser a provável causa do aparecimento da síndrome Parkinsoniana na população estudada em Guadeloupe (LANNUZEL et al., 2008). Do isolado do extrato da raiz da *A. muricata* L. foi observada uma perda neural predominante nos núcleos da base de ratos expostos diariamente por 28 dias, e ainda foram verificados efeitos leves a moderados sobre o hipocampo, tálamo, núcleos póstero-lateral, médio-dorsal, ventro-póstero-lateral e ventro-póstero-medial. Sobre o córtex cerebral houve redução em 44% dos níveis de adenosina tri-fosfato (ATP), porém não apresentando nenhuma alteração de atividade locomotora espontânea. No

cerebelo foram observadas pequenas alterações quanto ao formato das células de Purkinje e seus núcleos se mostraram mais afilados (CHAMPY et al., 2004).

O uso prolongado de extrato de raízes e sementes contendo alcalóides pode causar sérios danos cerebrais (LANNUZEL et al., 2002). O efeito sedativo ou hipnótico da graviola é produzido pela reticulina que é precursora de opióide e tem mostrado tanto em ensaios *in vitro* como *in vivo*, atividade antagonista dopaminérgica e agonista serotoninérgica, as quais estão associadas à atividade antidepressiva. Entretanto, alta concentração desse alcalóide foi encontrada no fluido cerebrospinal de alguns pacientes parkinsonianos e, portanto, há possibilidade dessa substância estar associada a essa enfermidade agindo como um neurotóxico, mediado pelo glutamato ou por radicais livres (CAPARROS-LEFEBVRE & ELBAZ, 1999).

Avaliando-se uma possível relação do parksonismo em humanos no oeste da Índia com o consumo de plantas tropicais, entre elas *A. squamosa*, concluiu-se que a exposição crônica a alcalóides neurotóxicos podem induzir o aparecimento do parksonismo em animais (CAPARROS-LEFEBVRE & ELBAZ, 1999).

2.5.5 Ma Huang (*Ephedra sinica*) e Gwai-Kou (*Podophyllum hexandrum*)

As espécies de *Ephedra*, devido à presença de efedrinas, podem provocar perda de memória, miopia, neuropatia, palpitação, hipertensão e psicose (JOSEFSON, 1996).

O fitoterápico Ma Huang vem sendo utilizado para promover perda de peso, aumentar energia, tratar problemas respiratórios e como anti-tussígeno (ANG-LEE et al., 2001).

Várias mortes foram associadas, nos EUA, ao uso de Ma Huang originário da Medicina Tradicional Chinesa (MTC). Esse fitoterápico contém efedrina, efedradinas e outros constituintes não alcaloidais, como leucoantocianidinas e também flavonóides (JOSEFSON, 1996). Na Inglaterra foram registrados casos de psicose em pacientes com paranóia e alucinações visuais naqueles que tomaram Ma Huang durante dez dias consecutivos (DOYLE & KARGIN, 1996). Suas propriedades biológicas são semelhantes às

da anfetamina, a qual causa nervosismo, taquicardia e psicose (JOSEFSON, 1996).

Estudos recentes demonstraram que outros fitoterápicos da MTC, como a erva conhecida como Gwai-Kou (*Podophylum hexandrum*) tem aparecido como adulterante de outras ervas, levando a casos de neuropatia, encefalopatia e nefropatia. Podofilotoxinas e lignanas relacionadas, encontradas em espécies de *Podophylum*, causam danos às fibras nervosas dos sistemas nervoso central e periférico, bem como aos neurônios dos gânglios dorsais (CHANG et al., 1992).

2.5.6 Carambola (*Averrhoa carambola*)

A carambola é utilizada popularmente como estimulante do apetite, anti-diarréico e antitérmico (CORRÊA, 1926). Em nossa região, a carambola vem sendo empregada como anti-diabético, embora as bases científicas desse emprego ainda não tenham sido estabelecidas (ALVIM, 1999).

O fruto, bastante consumido, demonstrou efeitos adversos em pacientes urêmicos, os quais estão associados à confusão mental e perda de consciência, relacionados a uma possível neurotoxina (NETO et al., 2003; TSE, et al., 2003).

2.5.7 Grandiúva (*Trema micrantha*)

As folhas de *Trema micrantha* são recomendadas para tratamento de doenças da pele, sífilis e reumatismo (LORENZI, 2000) e seus extratos têm demonstrado atividades analgésicas e antiinflamatórias em ratos e camundongos (BARBERA et al., 1992).

Em um estudo realizado por TRAVERSO et al. (2002), foi caracterizada a toxidez de *Trema micrantha*, a partir de 30g/kg de peso, em caprinos. Tenesmo, incoordenação e movimentos rítmicos laterais da cabeça foram observados. No sistema nervoso, havia tumefação de neurônios, mais proeminente no córtex frontal, associado a edema perineuronal e perivascular. Alterações microscópicas no encéfalo foram descritas na intoxicação experimental por *T. micrantha* em coelhos e incluíram vacuolização,

degeneração e necrose de neurônios corticais, do hipocampo, das células de Purkinje e na substância cinzenta da medula (TRAVERSO & DRIEMEIER 2000). Já na intoxicação natural por *T. micrantha* em cabras (TRAVERSO et al. 2002), as lesões eram mais proeminentes no córtex frontal e caracterizaram-se por tumefação neuronal e edema perivascular.

2.5.8 *Artemisia absinthium*

A α -Tujona é um monoterpene que ocorre em muitas plantas, incluindo espécies do gênero *Artemisia* (DEIML et al., 2004). A losna (*Artemisia absinthium* L.) é uma planta amplamente difundida para uso em problemas digestivos. É necessário chamar a atenção para a presença desse componente neurotóxico, a α -tujona, cujo mecanismo de intoxicação já foi elucidado (HÖLD, et al., 2000).

A tujona é responsável por vômitos, tremores e convulsões (PARFITT, 1999). A losna, quando ingerida, em grandes quantidades pode provocar crises epileptiformes (SIMÕES et al., 1998; DUKE, 1989). O absintismo, isto é, o uso continuado de bebidas alcoólicas produzidas com losna, é um distúrbio que se manifesta através de convulsões e perturbações da consciência, com degeneração irreversível do sistema nervoso central (MENGUE et al., 2001).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

É inquestionável o uso das plantas medicinais pela população atual. A falta de conhecimentos farmacológicos e toxicológicos sobre grande parte desses vegetais, somado ao conceito errôneo de que por serem naturais não produzem nenhum efeito colateral ou tóxico, contribui para os casos de intoxicações em seres humanos e animais.

O uso das plantas para fins terapêuticos acompanha o homem há milhares de anos, sendo o mesmo propagado de geração em geração baseado nas observações e resultados obtidos desse uso. Apesar dessa importância, ainda há uma carência muito grande com relação à eficácia terapêutica dessas plantas, sendo necessário um respaldo científico para certificar o seu uso, mesmo as que são conhecidas por sua aplicação milenar.

Estudos visando o conhecimento científico das plantas medicinais crescem anualmente no Brasil e no mundo. Junto com esses estudos, além da descoberta de novas substâncias úteis para a saúde e bem-estar do homem, aumenta o interesse e o conhecimento sobre os componentes químicos das plantas. O envolvimento de várias áreas do conhecimento como, nutrição, agronomia, etnobotânica, química, farmácia, medicina, biologia e tantos outros é muito importante, pois faz com que as informações se completem, ampliando o conhecimento das plantas medicinais, como agem, quais seus efeitos tóxicos e colaterais, como seriam suas interações com medicamentos alopáticos e quais as medidas adequadas para o controle de qualidade.

É importante que os governantes, os pesquisadores e a mídia divulguem os riscos a que estão expostos os consumidores que fazem uso das plantas medicinais sem o devido conhecimento necessário à sua utilização, tais como as reações tóxicas e os efeitos adversos. Para minimizar esses riscos são necessárias algumas precauções, tais como adquirir o vegetal de fontes seguras e evitar o seu uso em crianças, mulheres grávidas ou em lactação. Além disso, a superdosagem, o uso contínuo, e as interações entre plantas medicinais e medicamentos alopáticos também devem ser evitados. Tais medidas associadas ao conhecimento do real benefício de cada vegetal, proporcionam segurança para a população no uso das plantas medicinais.

REFERÊNCIAS

1. ABOU-DONIA, M. B. **Neurotoxicology**. Boca Raton: CRP Press, 1992, 621 p.
2. ALALI, F. Q.; LIU; X. X.; MCLAUGHLIN; E. J. L. Annonaceous acetogenins: recent progress. **Journal of Natural Products**, Cincinnati, v. 62, n. 3, p. 504-540, 1999.
3. ALMEIDA, S. P.; PROENÇA, C. E. B.; SANO, S. M.; RIBEIRO, J. F. **Cerrado: Espécies vegetais úteis**. Planaltina: Embrapa, 1998, 464 p.
4. ANG-LEE, M. K.; MOSS, J.; YUAN, C. Herbal medicines and perioperative care. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 286, p. 208-216, 2001.
5. ALEXANDRE, R. F.; BAGATINI, F.; SIMÕES, C. M. O. Potenciais interações entre fármacos e produtos à base de valeriana ou alho. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, Curitiba, v. 18, p. 455-463, 2008.
6. ALVIM, N. R. Efeitos biológicos da *Pfaffia glomerata* (Spreng.) Pedersen e da *Pfaffia paniculata* (Martius) Kuntze (Amaranthaceae). **Acta Scientiarum**, Maringá, v. 21, n. 2, p. 349-352, 1999.
7. AMADOR, M. C. V.; RODRÍGUEZ, F. M.; RODRÍGUEZ, Z. M.; GUERRA, M. J. M.; BARREIRO, M. L. Tamizaje fitoquímico, actividad antiinflamatoria y toxicidad aguda de extractos de hojas de *Annona squamosa* L. **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, Ciudad de la Habana, v. 11, p. 1-12, 2006.
8. ANTHONY, D. C.; MONTINE T. J.; VALENTINE W. M.; GRAHAM D. G. Toxic responses of the nervous system. In: **Toxicology: The Basic Science of Poisons**, New York: Klaassen CD, n. 6, p. 535-563, 2001.
9. AMOROZO, M. C. M.; A abordagem etnobotânica na pesquisa de plantas medicinais. In: **Plantas medicinais: arte e ciência: um guia interdisciplinar**, São Paulo: UNESP, p. 47-68, 1996.
10. ARAÚJO, G. Vida alternativa: **Fitoterapia médica**. Disponível em: <http://correiowebsaudeplena.com.br/noticias/index_html?opcao=072705-04>. Acessado em: 23 dez. 2008.

11. BALUNAS, M. J., KINGHORN, D. Drug discovery from medicinal plants. **Life Sciences**, Oxford, v. 78. p. 431-441, 2005.
12. BARBERA R.; TROVATO A.; RASPIRADA A. Analgesic and anti-inflammatory activity in acute and chronic conditions of *Trema micrantha* Blume extracts in rodents. **Phytotherapy Research**, Malden, v. 6, p. 146-148, 1992.
13. BARBOSA, M. A.; FONSECA, A. P. M.; BACHION, M. M.; SOUZA, J. T.; FARIA, R. M.; OLIVEIRA, L. M. A. C.; ANDRAUS, L. M. S. Terapias alternativas de saúde x alopatia: tendências entre acadêmicos de medicina. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, Goiânia, v. 3, n. 2, 2001.
14. BARBOSA R. R.; FILHO M. R. R.; SILVA I. P. Poisonous plants to livestock: importance and methods for study. **Acta Veterinaria Brasília**, Mossoró, v. 1, n. 1, p. 1-7, 2007.
15. BARREIRO, E. J. Produtos naturais bioativos de origem vegetal e o desenvolvimento de fármacos. **Química Nova**, São Paulo, v. 13, n. 1, p. 29-39, 1990.
16. BARREIRO, E. J.; FRAGA C. A. M. **Química Medicinal: As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos**, Porto Alegre: Artmed Editora, 2001, 243 p.
17. BARRETO, R. A.; SOUSA, C. S.; SILVA, V. D. A.; SILVA, A. R.; VELOSO, E. S.; CUNHA, S. D.; COSTA, M. F. D.; EL-BACHÁ, R. S.; COSTA, S. L. Monocrotaline pyrrol is cytotoxic and alters the patterns of GFAP expression on astrocyte primary cultures. **Official Journal of the European Society of Toxicology in Vitro**, New York, v. 2, p.1191-1197, 2008.
18. BIN, M. C.; SILVA, M.; YUZURI, A.; FRANCO, M.; BASSO, S. Conhecimento sobre utilização de plantas medicinais por pacientes do Sistema Único de Saúde de Fátima do Sul-MS. **Interbio**, Dourados, v. 1., n. 2, p. 4-12, 2007.

19. BRANDÃO, M. Plantas portadoras de substâncias medicamentosas de uso popular ocorrentes no domínio da caatinga em Minas Gerais. **Informe Agropecuário**, Belo Horizonte, v. 17, n. 181, p. 47-52, 1994.
20. BRANDÃO, M. G. L. Plantas medicinais e fitoterapia. Belo Horizonte: Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, 2003. 140 p.
21. BRASIL, Ministério do Meio Ambiente. Riqueza de espécies. Disponível em: <<http://www.mma.gov.br/port/sbf/chm/biodiv/brasil.html>>. Acesso em: 20 out. 2006.
22. CAPARROS-LEFEBVRE, D.; ELBAZ, A. Possible relation of typical parkinsonism in the French West Indies with consumption of tropical plants: a case-control study. **The Lancet**, London, v. 354, p. 281-286, 1999.
23. CAPARROS-LEFEBVRE, D.; SERGEANT, N.; LEES, A.; CAMUZAT, A.; DANIEL, S.; LANNUZEL, A.; BRICE, A.; TOLOSA, E.; DELACOURTE, A.; DUYCKAERTS, C. Guadeloupe parkinsonism: a cluster of progressive supranuclear palsy-like tauopathy. **Brain**, Oxford, v.125, p.801-811, 2002.
24. CECHINEL FILHO, V.; YUNES, R. A. **Química Nova**, São Paulo, v. 21, p. 99, 1998.
25. CHAMPY, P.; HÖGLINGER, G. U.; FÉGER, J.; GLEYE, C.; HOCQUEMILLER, R.; LAURENS, A.; GUÉRINEAU, V.; LAPRÉVOTE, O.; MEDJA, F.; LOMBES, A.; MICHEL, P. P.; LANNUZEL, A.; HIRSCH, E. C.; RUBERG, M. Annonacin, a lipophilic inhibitor of mitochondrial complex I, induces nigral and striatal neurodegeneration in rats: possible relevance for atypical parkinsonism in Guadeloupe. **Journal of Neurochemistry**, London, v. 88, p. 63-69, 2004.
26. CHANG, L. W.; YANG, C. M.; CHEN, C. F.; DENG, J. F. **Biomedical and Environmental Sciences**, San Diego, v. 5, p. 283, 1992.
27. CHANG, R. C. C.; HUDSON, P.; WILSON, B.; HADDON, L.; HONG, J. S. Influence of neurons on lipopolysaccharide-stimulated production of nitric oxide and tumor necrosis factor- α by cultured glia. **Brain Research**, Amsterdam, v. 853, p. 236–244, 2000.

28. COOKSON, M. R.; MCCLEAN, R.; WILLIAMS, S. P.; DAVENPORT-JONES, J.; EGAN C.; O'HARE, S. Use of astrocytes for in vitro neurotoxicity testing. **Toxicology in Vitro**, New York, v. 8, p. 817- 819, 1994.
29. CORDELL, G. A.; QUINN-BEATTI, M. L.; FARNSWORTH, N. R. The potential of alkaloids in drug discovery. **Phytotherapy Research**, Malden, v. 15, p. 183-205, 2001.
30. CORRÊA, M. P. **Dicionário das plantas úteis do Brasil**. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, v. 6, 1926. 599 p.
31. CURZON, G. How reserpine and chlorpromazine act: the impact of Key discoveries on the history of psychopharmacology. **Trends in Pharmacological Sciences**, Amsterdam, v. 11, p. 61-63, 1990.
32. DAMRON, B. L.; JACOB, J. P. **Toxicity to poultry of common weed seeds**. Florida: Cooperative Extension Service/University of Florida, 2001, 7 p. Disponível em: http://edis.ifas.ufl.edu/BODY_PS052.
33. DEIML, T.; HASENEDER, R.; ZIEGLGÄNSBERGER, W.; RAMMES, G.; EISENSAMER, B.; RUPPRECHT, R.; HAPFELMEIER, G. α -Thujone reduces 5-HT₃ receptor activity by an effect on the agonist-induced desensitization. **Neuropharmacology**, Oxford, v. 46, p.192-201, 2004.
34. DORIGONI, P. A. Levantamento de dados sobre plantas medicinais de uso popular no município de São João do Polêsine, RS, Brasil. I – Relação entre enfermidades e espécies utilizadas. **Revista Brasileira de Plantas Medicinai**s, Botucatu, v. 4, n. 1, p. 69-79, 2001.
35. DOYLE, H.; KARGIN, M. Herbal stimulant containing ephedrine has also caused psychoses. **British Medical Journal**, London, v. 313, 1996, 756 p.
36. DUKE, J. A. **Handbook of medicinal herbs**. Boca Raton: CRC, 1989. 870 p.
37. DUTHEIL, F.; BEAUNE, P.; MARIE-ANNE, L.; Xenobiotic metabolizing enzymes in the central nervous system: Contribution of cytochrome P450

- enzymes in normal and pathological human brain. **Biochimie**, Paris, p.1-11, 2007.
38. DUTRA, R. C.; ANDREAZZA, A. P.; ANDREATINI, R., TUFIK, S.; VITAL, M. A. B. F. Behavioural effects of MK-801 on reserpine-treated mice. **Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry**, New York, v. 26, p. 487-495, 2002.
39. ECOBICHON, D. J. **The basis of toxicity testing**. 2.ed. Boca Raton: CRC Press, 1997, 220p.
40. ELVIN-LEWIS, M. Should we be concerned about herbal remedies. **Journal of Ethnopharmacology**, Lausanne, v. 75, p. 141-164, 2001.
41. FAGUNDES, F. A.; OLIVEIRA, L. B. CUNHA, L. C.; VALADARES, M. C.; *Annona coriacea* induz o efeito genotóxico em camundongos. **Revista Eletrônica de Farmácia**, Goiânia, v. 2, p. 24-29, 2005.
42. FARIA, R. R.; ABÍLIO, V. C.; GRASS, C.; CHINEN, C. C.; NEGRÃO, L. T.; DE CASTRO, J. P.; FUKUSHIRO, D. F.; RODRIGUES, M. S.; GOMES, P. H.; REGISTRO, S.; CARVALHO, R. C.; D'ALMEIDA, V.; SILVA, R. H.; RIBEIRO, R. A.; FRUSSA-FILHO, R. Beneficial effects of vitamin C and vitamin E on reserpine-induced oral dyskinesia in rats: critical role of striatal catalase activity. **Neuropharmacology**, Oxford, v. 48, p. 993-1001, 2005.
43. FARIAS, E. M. F. G. Avaliação da toxicidade aguda do extrato metanólico de folhas de *Lippia sidoides* Cham. (Verbenaceae) In. CONGRESSO BRASILEIRO DE QUÍMICA. Sociedade Brasileira de Química, Natal, 2007.
44. FERREIRA, S. H. Peripheral analgesic sites of action of anti-inflammatory drugs. **International Journal of Clinical Practice**, Sardinia, p. 2-10, 2002.
45. FONSECA, C. A.; PEREIRA, D. G. Aplicação da genética toxicológica em plantas com atividade medicinal. **Infarma**, Brasília, v. 16, p. 49-52, 2004.

46. FRANCESCHINI FILHO, S. **Plantas terapêuticas**. São Paulo: Editora Organizações Andrei, 2004, 334 p.
47. GANELLIN, C. R. General approaches to discovering new drugs: an historical perspective. In: GANELLIN, C. R.; ROBERTS, S. M. **Medicinal Chemistry: The role of Organic Chemistry in Drug Research**. 2 ed. London: Academic, 1993, 302p.
48. GENOVÉS, J. S.; LARREA V. P.; GOMIS E. R.; MIR I. M. Consumo de hierbas medicinales y medicamentos. **Atención Primaria**, Madrid, v. 28, p. 311-314, 2001.
49. GEOVANINI, T.; OLIVEIRA JÚNIOR, A. G.; PALERMA, T. C. S. **Manual de curativos**, São Paulo: Corpus, 2007, 160 p.
50. GILANI, A. H.; RAHMAN, A. Trends in ethnopharmacology. **Journal of Ethnopharmacology**, Lausanne, v. 100, p. 43-49, 2005.
51. GONZALÉZ, J. Y. Uso tradicional de plantas medicinales em la Vereda San Isidro, Municipio de San José de Pare Boyacá: um estudio preliminar usando tecnicas quantitativas. **Acta Biológica Colombiana**, Bogotá, v. 11, p. 1-10, 2006.
52. GUARIM NETO, G.; MORAIS, R. G. Recursos medicinais de espécies do cerrado de Mato Grosso: Um estudo bibliográfico. **Acta Botânica Brasílica**, Feira de Santana, v. 17, n. 4, p. 561-584, 2003.
53. GUERRA, P. M.; NODARI, O. R. Biodiversidade: aspectos biológicos, geográficos, legais e éticos. In: SIMÕES, C. M. O. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5 ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS, 2003. p. 14-28.
54. HALBERSTEIN, R. A. Medicinal Plants: historical and cross-cultural usage patterns. **Annals of Epidemiology**, New York, v.15, p. 686-699, 2005.
55. HENRIQUES, A. T.; KERBER, V. A. Alcalóides: generalidades e aspectos básicos. In: **Farmacognosia da planta ao medicamento**, Porto Alegre: Editora da UFRGS, 3 ed., p. 651-666, 2001.
56. HÖLD, K. M.; SIRISOMA, N. S.; IKEDA, T.; NARAHASHI, T.; CASIDA, J. E. α -thujone (the active component of absinthe): γ -Aminobutyric acid type

- A receptor modulation and metabolic detoxification. **Proceedings of National Academy of Sciences**, Washington, v. 97, n. 8, p. 3826-3831, 2000.
57. HUGHES, J. B.; SILVA, V. D. A.; SILVA, A. R.; SOUZA, C. S.; SILVA, A. M. M.; VELOSO, E. S.; BATATINHA, M. J. M.; COSTA, M. F. D.; TARDY, M.; ELBACHÁ, R. S.; COSTA, S. L. Cytotoxicity effect of alkaloidal extract from *Prosopis juliflora* Sw. D.C. (Algaroba) pods on glial cells. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 43, p. 50-58, 2006.
58. ITOH, A.; KUMASHIRO, T.; YAMAGUCHI, M.; NAGAKURA, N.; MIZUSHINA, Y.; NISHI, T.; TANAHASHI, T. Indole Alkaloids and Other Constituents of *Rauwolfia serpentine*. **Journal of Natural Products**, Cincinnati, v. 68, p. 848-852, 2005.
59. JOSEFSON, D. Herbal stimulant causes US deaths. **British Medical Journal**. Porto Alegre, v. 312, p. 1378, 1996.
60. KATO, M. J. Global phytochemistry: the Brazilian approach. **Phytochemistry**, New York, v. 57, p. 621-623, 2001.
61. KINGHORN, A. D. Pharmacognosy in the 21 st century. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, London, v. 53, p. 135, 2001.
62. KLAASSEN, C. D. **Toxicology: The Basic Science of Posions**, 7ed. Philadelphia: McGraw-Hill, 2007, 1280 p.
63. KNAPP, L. Fitoterapia abre novos campos de pesquisa. **Gazeta Mercantil**, São Paulo, p. 6, 2001.
64. KO, R. J. Causes, epidemiology, and clinical evaluation of suspected herbal poisoning. **Clinical Toxicology**, New York, v. 37, n. 6, p. 697-708, 1999.
65. KOEHN, F. E.; CARTER, G. T. The evolving role of natural products in drug discovery. **Nature Reviews Drug Discovery**, London, v. 4, n. 3, p. 206-220, 2005.
66. LANNUZEL, A.; MICHEL, P. P.; CAPARROS-LEFEBVRE, D.; ABAUL, J.; HOCQUERMILLER, R.; RUBERG, M. Toxicity of Annonaceae for

- dopaminergic neurons: potential role in atypical parkinsonism in Guadeloupe. **Movement disorders**, New York, v. 17, n. 1, p. 84-90, 2002.
67. LANNUZEL, A.; MERLE, R.; MICHEL, P. P. Atypical parkinsonism in the Caribbean island of Guadeloupe: Etiological role of the mitochondrial complex I inhibitor annonacin. **Movement Disorders**, New York, v. 23, n. 15, p. 2122- 2128, 2008.
68. LAPA, A. J. Farmacologia e toxicologia de produtos naturais. In: Simões C.M.O. (Ed). **Farmacognosia da planta ao medicamento**, Florianópolis: Editora da Universidade Federal de Santa Catarina, p. 181-196, 1999.
69. LEITE, J. P. V. **Fitoterapia: bases científicas e tecnológicas**, São Paulo: Atheneu, 2008, 328 p.
70. LIMA, L. Fitoterápicos e usos de plantas medicinais. **Jornal da Unesp**, ano XVI, n. 166. Disponível em: <<http://www.unesp.br/aci/jornal/166/farmacologia.htm>>. Acessado em: 5 novembro. 2006.
71. LORENZI, H. **Plantas Daninhas do Brasil, terrestres, aquáticas, parasitas e tóxicas**. Instituto Plantarum de Estudos da Flora, Nova Odessa, 3.ed., 2000, 608 p.
72. LUCA, V.; PIERRE, B. S. The cell and developmental biology of alkaloid biosynthesis. **Trends in Plant Science**, Kidlington, v. 5, p. 168-73, 2000.
73. LUCA, V.; LAFLAMME, P. The expanding universe of alkaloid biosynthesis. **Physiology and Metabolism**, Montreal, v. 4, p. 225-33, 2001.
74. MACIEL, M. A. M.; PINTO, A. C.; VEIGA, V. F. Jr. Plantas Medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. **Química Nova**, São Paulo, v. 25, n. 3, p. 429-438, 2002.
75. MASSARO, E. J. **Handbook of Neurotoxicology**. Nova York: Editora Humana Press, 2002, 672 p.

76. MATOS, F. J. **Farmácias vivas: sistema de utilização de plantas medicinais projetado para pequenas comunidades**. 2 ed. Fortaleza: EUFC, 1994, 267 p.
77. MEAD, C.; PENTREATH, V. W. Hypertrophy and increased glial fibrillary acidic protein are coupled to increased protection against cytotoxicity in glioma cell lines. **Toxicology in Vitro**, New York, v. 12, p. 141-152, 1998.
78. MELLO, M. O.; SILVA-FILHO, M. C. Plant-insect interactions: an evolutionary arms race between two distinct defense mechanisms. **Brazilian Journal of Plant Physiology**, Londrina, v. 14, p. 71-81, 2002.
79. MELO, J. G.; MARTINS, J. D. G. R.; AMORIM, E. L. C.; ALBUQUERQUE, U. P. Qualidade de produtos a 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 Botânica Brasileira**, Feira de Santana, v. 21, p. 27-36, 2007.
80. MENGUE, S. S; MENTZ, L. A.; SHENKEL, E. P. Uso de plantas medicinais na gravidez. **Revista Brasileira Farmacognosia**. Curitiba, v. 11, p. 21-35, 2001.
81. METZGER, R. R.; BROWN, J. M.; SANDOVAL, V.; RAU, K. S.; ELWAN, M. A.; MILLER, G. W.; HANSON, G. R.; FLECKENSTEIN, F. E. Inhibitory effect of reserpine on dopamine transporter function. **European Journal of Pharmacology**, Amsterdam, v. 456, p. 39-43, 2002.
82. MEYER, O. Testing and assessment strategies, including alternative and new approaches. **Toxicology Letters**, Amsterdam, v. 140-141, p. 21-30, 2003.
83. MOLL, M. C. N. Antihiperlipemiantes de origen vegetal. **Revista de Fitoterapia**, Lisboa, v. 6, p. 11-26, 2006.
84. MORAIS, I. C.; SILVA, L. D. G.; FERREIRA, H. D; PAULA, J. R. & TRESVENZOL, L. M. F. Levantamento sobre plantas medicinais comercializadas em Goiânia: abordagem popular (raizeiros) e abordagem

- científica (levantamento bibliográfico). **Revista Eletrônica de Farmácia**, Goiânia, v. 2, p. 13-16, 2005.
85. NAVARRO-MOLL, M. C. Uso racional de las plantas medicinales. **Pharmaceutical Care**, Barcelona, v. 2, p. 9-19, 2000.
86. NETO, M. M.; DA COSTA, J. A.; GARCIA-CAIRASCO, N.; NETTO, J. C.; NAKAGAWA, B.; DANTAS, M. Intoxication by star fruit (*Averrhoa carambola*) in 32 uracemic patients: treatment and outcome. **Nephrology Dial Transplant**, Oxford, v. 18, p. 120-5, 2003.
87. NOBRE, V. M. T.; RIET-CORREA, F.; DANTAS, A .F. M.; BARBOSA FILHO, J. M.; TABOSA, I. M.; VASCONCELOS, J. S. Intoxicação por *Crotalaria retusa* (Fabaceae) em equídeos no semi-árido da Paraíba. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 24, n. 3, p. 132-143, 2004.
88. OLIVEIRA, F.; AKISUE, G. **Fundamentos de farmacobotânica**. São Paulo: Atheneu, 2000, 178p.
89. ORELLANA, B.; GUAJARDO, T. Cytochrome P450 activity and its alteration in different diseases. **Revista Médica de Chile**, Santiago, v. 132, p. 85-94. 2004.
90. ORTENCIO, B. Plantas medicinais do cerrado. In: **Natureza viva cerrado: caracterização e conservação**. Goiânia: UCG p.199-211, 2006.
91. PANTER, K. E.; JAMES, L. F. Natural plant toxicants in milk: a review. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 68, p. 892-904, 1990.
92. PARFITT, H. **Martindale: the complete drug reference**. London: Pharmaceutical Press, 1999, 2500 p.
93. PATWARDHAN, B. Ethnopharmacology and drug Discovery. **Journal of Ethnopharmacology**, Lausanne, v. 100, p. 50-52, 2005.
94. PIRES, M. O. Cerrado: sociedade e biodiversidade. In: IORIS, E. **Plantas medicinais do cerrado: perspectivas comunitárias para a saúde, o meio ambiente e o desenvolvimento sustentável**, Mineiros: Fundação

Integrada Municipal de Ensino Superior (Projeto Centro Comunitário de plantas Mediciniais), 1999, 261 p.

95. PRAKASH, A. S.; PEREIRA, T. N.; REILLY, P. E.; SEAWRIGHT, A. A. Pyrrolizidine alkaloids in human diet. *Mutation Research*, Amsterdam, v. 5, p. 53-67, 1999.
96. RAHMAN, S. Z.; SINGHAL, K. C. Problems in pharmacovigilance of medicinal products of herbal origin and means to minimize them. **American journal of health-system pharmacy**, Bethesda, v. 59, p. 339-347, 2002.
97. RAINE, C. S. Cellular neurochemistry and neural membranes. In: SIEGEL, G. J.; AGRANOFF, B. W.; ALBERS, R. W.; FISCHER, S. K.; UHLER, M. D. **Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects**, San Diego: Elsevier Academic Press, 7 ed., 1999, 992 p.
98. RALPHS, M. H.; GARDNER, D. R.; PFISTER, J. A. A functional explanation for patterns of norditerpenoid alkaloid levels in tall larkspur (*Delphinium barbeyi*). **Journal of Chemical Ecology**, New York, v. 26, p. 1595-1607, 2000.
99. RATES, S. M. K. Plants as source of drugs. **Official Journal of the International Society on Toxinology**, Amsterdam, v. 39, p. 603-613, 2001.
100. RIBEIRO, J. E. L. S.; HOPKINS, M. J. G.; VICENTINI, A.; SOTHERS, C. A.; COSTA, M. A. S.; BRITO, J. M.; SOUZA, M. A. D.; MARTINS, L. H. P.; LOHMANN, L. G.; ASSUNÇÃO, P. A. C. L.; PEREIRA, E. C.; SILVA, C. F.; MESQUITA, M. R.; PROCÓPIO, L. C. **Flora da Reserva Ducke: Guia de Identificação das Plantas Vasculares de uma Floresta de Terra-Firme na Amazônia Central**. Manaus: INPA, 1999, 799 p.
101. ROBBERS, J. E.; **Pharmacognosy and Pharmacobiotechnology**, Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. 337p.
102. ROBBERS, J. E.; SPEEDIE, M. K; TYLER, V. E. **Farmacognosia e farmacobioteecnologia**. São Paulo: Editorial Premier, 1997, 372 p.

103. SANTOS, J. C. A.; RIET-CORREA, F. Patogênese, sinais clínicos e patologia das doenças causadas por plantas hepatotóxicas em ruminantes e eqüinos no Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 28, p. 1-14, 2008.
104. SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; PETROVICK, P. Produtos de origem vegetal e o desenvolvimento de medicamentos. In: **Farmacognosia: da planta ao medicamento**, Porto Alegre, Ed. Universidade-UFRGS, 5 ed., p. 371-400, 2003.
105. SCHULZ, V.; HÄNSEL, R.; TYLER, V. E. Medicinal plants, phytomedicines, and phytotherapy. **Rational phytotherapy: a physician's guide to herbal medicine**, New York: Springer Verlag, 4 ed., p. 1-39, 2001.
106. SILVA, A. P.; SILVA, S. R.; MUNHOZ, C. B. R.; MEDEIROS, M. B. Levantamento Etnobotânico na Chapada dos Veadeiros, Goiás: plantas ornamentais e medicinais de cerrado do estrato herbáceo-arbustivo. **Biociências**, Porto Alegre, v. 2, n. 1, p. 23-38, 2001.
107. SILVA, M. V. Plantas Medicinais e tóxicas da Reserva Biológica do Lami, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. **Revista de Botânica**, Florianópolis, v. 57, p. 61-73, 2002.
108. SILVA, M, C.; CARVALHO, J. C. T. Plantas medicinais. In: CARVALHO, J. C. T. **Fitoterápicos antiinflamatórios: aspectos químicos, farmacológicos e aplicações terapêuticas**. São Paulo: Tecmed, p. 39-41, 2004.
109. SILVA, M. I. G.; GONDIM, A. P. S.; NUNES, I. F. S.; SOUSA, F. C. F. Utilização de fitoterápicos nas unidades básicas de atenção à saúde da família no município de Maracanaú (CE). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, Curitiba, v. 16, p. 455-462, 2006.
110. SIMÕES, C. M. O.; MENTZ, L.A.; SCHENKEL, E. P.; IRGANG, B. R.; STEHMANN, J. R. **Plantas da Medicina Popular do Rio Grande do Sul**. 5. ed. Porto Alegre: UFRGS, 1998, 173 p.

111. SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P. A Pesquisa e a produção brasileira de medicamentos a partir de plantas medicinais: a necessária interação da indústria com a academia. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, Curitiba, v. 12, p. 35- 40, 2002.
112. SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**, Porto Alegre: UFRGS, 5 ed., 2003, 1102 p.
113. SOARES, A. K. A.; CARMO, G. C.; QUENTAL, D. P.; NASCIMENTO, D. F.; BEZERRA, F. A. F.; MORAES, M. O.; MORAES M. E. A. Avaliação da segurança clínica de um fitoterápico contendo *Mikania glomerata*, *Grindelia robusta*, *Copaifera officinalis*, *Myroxylon toluifera*, *Nasturtium officinale*, própolis e mel em voluntários saudáveis. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, Curitiba, v. 16, p. 447-454, 2006.
114. STILING, P. T. Ecology: Theories and applications. 2.ed. cidade: **Prentice Hall**, New Jersey, 1996, 539 p.
115. STOBIECKI, M.; BLASZCZYK, B.; KOWALCZYK-BRONISZ, S. H.; GULEWICZ, K. The toxicity of extracts and its fractions from seeds of *lupinus albus*. L. **Journal of Applied Toxicology**, Chichester, v. 3, p. 347-352, 1993.
116. STOKES, W. S. Humane endpoint for laboratory animals used in regulatory testing. **Institute for Laboratory Animal Research Journal**, Washington, v.43, p.31-38, 2002.
117. TILSON, H. A.; HARRY, G. J. **Neurotoxicology**, Park Forest South, 2 ed. USA: Editora CRC Press, 1999, 386 p.
118. TOMAZZONI, M. I.; NEGRELLE, R. R. B.; CENTA, M. L. Fitoterapia popular: a busca instrumental enquanto prática terapêutica. **Texto e Contexto Enfermagem**, Florianópolis, v. 15, p. 115-21, 2006.
119. TRAVERSO, S.; DRIEMEIER, D. Experimental *Trema micrantha* (Ulmaceae) poisoning in rabbits. **Veterinary & Human Toxicology**, Manhattan, v. 42, p. 301-302, 2000.

120. TRAVERSO S. D.; CORRÊA, A. M. R.; PESCADOR, C. A.; COLODEL, E. M.; CRUZ, C. E. F. C.; DRIEMEIER, D. Intoxicação experimental por *Trema micrantha* (Ulmaceae) em caprinos **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v.22, p.141-147, 2002.
121. TRAVIS, J. Glia: the brain's other cells. **Science**, Washington, v. 266, p. 970-972, 1994.
122. TRESVENZOL, L. M.; PAULA, J. R.; RICARDO, A. F.; FERREIRA, H. D.; ZATTA, D. T. Estudo sobre o comércio informal de plantas medicinais em Goiânia e cidades vizinhas. **Revista Eletrônica de Farmácia**, Goiânia, v. 3, p. 23-28, 2006.
123. TSE, K. C.; YIP, P. S.; LAM, M. F.; CHOY, B. Y.; LI, F. K.; LUI, S. L.; LO, W. K.; CHAN, T. M.; LAI, K. N. Star fruit intoxication in urecemic patients: case series and review of the literature. **International Medical Journal**, Tokyo, v. 33, n. 7, p. 314-316, 2003.
124. TUROLLA, M. S. R.; NASCIMENTO, E. S. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 2, p. 289-291, 2006.
125. TYLER, V. E. Natural products and medicine: an overview. In: BALICK, M.J.; ELISABETSKY, E.; LAIRD, S.A. **Medicinal resources of the tropical forest, biodiversity and its importance to human health**. New York: Columbia University Press, p. 3-10, 1996.
126. UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA. Plantas medicinais: cultivo orgânico, preservação ambiental e saúde. In: RODRIGUES DAS DÔRES, R.G. **Plantas medicinais brasileiras ameaçadas de extinção**, Viçosa: Imprensa Universitária, ano VII, n.28, p.17-19, 2004.
127. USHAKOVA, G. A.; BEREZIN, V. A.; SKIBO, G. G. Neural cell adhesion molecule (NCAM) distribution may predict the effect of neurotoxins on the brain. **Official Journal of the International Society on Toxinology**, New York, v. 33, n. 4, p. 577-581, 1995.

128. VEIGA JÚNIOR, V. F.; PINTO, A. C.; MACIEL, M. A. M. Plantas medicinais: cura segura? **Química Nova**, São Paulo, v. 28, n. 3, p. 519-528, 2005.
129. YAN, C. C.; HUXTABLE, R. J. The effect of the pyrrolizidine alkaloids, monocrotaline and tricothecium, on tissue pyrrole binding and glutathione metabolism in the rat. **Official Journal of the International Society on Toxinology**, New York, v. 33, p. 627-634, 1995.
130. WHO. Regulatory situation of herbal medicines. **A Worldwide Review**, Geneva: WHO, 1998, 45 p.