

Toxicidade dos fitoterápicos de interesse do SUS: uma revisão

Toxicity of herbal medicines with interest to SUS: a review

Ciciane Pereira Marten Fernandes¹, Samuel Rodrigues Félix², Márcia de Oliveira Nobre³

Resumo

No Brasil, desde sua colonização até os dias atuais são utilizados produtos de origem natural e a Agência nacional de Vigilância Epidemiológica vem instituindo regras para a regulamentação dos medicamentos fitoterápicos, sendo que foram escolhidas 71 plantas utilizadas empiricamente no país para pesquisa e comprovação de suas propriedades medicinais. Atualmente, 12 dessas 71 plantas foram liberadas para uso no Sistema Único de Saúde, sendo que as outras 59 plantas ainda necessitam de mais pesquisas para liberação do seu uso. Neste contexto, observou-se a necessidade de uma revisão dos testes toxicológicos das plantas que ainda não foram liberadas, na tentativa de impulsar e estimular novas pesquisas nesse campo. Para escolha das plantas foram utilizadas as palavras-chave: nome da planta + toxicidade/ estudos toxicológicos nas línguas português e inglês nos principais bancos de dados. As 10 plantas que apresentaram maior quantidade de estudos toxicológicos foram utilizadas para a pesquisa. Para as dez plantas avaliadas, três apresentam dados completos referentes aos estudos toxicológicos exigidos pela Agência nacional de Vigilância Epidemiológica. Destas, sugere-se que duas (*Curcuma longa* e *Zingiber officinale*) sejam adotadas pelo Sistema Único de Saúde. De maneira geral, três plantas já apresentam o valor determinado para DL50, nove plantas apresentam resultados para a toxicidade reprodutiva e cinco plantas, até o presente momento, não apresentam sinais de toxicidade nos testes aplicados.

Palavras-chave: Plantas medicinais. Fitoterapia. Efeitos tóxicos.

Abstract

In Brazil, ever since colonization plants have been used as natural products; thus, the National Health Surveillance Agency has been establishing rules for herbal medicine regulation; in this light, 71 plant species were chosen and empirically used in the country to investigate their medicinal properties. Currently, 12 of these 71 plants have been approved to be used in SUS (Public Health System), the remaining species still need further research. Thusly, this review aimed to seek information from toxicological studies on the plants that have not yet been officially approved, to stimulate new research in the field, promoting an economical and functional impact. In order to obtain the information, the keywords plant name + toxicity and/or toxicological studies were searched in the most prominent databases, both in English and in Portuguese. The ten plants with the most references were included in this review. Among the ten plants assessed, three have all the required studies required by the National Health Surveillance Agency, two of which we recommend the immediate adoption by SUS. In general, three plants have a determined LD50, nine have reproductive toxicity data, and five have not yet shown any sign of toxicity.

Keywords: Phytotherapy. Toxic effects. Medicinal plants.

¹ Médica veterinária pela Faculdade de Veterinária da Universidade Federal de Pelotas. Mestrado e doutorado em Sanidade Animal pela mesma universidade. E-mail: cici.marten@gmail.com

² Médico veterinária pela Faculdade de Veterinária da Universidade Federal de Pelotas. Mestrado e doutorado pela mesma universidade. E-mail: samuelrf@gmail.com.

³ Médica veterinária pela Universidade Federal de Pelotas. Mestre em Veterinária pela mesma universidade. Doutora em Ciências Veterinárias pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul e pós-doutorado pela Universidade Federal de Pelotas. E-mail: marciaonobre@gmail.com.

Introdução

Durante a evolução, o homem foi aprendendo a selecionar plantas para a sua alimentação e para o alívio de seus males e doenças. O resultado desse processo é que muitos povos passaram a utilizar as plantas com finalidades terapêuticas (CARREIRA; PEREIRA, 2011). Porém, o uso das plantas através da medicina popular não é suficiente para que ocorra a validação destas como seguras e eficazes, neste sentido, os estudos farmacodinâmicos e toxicológicos são necessários para que ocorra a pesquisa entre dose/ risco/ benefício do seu uso (ALMEIDA et al., 2009).

Os testes toxicológicos devem ser executados segundo protocolos da regulamentação federal vigente, sendo no Brasil a regulamentação dos testes à responsabilidade da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Mundialmente, os protocolos realizados e aceitos na comunidade científica são da *Organisation for Economic Cooperation and Development* (OECD), da *Food and Drug Administration* (FDA) e do ministério da Saúde do Japão (BRASIL, 2013; TUROLLA; NASCIMENTO, 2006). Devido à essa variedade de órgãos regulamentadores, podem-se observar divergências entre o título do teste e seu tempo de execução, como por exemplo, teste toxicidade subaguda e teste de toxicidade subcrônica, possuem títulos diferentes, mas o tempo de execução é o mesmo (em média 20 dias).

No Brasil, desde sua colonização até os dias atuais, são utilizados produtos de origem vegetal. O país possui uma grande biodiversidade, sendo mais de 10% das plantas catalogadas no mundo, de origem brasileira (BRASIL, 2006; TUROLLA; NASCIMENTO, 2006). A Agência Nacional de Vigilância Sanitária, frente as pesquisas e ao uso empírico das plantas, vem instituindo regras para a regulamentação desses medicamentos (RDC n.13 de 2013, mais atual (ANVISA, 2013), voltadas para os procedimentos de fabricação dos fitoterápicos (OLIVEIRA; GONÇALVES, 2006; TUROLLA;

NASCIMENTO, 2006). Paralelamente às pesquisas, o governo brasileiro instituiu em 2008 o Programa Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos (PNPMF) e em 2009 foi divulgada a Relação Nacional de Plantas Mediciniais de Interesse do SUS (RENISUS), com 71 plantas utilizadas empiricamente em vários estados do Brasil e que pudessem gerar produtos de interesse econômico e medicinal. Dentre essas 71 plantas, 12 foram liberadas e publicadas no RENAME (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais) para uso a partir de 2012 (portaria n.533/GM/MS) (BRASIL, 2012).

Deste momento até os dias atuais, as demais 59 plantas ainda necessitam de pesquisas para a sua liberação na saúde. As plantas medicinais podem ou não apresentar efeitos tóxicos e muitas plantas, até hoje, são utilizadas de forma empírica. Adicionalmente muitas plantas já apresentam comprovações benéficas de uso e sua aprovação pelos órgãos regulamentadores impulsiona uma nova opção para tratamentos de diversas enfermidades. Os testes toxicológicos são extremamente necessários para consolidar essa lacuna frente ao uso das plantas medicinais. Neste contexto, observou-se a necessidade de realização de revisão dos testes toxicológicos de dez plantas que ainda não foram liberadas, na tentativa de impulsar e estimular novas pesquisas nesse campo, permitindo um impacto econômico e funcional na sociedade como um todo.

Material e Métodos

O caminho metodológico procedeu-se, primeiramente, com a seleção de 10 plantas medicinais dentre as 59 recomendadas pelo SUS, mas ainda não liberadas pela ANVISA. Para escolha das 10 plantas foram utilizadas as palavras-chave: nome da planta + toxicidade/ estudos toxicológicos nas línguas português e inglês nos principais bancos de dados: bireme, MEDLINE, scielo, sciencedirect, Periódicos Capes e Google acadêmico. As 10 primeiras plantas que apresentaram maior quantidade de estudos toxicológicos foram utilizadas para a pesquisa.

Como método de inclusão foram utilizados resumos de artigos que contemplassem estudos toxicológicos das plantas. Foram excluídos da revisão artigos que contemplassem métodos de diagnóstico de quadros de intoxicação, tratamentos ou estudos fitoquímicos. Após seleção das plantas, os artigos foram estudados na íntegra.

Para a realização deste trabalho foram avaliados os testes toxicológicos para fitoterápicos segundo recomendações da ANVISA (2013). A estimativa da DL50 (dose letal 50%), apesar do estudo não ser exigido pela ANVISA, também foi pesquisado.

No delineamento desse trabalho, foi considerado o estudo de toxicidade aguda com a duração do experimento de até 14 dias, os testes de toxicidade subaguda e subcrônica foram agrupados num mesmo parâmetro com o tempo de realização em média de 20 dias e o teste de toxicidade crônica ou de doses repetidas com duração mínima de 30 dias.

Resultados

As 10 plantas que apresentaram maior quantidade de informações e foram selecionadas para apresentação dos resultados foram: 1) *Allium sativum* (alho); 2) *Zingiber officinale* (gingibre); 3) *Curcuma longa* (açafreão-da-terra); 4) *Trifolium pratense* (trevo vermelho); 5) *Ruta graveolens* (arruda); 6) *Ocimum gratissimum* (manjerição); 7) *Punica granatum* (romã); 8) *Copaifera spp.* (copaíba); 9) *Momordica charantia* (melão-de-são-caetano); 10) *Carapa guianensis* (andiroba)

Dentre as 59 plantas pesquisadas, a maioria apresentou dados de estudos toxicológicos, sendo que 18 plantas apresentaram menos de 10 pesquisas e para cinco plantas não foram encontrados nenhum estudo toxicológico.

As informações toxicológicas e efeitos já comprovados das 10 plantas selecionadas podem ser observados nos Quadros de 1 a 10.

Quadro 1- Informações toxicológicas e efeitos comprovados de *Allium sativum* (alho).

Estudos toxicológicos	Resultados	Referência
Toxicidade aguda	Estudo realizado com camundongos Swiss machos, com a administração única por via oral de 2, 4, 8, 16 e 32 g/kg do extrato aquoso de <i>A.sativum</i> . Resultados: não foram observadas mortes e os animais exibiram uma menor reação ao ruído e perdas no peso corporal.	(GATSING et al., 2005).
DL50	Não foi determinada.	
Toxicidade subaguda ou subcrônica	Estudo realizado em ratos Wistar (machos e fêmeas), com a administração por via oral de 10mg/kg do extrato aquoso de <i>A.sativum</i> por durante 30 dias. Resultados: aumento do peso dos órgãos coração, fígado e rins e aumento da concentração sérica da enzima AST em relação ao grupo controle.	(SULAIMAN et al., 2014).
Toxicidade crônica	Estudos não encontrados.	
Toxicidade reprodutiva	Estudo realizado em camundongos (machos e fêmeas) com a administração por via oral de 100mg/kg do extrato aquoso de <i>A.sativum</i> por 90 dias. Resultados: aumento da contagem espermática, aumento do peso das vesículas seminais e epidídimos de machos em relação ao grupo controle. Não foram observadas atividades estrogênica ou antiestrogênica.	(ABDULLAH; ARIF; SHOEB, 1990).
Efeitos comprovados	Antibacteriano (KARUPPIAH; RAJARAM, 2012); anticancerígeno (BALASENTHIL et al., 1999); antimicrobiano (JABAR; AL-MOSSAWI, 2007); repelente de insetos (ADEYEMI; SULAIMAN, 2012)	

Fonte: Autores

Quadro 2 - Informações toxicológicas e efeitos comprovados de *Zingiber officinale* (gingibre).

Estudos toxicológicos	Resultados	Referência
Toxicidade aguda	Estudo realizado em ratos Wistar e camundongos, machos e fêmeas, com a administração única, por via oral, de 5000 mg/kg de extrato de <i>Z. officinale</i> . Resultados: não foi observado nenhum sinal significativo de toxicidade ou morte.	(PLENGSURIYAKARN et al., 2012).
DL50	Não foi determinada.	
Toxicidade subaguda ou subcrônica	Estudos não encontrados.	
Toxicidade crônica	Estudo realizado com ratos Wistar, machos e fêmeas, com a administração por via oral de 500, 1000 e 2000 mg/kg de <i>Z. officinale</i> em pó por durante 35 dias. Resultados: Não foram observados sinais de toxicidade, óbito ou alteração em órgãos.	(RONG et al., 2009)
Toxicidade reprodutiva	Estudo foi conduzido em ratos Wistar fêmeas grávidas, com a administração por via oral de 100, 333 e 1000 mg/kg de extrato de <i>Z. officinale</i> . Resultados: não foram observados sinais de alteração reprodutiva e teratogênica.	(WEIDER; SIGWART, 2001).
Efeitos comprovados	Antibacteriano (YASODLA et al., 2011); anticancerígeno; (TUNTIWECHAPIKUL et al., 2010); antiemético (CHAYAKUNAPRUK et al., 2006); anti-inflamatório (GRZANNA; LINDMARK; FRONDOZA, 2005)	

Fonte: Autores

Quadro 3 - Informações toxicológicas e efeitos comprovados de *Curcuma longa* (açafrão-da-terra).

Estudos toxicológicos	Resultados	Referência
Toxicidade aguda	Estudo conduzido com ratos Wistar (machos e fêmeas) com a administração única, por via oral, de 0,1, 0,25 e 0,5 g/kg de óleo essencial de <i>C. longa</i> . Resultados: não foram observados sinais de toxicidade, óbito ou alteração em órgãos.	(VIJAYASTELTAR; KOTTARAPAT; RAMADASAN, 2013).
DL50	Não foi determinada.	
Toxicidade subaguda ou subcrônica	Estudos não encontrados.	
Toxicidade crônica	Estudo conduzido com ratos Wistar (machos e fêmeas) com a administração diária, por via oral, de 0,1, 0,25 e 0,5 g/kg de óleo essencial de <i>C. longa</i> por durante 13 semanas. Resultados: não foram observados sinais de toxicidade, óbito ou alteração em órgãos.	(VIJAYASTELTAR; KOTTARAPAT; RAMADASAN, 2013).
Toxicidade reprodutiva	Estudo realizado com ratos Wistar, machos e fêmeas, que receberam curcumina (pigmento ativo de <i>Curcuma longa</i>) adicionado a dieta, nas doses de 0, 1500, 3000 e 10000 ppm. Os animais foram tratados por 70 dias abrangendo um ciclo espermatozôico nos machos e vários ciclos estrais nas fêmeas. Resultados: não foram observados efeitos toxicológicos adversos sobre a capacidade reprodutiva de ratos que receberam concentrações dietéticas de curcumina.	(GANIGER et al., 2007).
Efeitos comprovados	Anti-inflamatório, anticancerígeno e antioxidante (SRIVASTAVA et al., 2011), antimicrobiano (AUKUR; MAHAJAN; SHARMA, 2015).	

Fonte: Autores

Quadro 4 - Informações toxicológicas e efeitos comprovados de *Trifolium pratense* (trevo vermelho).

Estudos toxicológicos	Resultados	Referência
Toxicidade aguda	Estudo conduzido em camundongos (machos e fêmeas) com a administração única, por via intraperitoneal, de 3000, 4000, 4500, 4750 e 5000 mg/kg de extrato etanólico de <i>T.pratense</i> . Resultados: observados sinais de toxicidade, alteração da respiração, incoordenação motora e óbito na dose acima de 4500 mg/kg.	(BARIKEL et al., 2002).
DL50	Dose de 4500 mg/kg em camundongos.	(BARIKEL et al., 2002).
Toxicidade subaguda ou subcrônica	Estudos não encontrados.	
Toxicidade crônica	Estudos não encontrados.	
Toxicidade reprodutiva	Estudo realizado com ratos Wistar, machos, que receberam <i>T.pratense</i> adicionado a dieta, nas doses de 0, 20 e 40%, sendo os animais tratados por 21 dias. Resultados: foram observados efeitos adversos sobre a motilidade e morfologia espermática dos animais alimentados com as dietas de 20 e 40% de <i>T.pratense</i> .	(BARIKEL et al., 2002).
Efeitos comprovados	Antioxidante (MU et al., 2009)	

Fonte: Autores

Quadro 5 - Informações toxicológicas e efeitos comprovados de *Ruta graveolens* (arruda).

Estudos toxicológicos	Resultados	Referência
Toxicidade aguda	Estudos não encontrados.	
DL50	Estudos não encontrados.	
Toxicidade subaguda ou subcrônica	Estudos não encontrados.	
Toxicidade crônica	Estudos não encontrados.	
Toxicidade reprodutiva	<p>Estudo realizado em camundongos, fêmeas, que receberam 1000 mg/kg de extrato aquoso de <i>R.graveolens</i> em quatro momentos pós fecundação. Resultados: foi observada morte fetal e não foi observada atividade estrogênica pela planta.</p> <p>Estudo realizado em ratos e hamsters fêmeas de 1 a 10 dias pós-coito, com a administração, por via oral, da raiz em pó (4g/kg) e extrato aquoso das folhas (4mL/kg) de <i>R.graveolens</i>. Resultados: todas as partes da planta apresentaram potencial anticoncepcional em ratos. Em hamsters não foram observadas atividades anticoncepcionais.</p>	<p>(FREITAS; AUGUSTO; MONTANARI, 2005).</p> <p>(GANDHI et al., 1991).</p>
Efeitos comprovados	Abortiva (DE LASZLO; HENSHAW, 1954), (CIGANDA; LABORDE, 2003); antibacteriano (ORLANDA; NASCIMENTO, 2015); contraceptivo (HARAT et al., 2008)	

Fonte: Autores

Quadro 6 - Informações toxicológicas e efeitos comprovados de *Ocimum gratissimum* (manjeriço).

Estudos toxicológicos	Resultados	Referência
Toxicidade aguda	Estudo conduzido em camundongos, machos, com a administração única, por via oral, de 0,66, 0,20, 1,31, 1,64, 1,96, 2,62, 1,07, 1,60, 2,13, 2,67, 3,20 e 3,73 g/kg de óleo de <i>O.gratissimum</i> . Resultados: observados sinais de toxicidade e óbito em doses acima de 0,27g/kg de óleo.	(ORAFIDYIA et al., 2004).
DL50	Camundongos: 027 g/kg e Ratos: 0,43g/kg.	ORAFIDYIA et al., 2004
Toxicidade subaguda ou subcrônica	Estudo realizado com ratos, machos, com a administração intraperitoneal de 80, 133 e 213 mg/kg de óleo de <i>O.gratissimum</i> , por durante 30 dias. Resultados: sinais de toxicidade, óbito e alteração em órgãos vitais na utilização de doses acima de 80mg/kg de óleo. Estudo realizado em coelhos, machos, com a administração por via oral, duas vezes por semana, de 0,4, 0,8 e 1,6 g/kg de extrato aquoso de <i>O.gratissimum</i> , por durante 30 dias. Resultados: foram observadas alterações em intestino, rins e fígado em doses as doses avaliadas.	(ORAFIDYIA et al., 2004). (EFFRAIN; JACKS; SODIPO, 2003).
Toxicidade crônica	Estudos não encontrados	
Toxicidade reprodutiva	Estudo conduzido em ratos, machos, com a administração oral, uma vez ao dia, de 15g/kg de extrato aquoso de <i>O.gratissimum</i> por durante 5 semanas. Resultados: alterações espermáticas foram encontradas.	(OLUFISAYO; OLUREMI, 2008)
Efeitos comprovados	Antibacteriano (AGUIAR et al., 2015); antidiarreico (PRAKASH; GUPTA, 2005); leishmanicida (NAKAMURA et al., 2006)	

Fonte: Autores

Quadro 7 - Informações toxicológicas e efeitos comprovados de *Punica granatum* (romã).

Estudos toxicológicos	Resultados	Referência
Toxicidade aguda	Estudo realizado em camundongos, machos e fêmeas, com a administração única, por via oral, de 2000 mg/kg de extrato etanólico de <i>P.granatum</i> . Resultados: não foram observados sinais de toxicidade, óbito ou alteração em órgãos.	(BHANDARY et al., 2013).
DL50	Não determinada.	
Toxicidade subaguda ou subcrônica	Estudo realizado em camundongos, machos e fêmeas, com administração diária de 2000 mg/kg de extrato etanólico de <i>P.granatum</i> , por via oral, durante 28 dias. Resultados: não foram observados sinais de toxicidade, óbito ou alteração em órgãos.	(BHANDARY et al., 2013).
Toxicidade crônica	Estudos não encontrados.	
Toxicidade reprodutiva	Estudos não encontrados.	
Efeitos comprovados	Antifúngico (MANSOURIAN et al., 2014); antioxidante (BEKIR et al., 2013); cicatrização de pele (HAYOUNI et al., 2011).	

Fonte: Autores

Quadro 8 - Informações toxicológicas e efeitos comprovados de *Copaifera spp.* (copaíba).

Estudos toxicológicos	Resultados	Referência
Toxicidade aguda	Estudo realizado em ratos Wistar, fêmeas, com a administração única, por via oral, de 300 e 2000 mg/kg de óleo-resina de <i>Copaiba</i> spp. Resultados: não foram observados sinais de toxicidade, óbito ou alteração em órgãos.	SACHETTI et al. (2009).
DL50	Não determinada.	
Toxicidade subaguda ou subcrônica	Estudos não encontrados.	
Toxicidade crônica	Estudos não encontrados.	
Toxicidade reprodutiva	Estudo realizado com ratos Wistar, fêmeas, grávidas, com a administração de 0, 500, 1000 e 1250 mg/kg de óleo-resina de <i>Copaiba</i> spp., por via oral, durante 20 dias de gestação. Resultados: não foram observadas alterações nos fetos, malformações e também toxicidade materna.	SACHETTI et al. (2011).
	Estudo realizado com ratos Wistar, machos, com a administração diária, por via oral, de 200, 500 e 2500 mg/kg de óleo-resina de <i>Copaiba</i> spp., durante 8 semanas. Resultados: não foram observados sinais de toxicidade reprodutiva.	GONÇALVES et al. (2014).
Efeitos comprovados	Anti-inflamatório (VEIGA JÚNIOR; PATITUCCI; PINTO, 1997); anticancerígeno (LIMA et al., 2003); antimicrobiano (TINCUSI et al., 2002), antinociceptivo (GOMES et al., 2007), antiparasitário (SANTOS et al., 2008)	

Fonte: Autores

Quadro 9 - Informações toxicológicas e efeitos comprovados de *Momordica charantia* (melão-de-são-caetano).

Estudos toxicológicos	Resultados	Referência
Toxicidade aguda	Estudos não encontrados.	
DL50	Extrato aquoso de <i>M.charantia</i> : dose de 9,2 mg/ 100g. Extrato etanólico de <i>M.charantia</i> : dose de 36,2 mg/100g.	BATRAN; EL-GENGAIHI; SHABRAWYA (2006)
Toxicidade subaguda ou subcrônica	Estudos não encontrados.	
Toxicidade crônica	Estudo conduzido em ratos Sprague-Dawley, machos, com administração diária, por via oral, de 2,1, 5,7 e 9,2 mg/100g de extrato aquoso de <i>M.charantia</i> e 13,4, 24,8 e 36,2 mg/100g de extrato etanólico de <i>M.charantia</i> , por durante 3 meses. Resultados: observados sinais de toxicidade e óbito.	BATRAN; EL-GENGAIHI; SHABRAWYA (2006)
Toxicidade reprodutiva	Estudo realizado com ratos Wistar, machos, com a administração diária, por via oral, de 400 e 800 mg/kg de extrato etanólico de <i>M.charantia</i> , por durante 42 dias. Resultados: foram encontradas alterações tóxicas no túbulo seminífero, epidídimo e diminuição do baixo nível de testosterona.	TUMKIRATIWONG et al. (2014)
Efeitos comprovados	Hipoglicemiante (JOSEPH; JINI, 2011; HOSSAIN et al., 2014)	

Fonte: Autores

Quadro 10 - Informações toxicológicas e efeitos comprovados de *Carapa guianensis* (andiroba).

Estudos toxicológicos	Resultados	Referência
Toxicidade aguda	Estudos não encontrados.	
DL50	Não determinada.	
Toxicidade subaguda ou subcrônica	Estudos não encontrados.	
Toxicidade crônica	Estudo realizado em ratos Wistar, machos e fêmeas, com a administração, por via oral, de 0,375, 0,75 e 1,5 g/kg de óleo da semente de <i>C. guianensis</i> , por durante 30 dias. Resultados: não foram observados sinais de toxicidade, óbito ou alteração em órgãos.	COSTA-SILVA et al. (2008)
Toxicidade reprodutiva	Estudo realizado em ratos Wistar, fêmeas, grávidas, com a administração, por via oral, do óleo da semente de <i>C. guianensis</i> , a partir do 7º ao 14º dia de gestação, nas doses de 0, 0,375, 0,75, 1,5 e 3,0 g/kg. Resultados: não foram observados sinais de toxicidade reprodutiva.	COSTA-SILVA et al., (2007)
Efeitos comprovados	Anti-inflamatório (PENIDO et al., 2005); cicatrização de pele (FERNANDES et al., 2014); larvicida (MENDONÇA et al., 2005), repelente de insetos (MIOT et al., 2004)	

Fonte: Autores

Discussão

Foi observado que as plantas *Allium sativum*, *Zingiber officinale* e *Curcuma longa* apresentaram resultados para os testes toxicológicos necessários para sua validação segundo a ANVISA, órgão regulamentador do país. Com esses resultados, sugere-se que essas plantas possam ser as próximas a serem avaliadas para utilização no SUS, principalmente as plantas *Zingiber officinale* e *Curcuma longa*, pois não apresentaram efeitos toxicológicos nos animais em diversas doses utilizadas. Para as demais plantas ainda são necessários realizar alguns testes toxicológicos para que haja a liberação pela ANVISA e, consequentemente, seu uso em humanos e/ou nos animais.

Para a planta *Ruta graveolens* a disponibilidade de informações sobre sua toxicidade é limitada, sendo encontrado apenas um estudo e relacionado a toxicidade reprodutiva, com resultados indicativos de ação anticoncepcional em ratos. Com esse dado

a planta pode apresentar riscos a indivíduos que a utilizem podendo causar abortos não planejados, portanto é uma planta que necessita ser reavaliada e criteriosamente estudada para ponderar sua inclusão ou não no RENAME.

A determinação da DL₅₀ de uma determinada substância permite-se saber a dose necessária para provocar morte em 50% de uma população. Com esses resultados permite-se ter cuidados com o produto/planta/fármaco para evitar efeitos indesejados (OLIVEIRA; GONÇALVES, 2006). A ANVISA não exige a determinação da DL₅₀, mas no presente estudo foi focado também essa informação e das dez plantas pesquisadas, apenas *Trifolium pratense*, *Ocimum gratissimum* e *Momordica charantia*, possuem a DL₅₀ estabelecida. Com esse dado é conhecido o potencial de letalidade e/ou toxicidade dessas plantas, um dado importante para a pesquisa clínica e farmacêutica para a formulação de medicações em doses terapêuticas.

As plantas *Zingiber officinale* e *Curcuma longa*, devido aos resultados dos testes toxicológicos não apresentarem toxicidade, não apresentaram, conseqüentemente, DL₅₀. Essas plantas apresentam um grande potencial como mais uma opção de tratamento no SUS. Os resultados benéficos dessas plantas aliado aos efeitos encontrados devem impulsionar o mercado financeiro e farmacêutico, produzindo um produto de fundo seguro e com função validada.

Todas as plantas, com exceção da *Punica granatum*, já foram desafiadas pelo teste de toxicidade reprodutiva, sendo *Allium sativum*, *Trifolium pratense*, *Ruta graveolens* e *Ocimum gratissimum* as plantas que apresentaram resultados com alterações nos órgãos e ou na qualidade dos espermatozoides. Essa informação é importante devido que essas plantas apresentam potencial de risco para a reprodução humana, portanto estudos fitoquímicos para conhecimento dos compostos ativos é ser uma opção para a utilização segura e ativa.

Na comparação entre a indicação popular empírica e os estudos já comprovados da utilização das plantas estudadas, foi observado que as plantas apresentaram comprovações benéficas de seu uso, aliando outras possibilidades de uso em outros sistemas e órgãos, como por exemplo a planta *Ocimum gratissimum*, com indicação popular para problemas gastrointestinais e com estudos apontando sua utilização como antidiarreico, antibacteriano e leishmanicida.

O trabalho apresentado ressalta a grande oportunidade de utilização das plantas fitoterápicas como uma alternativa para situações em que os medicamentos alopáticos tradicionais são ineficazes e de alto custo, todavia os testes de toxicidade dos órgãos regulatórios são necessários para garantir o uso seguro e o uso racional dessas plantas, e com a finalidade de comprovar sua eficácia e segurança.

Conclusão

Para as dez plantas avaliadas, três apresentam dados completos referentes aos estudos toxicológicos exigidos pela ANVISA. Destas, sugere-se que duas (*Curcuma longa* e *Zingiber officinale*) sejam adotadas pelo SUS. De maneira geral, três plantas já apresentam o valor determinado para DL₅₀, nove plantas apresentam resultados para a toxicidade reprodutiva e cinco plantas, até o presente momento, não apresentam sinais de toxicidade nos testes aplicados.

Referências

- ABDULLAH, M. A.; ARIF, H. S.; SHOEB, Q. Effect of *Allium sativum* on epididymal spermatozoa, estradiol treated mice and general toxicity. *Journal of Ethnopharmacology*, Amsterdam, v. 29, n. 2, p. 117-125, 1990.
- ADEYEMI, O. S.; SULAIMAN, F. A. Biochemical and morphological changes in *Trypanosoma brucei* infected rats treated with homidium chloride and diminazene aceturate, *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, Londres, v. 23, p. 179-183, 2012.
- AGUIAR, J. J. S.; SOUSA, C. P. B.; ARARUNA, M. K. A.; SILVA, M. K. N.; PORTELO, A. C.; LOPES, J. C.; CARVALHO, V. R. A.; FIGUEREDO, F. G.; BITUTU, V. C. N.; COUTINHO, H. D. M.; MIRANDA, T. A. S.; MATIAS, E. F. F. Antibacterial and modifying-antibiotic activities of the essential oils of *Ocimum gratissimum* L. and *Plectranthus amboinicus* L. *European Journal of Integrative Medicine*, Amsterdam, v.7, n. 2, p. 151-156, 2015.
- ALMEIDA, A. C.; SOBRINHO, E. M.; PINHO, L.; SOUZA, P. N. S.; MARTINS, E. R.; DUARTE, E. R.; SANTOS, H. O.; BRANDIL, I. V.; CANGUSSU, A. S.; COSTA, J. P. R. Toxicidade aguda dos extratos hidroalcoólicos das folhas de alecrim-pimenta, aroeira e barbatimão e do farelo da casca de pequi administrados por via intraperitoneal. *Ciência Rural*, Santa Maria, v. 40, n. 1, p. 200-203, 2009.
- ANKUR, G.; MAHAJAN, S.; SHARMA, R. Evaluation of antimicrobial activity of *Curcuma longa* rhizome extract against *Staphylococcus aureus*. *Biotechnology Reports*, Amsterdam, v. 6, p. 51-55, 2015.

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. *Resolução - RDC Nº 13, de 14 de março de 2013*. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Produtos Tradicionais Fitoterápicos. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0013_14_03_2013.html>. Acesso em:

BALASENTHIL, S.; ARIVAZHAGAN, S.; RAMACHANDRAN, C. R.; NAGINI, S. Effects of garlic on 7, 12-dimethylbenza anthracene-induced hamster buccal pouch carcinogenesis. *Cancer Detection and Prevention*, New York, v. 23, n. 6, p. 534-538, 1999.

BARIKEL, T.; KELES, O.; BOZKURT, H. H.; KEMAL, A. K. Farelerde *Trifolium pretense* onin Spermatogenesis zerine Etkisive Akut Toksisitesi. *Turkish Journal of Veterinary & Animal*, Yahşihan, v. 26, p. 555-559, 2002.

BATRAN, S. A. S.; EL-GENGAIHI, S. E.; SHABRAWYA, O. A. Some toxicological studies of *Momordica charantia* L. on albino rats in normal and alloxan diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, Holanda, v. 108, n. 2, p. 236-242, 2006.

BEKIR, J.; MARS, M.; SOUCHARD, J. P.; BOUAJILA, J. Assessment of antioxidant, anti-inflammatory, anti-cholinesterase and cytotoxic activities of pomegranate (*Punica granatum*) leaves. *Food Chemical Toxicology*, Oxford, v. 55, p. 470-475, 2013.

BHANDARY, B. S. K.; SHARMILA, K. P.; KUMARI, N. S.; BHAT, V. Acute and subacute toxicity study of the ethanol extracts of *Punica granatum* (Linn). Whole fruit and seeds and synthetic ellagic acid in swiss albino mice. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, India, v. 6, n. 4, p. 192-198, 2013.

BRASIL, Ministério da Saúde. *Portaria nº 533, de 28 de março de 2012*. Estabelece o elenco de medicamentos e insumos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt0533_28_03_2012.html>. Acesso em:

BRASIL. Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. *Boas práticas agrícolas (BPA) de plantas medicinais*. Brasília, 2006. (Plantas Mediciniais e Orientações para o Cultivo, 1).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2013. 8. ed. Brasília, 2013.

CARREIRA, C. M.; PEREIRA, P. C. M. Perfil nutricional e dietético de indivíduos com hepatite C. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde*, Londrina, v. 32, n. 2, p. 143-154, 2011.

CHAHAIYAKUNAPRUK, N.; KITIKANNAKORN, N.; NATHISUWAN, S.; LEEPRAKOBBOON, K.; LEELASETTAGOO, C. The efficacy of ginger for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, São Luis, v. 194, n. 1, p. 95-99, 2006.

CIGANDA, C.; LABORDE, A. Herbal infusions used for induced abortion. *Journal of Clinical Toxicology*, Nova Iorque, v. 41, n. 3, p. 235-239, 2003.

COSTA-SILVA, J. H.; LIMA, C. R.; SILVA, E. J. R.; ARAÚJO, A. V.; FRAGA, M. C. C. A.; RIBEIRO, A.; ARRUDA, A. C.; LAFAYETTE, S. S. L.; WANDERLEY, A. G. Acute and subacute toxicity of the *Carapa guianensis* Aublet (Meliaceae) seed oil. *Journal of Ethnopharmacology*, Holanda, v. 116, n. 3, p. 495-500, 2008.

COSTA-SILVA, J. H.; LYRA, M. M. A.; LIMA, C. R.; ARRUDA, V. M.; ARAÚJO, A. V.; RIBEIRO, A. R.; ARRUDA, A. C.; FRAGA, M. C. C. A.; LAFAYETTE, S. S. L.; WANDERLEY, A. G. A toxicological evaluation of the effect of *Carapa guianensis* Aublet on pregnancy in Wistar rats. *Journal of Ethnopharmacology*, Holanda, v. 112, n. 1, p. 122-126, 2007.

DE LASZLO, H.; HENSBOW, P. S. Plant materials used by primitive people to affect fertility. *Science*, Nova Iorque, v. 119, p. 626-631, 1954.

- EFFRAIM, K. D.; JACKS, T. W.; SODIPO, O. A. Histopathological studies on the toxicity of *Ocimum gratissimum* leave extract on some organs of rabbit. *African Journal of Biomedical Research*, Idaban, v. 6, n. 1, p. 21-25, 2003.
- FERNANDES, C. P. M.; LIMA, C. S.; LOPES, T. V.; FÉLIX, S. R.; SCHONS, S. V.; FERNANDES, C. G.; NOBRE, M. O. Utilização do óleo de andiroba (*Carapa guianensis*) em feridas cutâneas de ratos Wistar. *Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal*, Fortaleza, v. 8, n. 3, p. 147-159, 2014.
- FREITAS, T. G.; AUGUSTO, P. M.; MONTANARI, T. Effect of *Ruta graveolens* L. on pregnant mice. *Contraception*, Califórnia, v. 71, n. 1, p. 74-77, 2005.
- GANDHI, M.; LAL, R.; SANKARANARAYANAN, A.; LAL, SHARMA, P. Post-coital antifertility activity of *Ruta graveolens* in female rats and hamsters. *Journal of Ethnopharmacology*, Holanda, v. 34, n. 1, p. 49-59, 1991.
- GANIGER, S.; MALLESHAPPA, H. N.; KRISHNAPPA, H.; RAJASHEKHAR, G.; RAMAKRISHNA, R.; SULLIVAN, F. A. Two generation reproductive toxicity study with curcumin, turmeric yellow, in Wistar rats. *Food and Chemical Toxicology*, Oxford, v. 45, n. 1, p. 45-64, 2007.
- GATSING, D.; ALIYU, R.; KWATE, J.; GARBA, I.; KIRI, J.; NESTOR, T.; TCHOWANGUEP, F.; ADOGA, G. Toxicological evaluation of the aqueous extract of *Allium sativum* bulbs on laboratory mice and rats. *Cameroon Journal of Experimental Biology*, África, v. 1, p. 39-45, 2005.
- GOMES, N. M.; REZENDE, C. M.; FONTES, S. P.; MATHEUS, M. E.; FERNANDES, P. D. Antinociceptive activity of Amazonian Copaiba oils. *Journal of Ethnopharmacology*, Holanda, v. 109, n. 3, p. 486-492, 2007.
- GONÇALVES, E. S.; SILVA, J. R.; GOMES, C. L.; NERY, M. B. L.; NAVARRO, D. M. A. R.; SANTOS, G. K. N.; SILVA-NETO, J. C.; COSTA-SILVA, J. H.; ARAÚJO, A. V.; WANDERLEY, A. G. Effects of the oral treatment with *Copaifera multijuga* oil on reproductive performance of male Wistar rats. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, São Paulo, v. 24, n. 3, p. 355-362, 2014.
- GRZANNA, R.; LINDMARK, L.; FRONDOZA, C. G. Ginger – an herbal medicinal product with broad anti-inflammatory actions. *Journal of Medicinal Food*, Larchmont, v. 8, n. 2, p. 125-132, 2005.
- HARAT, Z. N.; SADEGHI, M. Z.; SADEGHIPOUR, H. R.; KAMALINEJAD, M.; ESHRAGHIN, M. R. Immobilization effect of *Ruta graveolens* L. on human sperm: A new hope for male contraception. *Journal of Ethnopharmacology*, Holanda, v. 115, n. 1, p. 36-41, 2008.
- HAYOUNI, E. A.; MILEDB, K.; BOUBAKER, S.; BELLASFAR, Z.; ABEDRABBA, M.; IWASKI, H.; MATSUI, H. O. T.; LIMAMA, F.; HAMDY, M. Hydroalcoholic extract based-ointment from *Punica granatum* L. peels with enhanced in vivo healing potential on dermal wounds. *Phytomedicine*, Stuttgart, v. 18, n. 11, p. 976-984, 2011.
- HOSSAIN, M. A.; MOSTOFA, M.; AWAL, M. A.; CHOWDHURY, E. H. H.; SIKDER, M. H. Histomorphological and morphometric studies of the pancreatic islet cells of diabetic rats treated with aqueous extracts of *Momordica charantia* (karela) fruits. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, Hong Kong, v. 4, n. 2, p. 698-704, 2014.
- JABAR, M. A.; AL-MOSSAWI, A. Susceptibility of some multiple resistant bacteria to garlic. *African Journal of Biotechnology*, Nairobi, v. 6, n. 6, p. 771-776, 2007.
- JOSEPH, B.; JINI, D. Insight into the hypoglycaemic effect of traditional Indian herbs used in the treatment of diabetes. *Journal of Medicinal Plants Research*, Nigéria, v. 5, n. 4, p. 352-376, 2011.
- KARUPPIAH, P.; RAJARAM, S. Antibacterial effect of *Allium sativum* cloves and *Zingiber officinale* rhizomes against multiple-drug resistant clinical pathogens. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, Singapura, v. 2, p. 597-601, 2012.
- LIMA, S. R. M.; VEIGA-JÚNIOR, V. F.; CHRISTO, H. B.; PINTO, A. C.; FERNANDES, P. D. In vivo and in vitro studies on the anticancer activity of *Copaifera multijuga* Hayne and its fractions. *Phytotherapy Research*, Londres, v. 17, n. 9, p. 1048-1053, 2003.

- MANSOURIAN, A.; BOOJARPOUR, N.; ASHNAGAR, S.; BEITOLLAHI, J. M.; SHAMSHIRI, A. R. The comparative study of antifungal activity of *Syzygium aromaticum*, *Punica granatum* and nystatin on *Candida albicans*; an in vitro study. *Journal de Mycologie Médicale*, Paris, v. 24, n. 4, p. 163-168, 2014.
- MENDONÇA, F. A. C.; SILVA, K. F. S.; SANTOS, K. K.; RIBEIRO JÚNIOR, K. A. L.; SANT'ANA, A. E. G. Activities of some Brazilian plants against larvae of the mosquito *Aedes aegypti*. *Fitoterapia*, São Paulo, v. 76, n. 7, p. 629-636, 2005.
- MIOT, H. A.; BATISTELLA, R. F.; BATISTA, K. A.; VOLPATO, D. E.; AUGUSTO, L. S.; MADEIRA, N. G. Comparative study of the topical effectiveness of the andiroba oil (*Carapa guianensis*) and Deet 50% as repellent for aedes sp. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, São Paulo, v. 46, n. 5, p. 253-256, 2004.
- MU, H.; H-Y, BAI.; WANG, Z. W.; ZHU, Y.; ZHANG, W. Research on antioxidant effects and estrogenic effect of formononetin from *Trifolium pratense* (red clover). *Phytomedicine*, Stuttgart v. 16, n. 4, p. 314-319, 2009.
- NAKAMURA, T. U.; MENDONÇA-FILHO, R. R.; MORGADO-DÍAZ, J. A.; MAZAZA, P. K.; DIAS FILHO, B. P.; CORTEZ, D. A. G.; ALVIANO, D. S.; ROSA, M. S.; LOPES, A. H. C. S.; ALVIANO, C. S.; NAKAMURA, C. V. Antileishmanial activity of Eugenol-rich essential oil from *Ocimum gratissimum*. *Parasitology International*, Amsterdam, v. 55, n. 2, p. 99-105, 2006.
- OLIVEIRA, F. Q.; GONÇALVES, L. A. Conhecimento sobre plantas medicinais e fitoterápicos e potencial de toxicidade por usuários de Belo Horizonte, Minas Gerais. *Revista Eletrônica de Farmácia*, Goiânia, v. 3, n. 2. p. 36-41, 2006.
- OLUFISAYO, O. L.; OLUREMI, E. F. Effects of Crude Aqueous Extract of *Ocimum gratissimum* Leaves on Testicular Histology and Spermogram in the Male albino rat (*Wistar Strain*). *Veterinary Research*, Paris, v. 2, n. 3, p. 42-46, 2008.
- ORAFIDIYA, L.O.; AGBANI, E. O.; IWALEWA, E. O.; ADELUSOLA, K. A.; OYEDAPO, O. O. Studies on the acute and sub-chronic toxicity of the essential oil of *Ocimum gratissimum* L. leaf. *Phytomedicine*, Stuttgart, v. 11, n. 1, p. 71-76, 2004.
- ORLANDA, J. F. F.; NASCIMENTO, A. R. Chemical composition and antibacterial activity of *Ruta graveolens* L. (Rutaceae) volatile oils, from São Luís, Maranhão, Brazil. *South African Journal of Botany*, Holanda, v. 99, p. 103-106, 2015.
- PENIDO, C.; COSTA, K. A.; PENNA FORTE, R. J.; COSTA, M. F. S.; PEREIRA, J. F. G.; SIANI, A. C.; HENRIQUES, M. G. M. O. Anti-allergic effects of natural tetranortriterpenoids isolated from *Carapa guianensis* Aublet on allergen induced vascular permeability and hyperalgesia. *Inflammation Research*, Basel, v. 54, n. 7, p. 295-303, 2005.
- PLENGSURIYAKARN, T.; VIYANANT, V.; EURSITTHICHAI, V.; TESANA, S.; CHAIJAROENKUL, W.; ITHARAT, A.; NABANGCHANG, K. Cytotoxicity, toxicity, and anticancer activity of *Zingiber officinale* roscoe against cholangiocarcinoma. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, Bangkok, v. 13, p. 4597-4606, 2012.
- PRAKASH, P.; GUPTA, N. Therapeutic uses of *Ocimum sanctum* Linn (Tulsi) with a note on eugenol and its pharmacological actions: A short review. *Journal of Physiology and Pharmacology*, Nova Delhi, v. 45, n. 2, p. 125-131, 2005.
- RONG, X.; PENG, G.; SUZUKI, T.; YANG, Q.; YAMAHARA, J.; LI, Y. A 35-day gavage safety assessment of ginger in rats. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, Nova Iorque, v. 54, p. 118-123, 2009.
- SACHETTI, C. G.; CARVALHO, R. R.; PAUMGARTTEN, F. J. R.; LAMEIRA, O. A.; CALDAS, E. D. Developmental toxicity of copaiba tree (*Copaifera reticulata* Ducke, Fabaceae) oleoresin in rat. *Food Chemical Toxicology*, Oxford, v. 49, n. 5, p. 1080-1085, 2011.

- SACHETTI, C. G.; FASCINELI, M. L.; SAMPAIO, J. L.; LAMEIRA, O. A.; CASLDAS, E. D. Avaliação da toxicidade aguda e potencial neurotóxico do óleo-resina de copaíba (*Copaifera reticulata* Ducke, Fabaceae). *Revista Brasileira de Farmacognosia*, São Paulo, v. 19, n. 4, p. 937-941, 2009.
- SANTOS, A.O.; UEDA-NAKAMURA, T.; DIAS-FILHO, B. P.; VEIGA-JÚNIOR, V. F.; PINTO, A. C.; NAKAMURA, C. V. Antimicrobial activity of Brazilian copaiba oils obtained from different species of the *Copaifera* genus. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 103, n. 3, p. 277-281, 2008.
- SRIVASTAVA, R. M.; SINGH, S.; DUBEY, S. K.; MISRA, K.; KHAR, A. Immunomodulatory and therapeutic activity of curcumin. *International Immunopharmacology*, Amsterdam, v. 11, p. 331-341, 2011.
- SULAIMAN, M. O. K.; AHMED, M. W.; SIMISADE, O. T.; IDRIS, O. A.; FARIDAT, I. Z.; TEMITOPE, A. A.; AZIDO, N.; OLUYOMI, S. A. Antimicrobial and toxic potential of aqueous extracts of *Allium sativum*, *Hibiscus sabdariffa* and *Zingiber officinale* in Wistar rats. *Journal of Taibah University for Science*, Holanda, v. 8, p. 8315-8322, 2014.
- TINCUSI, B. M.; JIMÉNEZ, I. A.; BAZZOCCHI, I. L.; MOUJIR, L. M.; MAMANI, Z. A.; BARROSO, J. P.; RAVELO, A. G.; HERNÁNDEZ, B. V. Antimicrobial terpenoids from the oleoresin of the Peruvian medicinal plant *Copaifera paupera*. *Planta Medica*, Stuttgart v. 68, n. 9, p. 808-812, 2002.
- TUMKIRATIWONG, P.; PLOYPATTARAPINYO, R.; PONGCHAIRERK, U.; THONG-ASA, W. Reproductive toxicity of *Momordica charantia* ethanol seed extracts in male rats. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*, Irã, v. 12, n. 10, p. 695-704, 2014.
- TUNTIWECHAPIKUL, W.; TAKA, T.; SONGSOMBOON, C.; KAEWTUNJAI, N.; IMSUMRAN, A.; MAKONKAWKEYOON, L.; POMPIMON, W.; LEE, T. R. Ginger Extract Inhibits Human Telomerase Reverse Transcriptase and c-Myc Expression in A549 Lung Cancer Cells. *Journal of Medicinal Food*, Larchmont, v. 13, n. 6, p. 1347-1354, 2010.
- TUROLA, M. S. R.; NASCIMENTO, E. S. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, São Paulo, v. 42, n. 2, p. 289-306, 2006.
- VEIGA-JÚNIOR, V. F.; PATITUCCI, M. L.; PINTO, A. C. Controle de autenticidade de óleos de copaíba comerciais por cromatografia gasosa de alta resolução. *Química Nova*, São Paulo, v. 20, n. 6, p. 612-615, 1997.
- VIJAYASTELTAR, B. L.; KOTTARAPAT, J.; RAMADASAN, K. Acute and subchronic toxicity as well as mutagenic evaluation of essential oil from turmeric (*Curcuma longa* L). *Food and Chemical Toxicology*, Oxford, v. 53, p. 52-61, 2013.
- WEIDER, M. S.; SIGWART, K. Investigation of the teratogenic potential of a *Zingiber officinale* extract in the rat. *Reproductive Toxicology*, Elmsford, v. 15, p. 75-80, 2001.
- YASODHA, S.; WONG, K. C.; ABDUL, H.; IBRAHIM, M. E.; SHAIDA, F. S.; KHALIJAH, A. Essential oils of *Zingiber officinale* var. *rubrum* Theilade and their antibacterial activities. *Food Chemistry*, Itália, v. 124, p. 514-517, 2011.

Recebido em: 04 ago. 2015.

Aceito em: 23 nov. 2015.

