

**TOXICIDADE AGUDA DO EXTRATO AQUOSO DE  
CURCUMA LONGA L. EM ARTEMIA SALINA L.**

**ACUTE TOXICITY OF AQUEOUS EXTRACT OF CURCUMA LONGA  
L. ON ARTEMIA SALINA L.**

**Leonardo Mendes da Silva  
Fábio Júnio da Silva**

Recebido em 03 de agosto, 2023 aceito em 22 de janeiro, 2024  
Registro DOI: <http://dx.doi.org/10.22280/revintervol17ed2.549>



## RESUMO

A *Curcuma longa* é uma planta de valor medicinal, conhecida popularmente como açafrão ou cúrcuma. Os rizomas desta planta são ricos em curcuminóides, compostos responsáveis pela atividade farmacológica. Devido ao aumento do consumo desta planta na população em geral, este estudo teve como propósito avaliar o potencial tóxico do extrato aquoso obtido a partir dos rizomas de *Curcuma longa*, utilizando o bioensaio com *Artemia salina*. Os cistos de *Artemia salina* foram incubados por um período de 30 horas, seguido do recolhimento dos náuplios que foram posteriormente expostos a diferentes concentrações do extrato obtido por meio de decocção (50, 100, 200, 400 e 800  $\mu\text{g}/\text{mL}$ -1). Para cada tratamento empregou-se quatro repetições. Os náuplios (10 por repetição) foram mantidos em contato com a solução por 48 horas, e a taxa de sobrevivência foi avaliada a cada intervalo de 24 horas. Após 24 horas de exposição ao extrato aquoso, não foi observada mortalidade significativa em nenhuma das concentrações avaliadas. No entanto, após 48 horas de exposição, verificou-se mortalidade significativa a partir da concentração de 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ -1, resultando em uma taxa de mortalidade de 32,35%. Na concentração intermediária (400  $\mu\text{g}/\text{mL}$ -1), observou-se uma taxa de mortalidade de 61,76%, enquanto na concentração mais alta (800  $\mu\text{g}/\text{mL}$ -1), registrou-se 100% de mortalidade dos organismos expostos. A concentração letal média (CL50) obtida foi de 186,5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ -1, classificando assim o extrato aquoso como moderadamente tóxico. Portanto, é recomendado precaução ao utilizar o chá desta planta, uma vez que o extrato aquoso demonstrou toxicidade em relação à *Artemia salina*.

**Palavras-chave:** Açafrão. Bioensaios toxicológicos. Medicina tradicional. Plantas medicinais.

## ABSTRACT

*Curcuma longa* is a plant of medicinal value, popularly known as saffron or turmeric. The rhizomes of this plant are rich in curcuminoids, compounds responsible for pharmacological activity. Due to the increase in consumption of this plant in the general population, this study aimed to evaluate the toxic potential of the aqueous extract obtained from the rhizomes of *Curcuma longa*, using the bioassay with *Artemia salina*. The cysts of *Artemia salina* were incubated for a period of 30 hours, followed by the collection of the nauplii which were subsequently exposed to different concentrations of the extract obtained through decoction (50, 100, 200, 400 and 800  $\mu\text{g}/\text{mL}$ -1). For each treatment, four replicates were used. The nauplii (10 per repetition) were kept in contact with the solution for 48 hours, and the survival rate was evaluated every 24 hours. After 24 hours of exposure to the aqueous extract, no significant mortality was observed at any of the evaluated concentrations. However, after 48 hours of exposure, there was significant mortality from the concentration of 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ -1, resulting in a mortality rate of 32.35%. At the intermediate concentration (400  $\mu\text{g}/\text{mL}$ -1), a mortality rate of 61.76% was observed, while at the highest concentration (800  $\mu\text{g}/\text{mL}$ -1), 100% mortality of exposed organisms was recorded. The mean lethal concentration (LC50) obtained was 186.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ -1, thus classifying the aqueous extract as moderately toxic. Therefore, caution is recommended when using tea from this plant, since the aqueous extract has shown toxicity in relation to *Artemia salina*.

**Keywords:** Saffron. Toxicological bioassays. Traditional medicine. Medicinal plants.



## 1 INTRODUÇÃO

Ao longo dos séculos, os seres humanos têm explorado o uso de diferentes partes dos vegetais (farmacógenos) como fitomedicamentos. As plantas desempenham um papel fundamental, uma vez que possuem uma diversidade de constituintes bioativos, abrangendo compostos primários e secundários. Notavelmente, os metabólitos secundários exibem uma notável riqueza química e taxonômica. Esses metabólitos têm encontrado aplicações multifacetadas em várias áreas, incluindo terapia humana, agricultura, pesquisa científica e medicina veterinária, entre outras (CHANDA; RAMACHANDRA, 2019; SILVA et al., 2023).

Conforme os dados fornecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS), aproximadamente 80% da população residente em países em desenvolvimento recorre à medicina tradicional como uma fonte de relevância significativa para possíveis e poderosos medicamentos derivados de plantas medicinais (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011). No contexto brasileiro, uma nação em desenvolvimento, destaca-se a *Curcuma longa* L., uma planta pertencente à família botânica Zingiberaceae, conhecida popularmente como açafrão ou cúrcuma. Os rizomas desta planta são amplamente utilizados como agentes farmacogênicos na medicina tradicional, apresentando coloração amarelada devido à presença de curcuminóides, uma classe de compostos fenólicos de importância relevante (LORENZI; ABREU MATOS, 2021).

Dentre os principais curcuminóides, merece destaque a curcumina, que responde por aproximadamente 77% da composição, seguida pela desmetoxicurcumina (cerca de 17%), bis-desmetoxicurcumina (composta por cerca de 3%) e ciclocurcumina, presente em proporção menor (IWEALA et al., 2023). Os curcuminóides encontrados na *Curcuma longa* conferem a esta planta propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, anticancerígenas, antimicrobianas, antiasmáticas, antidiabéticas, antiartríticas, antivirais, além de fornecerem proteção contra a obesidade e auxiliar no tratamento de condições como depressão e ansiedade (SAHOO et al., 2021). Além disso, devido à sua atividade antiviral, a planta foi recomendada como uma coadjuvante no tratamento da COVID-19 durante a pandemia (SAHOO et al., 2021; SINGH et al., 2022).

No entanto, o fácil acesso a plantas medicinais em diversas formas, como cápsulas, óleos essenciais, fitoterápicos, loções, entre outros, juntamente com a



crença popular de que "o natural não faz mal", tem levado a um aumento no consumo de cúrcuma. É imprescindível destacar que o consumo excessivo de plantas medicinais pode resultar em desequilíbrios homeostáticos e até mesmo em consequências graves, incluindo a morte do indivíduo, dependendo da dose ingerida (CAMPOS et al., 2016; DA SILVA et al., 2023).

Nesse contexto, o objetivo deste estudo foi avaliar a toxicidade do extrato aquoso obtido dos rizomas de *Curcuma longa* utilizando o bioensaio com o microcrustáceo *Artemia salina*, visto que os resultados obtidos com esse organismo apresentam uma sólida correlação com os resultados obtidos em mamíferos (NTUNGWEN et al., 2020).

## 2 METODOLOGIA

### **Preparo das Soluções**

Os rizomas da espécie *Curcuma longa* foram coletados no mês de junho de 2023, na propriedade de um produtor localizada no município de Ressaquinha, Minas Gerais, Brasil. Para a preparação das soluções teste, utilizou-se o método de decocção com água destilada, com uma duração de 15 minutos, uma vez que essa técnica é amplamente empregada na sabedoria popular para extrair os princípios ativos dessa planta (LORENZI; ABREU MATOS, 2021). Foram avaliadas cinco concentrações distintas, derivadas dos rizomas: 50, 100, 200, 400 e 800 µg/mL<sup>-1</sup>.

A solução resultante foi filtrada e então mantida à temperatura ambiente até atingir o resfriamento completo. Após esta etapa, a salinidade das soluções foi ajustada para 3,5% mediante a adição de sal marinho. Subsequentemente, o pH das soluções foi ajustado para 8. Como grupo controle, utilizou-se somente água destilada com salinidade de 3,5% e pH corrigido para 8.

### **Eclosão dos cistos de *Artemia salina***

Os cistos de *Artemia salina*, com alta taxa de eclosão (90%), foram adquiridos em uma casa de piscicultura e foram utilizados como material de teste. A eclosão dos cistos foi induzida expondo-os em recipientes do tipo Becker contendo 1000 mL de água destilada, cuja salinidade foi ajustada para 3,5%, e o pH foi regulado para 8. O ambiente experimental foi mantido a uma temperatura controlada de 24 ± 2°C, com



iluminação estabelecida em 6000 lux, durante um período de 30 horas (ISO/TS 20787, 2017).

Após o período de incubação, os náuplios de *Artemia salina* foram meticulosamente coletados utilizando uma pipeta do tipo Pasteur e, posteriormente, foram submetidos a diferentes concentrações pré-determinadas para realização dos ensaios.

### **Teste de toxicidade com *Artemia salina***

O teste de toxicidade com *Artemia salina* foi conduzido seguindo as diretrizes estabelecidas pela Norma Brasileira 16530 e ISO/TS 20787 (ABNT, 2016, ISO/TS 20787, 2017), com algumas adaptações específicas. O experimento adotou um delineamento inteiramente casualizado, com seis tratamentos (controle + 5 concentrações obtidas do rizoma) e quatro repetições para cada tratamento. Os recipientes de acrílico com capacidade para 20 mL foram escolhidos como unidades experimentais.

Em cada recipiente, foram adicionados 10 mL das soluções teste, que foram previamente preparadas, e 10 náuplios de *Artemia salina*. Os recipientes foram hermeticamente vedados com plástico filme e mantidos a uma temperatura controlada de  $24 \pm 2^\circ\text{C}$ , em condições de ausência de luz, durante um período de 48 horas.

Em intervalos de 24 horas, foram realizadas contagens para determinar a taxa de sobrevivência dos organismos expostos, considerando como mortos aqueles indivíduos que permaneceram inertes por mais de 10 segundos após a observação. Adicionalmente, ao final das 48 horas de exposição, foi determinada a concentração letal média (CL50).

### **Análise dos dados**

Os dados referentes à taxa de sobrevivência foram submetidos à análise de variância, e as médias foram comparadas por meio do teste de Scott-Knott a 5% de significância, utilizando o software estatístico SISVAR. A concentração letal média (CL50) foi determinada utilizando o software GraphPad Prism.

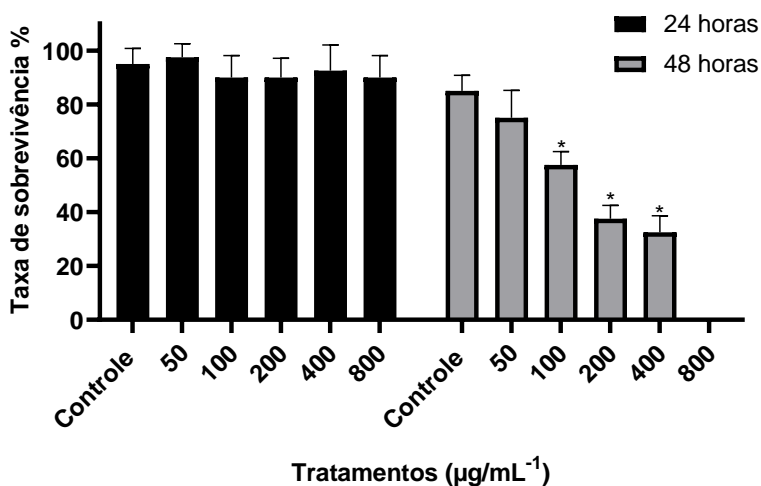


### 3 RESULTADOS

Após um período de 24 horas de exposição às diferentes concentrações extraídas do rizoma, não foram observadas mortalidades significativas em nenhuma das concentrações avaliadas sobre o microcrustáceo *Artemia salina* (Figura 1).

No entanto, ao prolongar o tempo de exposição para 48 horas, constatou-se uma mortalidade significativa a partir da concentração de 100  $\mu\text{g}/\text{mL}^{-1}$ , a qual ocasionou uma taxa de mortalidade de 32,35% em relação ao grupo controle. Adicionalmente, foram observadas reduções significativas sobre a sobrevivência dos organismos nas concentrações de 200 e 400  $\mu\text{g}/\text{mL}^{-1}$ , as quais resultaram em taxas de mortalidade de 55,88% e 61,76%, respectivamente. Na maior concentração avaliada, 800  $\mu\text{g}/\text{mL}^{-1}$ , registrou-se 100% de mortalidade dos organismos expostos. A concentração letal média obtida após 48 horas de exposição foi de 186,5  $\mu\text{g}/\text{mL}^{-1}$ .

**Figura 1** – Taxa de sobrevivência do microcrustáceo *Artemia salina* exposto a diferentes concentrações do extrato aquoso obtido dos rizomas de *Curcuma longa* por períodos de 24 e 48 horas. Os dados estão apresentados como média  $\pm$  desvio padrão. \*Difere estatisticamente do grupo controle (Teste de Scott-Knott 5%).



Fonte: Autores, 2023.

### 4 DISCUSSÃO

A seleção do ensaio de toxicidade utilizando o microcrustáceo *Artemia salina* foi motivada por sua eficiência em termos temporais, simplicidade, custo reduzido e precisão, além da necessidade de uma quantidade reduzida de amostra (material



vegetal) (HAMIDI; JOVANOVA; PANOVSKA, 2014). Ademais, a escolha desse organismo para os testes fundamentou-se em sua capacidade de reagir a compostos químicos de maneira análoga a mamíferos, incluindo enzimas como a RNA polimerase dependente de DNA. Adicionalmente, a *Artemia salina* apresenta um sistema de transporte de ATPase influenciado pelos íons  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  (MEYER et al., 1982).

Na literatura, não foram encontrados estudos adicionais que tenham avaliado a toxicidade do extrato aquoso derivado dos rizomas de *Curcuma longa* por meio do bioensaio com o microcrustáceo *Artemia salina*. A metodologia de extração adotada neste estudo (decoção) é conhecida por sua praticidade e ausência da necessidade de equipamentos complexos, além de não envolver o uso de solventes prejudiciais à saúde. Adicionalmente, o fitocomplexo (chá) resultante do processo pode exibir efeitos sinérgicos, antagonistas ou potencializadores de diversos princípios ativos. Portanto, é válido explorar e avaliar sua toxicidade, dada a sua relevância como a forma predominante de uso pela população (SIMÕES et al., 2016).

No entanto, no contexto da literatura científica, é possível encontrar alguns estudos que realizaram a avaliação da toxicidade de extratos derivados dos rizomas de *Curcuma longa*, utilizando diferentes solventes extratores. Esses estudos também empregaram o microcrustáceo *Artemia salina* como organismo modelo. No estudo conduzido por Silva Filho et al. (2009), os pesquisadores realizaram uma avaliação minuciosa dos efeitos tóxicos resultantes da exposição à oleoresina e ao óleo essencial provenientes dos rizomas. Como resultado, foi determinada uma dose letal (DL50) de 80,43  $\mu\text{g}/\text{mL}^{-1}$  para a oleoresina, enquanto o óleo essencial apresentou uma DL50 de 319,82  $\mu\text{g}/\text{mL}^{-1}$ .

Outra pesquisa relevante, conduzida por Khan et al. (2009), empregou diversas concentrações (variando de 0,7913 a 400  $\mu\text{g}/\text{mL}^{-1}$ ) dos rizomas de cúrcuma, o autor avaliou o efeito tóxico utilizando diferentes solventes extratores. Os resultados indicaram que a CL50 ( $\mu\text{g}/\text{mL}^{-1}$ ) foi de 24,06 na fração hexânica, 1,56 no tetracloreto de carbono ( $\text{CCl}_4$ ), 17,17 na fração clorofórmica, e 13,63 no extrato metanólico.

Em um estudo subsequente, foi conduzida uma avaliação da toxicidade do extrato etanólico obtido a partir dos rizomas de cúrcuma, revelando uma concentração letal média de 26,63  $\mu\text{g}/\text{mL}^{-1}$  (AKTER et al., 2012). A divergência nos resultados obtidos entre esses estudos evidencia que a escolha do solvente extrator pode exercer uma influência significativa sobre o processo de extração de



metabólitos secundários. Como consequência direta, essa escolha também exerce um impacto sobre o grau de toxicidade manifestado no microcrustáceo *Artemia salina*.

De acordo com a metodologia de avaliação de toxicidade delineada por Clakson et al. (2004), extratos provenientes de fontes vegetais que demonstram uma CL50 superior a 1000  $\mu\text{g/mL}$ -1 são designados como não tóxicos. Aqueles com CL50 situada entre 500 e 1000  $\mu\text{g/mL}$ -1 são categorizados como apresentando baixa toxicidade, enquanto a faixa entre 100 e 500  $\mu\text{g/mL}$ -1 é classificada como moderadamente tóxica. Por outro lado, CL50 situada entre 0 e 100  $\mu\text{g/mL}$ -1 é indicativa de um perfil altamente tóxico.

Mediante a análise dos estudos previamente abordados, todos os extratos investigados seriam categorizados como altamente tóxicos, com a exceção do óleo essencial, que se enquadraria na categoria de moderadamente tóxico. Nesse contexto, a concentração letal média (CL50) observada no presente estudo foi registrada em 186,5  $\mu\text{g/mL}$ -1. Diante desse resultado, o extrato aquoso derivado dos rizomas de *Curcuma longa* apresenta toxicidade moderada, conforme os parâmetros estabelecidos pela escala de avaliação.

Embora o extrato aquoso de *Curcuma longa* tenha apresentado toxicidade frente ao organismo modelo *Artemia salina*, pesquisas adicionais têm apontado que extratos de plantas com CL50 consideradas tóxicas podem também exibir propriedades citotóxicas. Essas propriedades citotóxicas, por sua vez, sugerem um potencial uso terapêutico no tratamento de neoplasias, por meio da inibição do desenvolvimento celular anômalo (KHATUN et al., 2014; MAYILSAM; GEETHARAMANAN, 2016; OGBOLE; SEGUN; ADENIJI, 2017). O bioensaio com *Artemia salina* representa uma abordagem confiável para avaliar a toxicidade, demonstrando uma correlação positiva com atividades potencialmente antitumorais ou anticancerígenas. Estudos têm indicado uma associação estatisticamente significativa entre os resultados desse teste e a citotoxicidade observada em culturas de células cancerígenas, atingindo um nível de confiança de até 95% (MARTHA et al., 2022).





## 5 CONCLUSÃO

A investigação da toxicidade do extrato aquoso obtido dos rizomas de *Curcuma longa* diante do microcrustáceo *Artemia salina* revelou que, em um período de 24 horas, não foram observados efeitos tóxicos significativos. No entanto, após 48 horas de exposição, uma taxa significativa de mortalidade foi evidenciada a partir de concentrações acima de 100 µg/mL<sup>-1</sup>, resultando em uma concentração letal média de 189,5 µg/mL, caracterizando o extrato como moderadamente tóxico.

Os resultados apontam para a importância de se ter cautela ao consumir o chá de cúrcuma, especialmente em doses elevadas e durante períodos prolongados. É essencial estar ciente do potencial impacto no organismo humano, uma vez que a toxicidade observada em microcrustáceos (*Artemia salina*) pode indicar efeitos adversos em outras formas de vida.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABNT - Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR 16530 Ecotoxicologia aquática - Toxicidade aguda. Método de ensaio com *Artemia* sp. (Crustacea, Brachiopoda), 2016.
2. AKTER, R.; SATTER, M. A.; KHAN, M. S.; RAHMAN, M. S.; AHMED, N. U. Cytotoxic effect of five medicinal plants extracts using brine shrimp (*Artemia salina*) TEST. Bangladesh Journal of Scientific and Industrial Research, v. 47, n. 1, p. 133-136, 2012.
3. CAMPOS, S. C.; SILVA, C. G.; CAMPANA, P. R. V.; ALMEIDA, V. L. Toxicidade de espécies vegetais. Revista Brasileira de Plantas Mediciniais, v. 18, n. 1 suppl 1, p. 373-382, 2016.
4. CHANDA, S.; RAMACHANDRA, T. V. Phytochemical and pharmacological importance of turmeric (*Curcuma longa*): A review. Research & Reviews: A Journal of Pharmacology, v. 9, n. 1, p. 16-23, 2019.
5. CLARKSON, C.; MAHARAJ, V. J.; CROUCH, N. R.; GRACE, O. M.; PILLAY, P.; MATSABISA, M. G. et al. In vitro antiplasmodial activity of medicinal plants native to or naturalised in South Africa. Journal of ethnopharmacology, v. 92, n. 2-3, p. 177-191, 2004.
6. HAMIDI, M. R.; JOVANOVA, B.; PANOVSKA, T. K. Toxicological evaluation of the plant products using Brine Shrimp (*Artemia salina* L.) model. Macedonian pharmaceutical bulletin, v. 60, n. 1, 2014.
7. ISO/TS 20787. Nanotechnologies - Aquatic toxicity assessment of manufactured nanomaterials in saltwater lakes using *Artemia* sp. nauplii, ISO, Geneva, 2017



8. IWEALA, E. J.; UCHE, M. E.; DIKE, E. D.; ETUMNU, L. R.; DOKUNMU, T. M.; OLUWAPELUMI, A. E. et al. Curcuma longa (Turmeric): Ethnomedicinal uses, phytochemistry, pharmacological activities and toxicity profiles - A review. *Pharmacological Research - Modern Chinese Medicine*, v. 6, p. 100222, 2023.
9. KHAN, M. G.; NAHAR, K.; RAHMAN, M. S.; HASAN, C. M.; RASHID, M. A. Phytochemical and Biological Investigations of Curcuma longa. *Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 8, n. 1, p. 39–45, 2009.
10. KHATUN, A.; RAHMAN, M.; HAQUE, T.; RAHMAN, M. M.; AKTER, M.; AKTER, S.; JHUMUR, A. Cytotoxicity potentials of eleven Bangladeshi medicinal plants. *The Scientific World Journal*, v. 2014, 2014.
11. LORENZI, H.; ABREU MATOS, F. J. Plantas Mediciniais no Brasil: nativas e exóticas. 3ª ed. Plantarum, 2021.
12. MEYER, B. N.; FERRIGNI, N. R.; PUTNAM, J. E.; JACOBSEN, L. B.; NICHOLS, D. E. J.; MCLAUGHLIN, J. L. Brine Shrimp: A Convenient General Bioassay for Active Plant Constituents. *Planta Medica*, v. 45, n. 5, p. 31–34, 1982.
13. MARTHA, R. D.; MUADIFAH, A.; MANGGARA, A. B. Anti-Cancer Activity Testing of Cumin (*Plectranthus Amboinicus*) Ethanol Extract Against Artemia Salina Leach by Using Brine Shrimp Lethality Test (BSLT) Method. *Walisongo Journal of Chemistry*, v. 5, n. 1, p. 19-28, 2022.
14. MAYILSAMY, M.; GEETHARAMANAN, K. Cytotoxic activity of certain medicinal plants extracts against sea monkey: Artemia salina. *Journal of Medicinal Herbs and Ethnomedicine*, v. 2, p. 19-25, 2016.
15. NTUNGWE N, E.; DOMINGUEZ-MARTIN, E. M.; ROBERTO, A.; TAVARES, J.; ISCA, V.; PEREIRA, P. et al. Artemia species: An Important Tool to Screen General Toxicity Samples. *Current Pharmaceutical Design*, v. 26, n. 24, p. 2892–2908, 2020
16. OGBOLE, O. O.; SEGUN, P. A.; ADENIJI, A. J. In vitro cytotoxic activity of medicinal plants from Nigeria ethnomedicine on Rhabdomyosarcoma cancer cell line and HPLC analysis of active extracts. *BMC complementary and alternative medicine*, v. 17, n. 1, p. 1-10, 2017.
17. SAHOO, J. P.; BEHERA, L.; PRAVEENA, J.; SAWANT, S.; MISHRA, A.; SHARMA, S. S. et al. The Golden Spice Turmeric (*Curcuma longa*) and Its Feasible Benefits in Prospering Human Health - A Review. *American Journal of Plant Sciences*, v. 12, n. 3, p. 455–475, 2021.
18. DA SILVA, L. M.; CIMINO, F. F.; BORGIO, A. L.; DUTRA, V. D. S. V.; DE OLIVEIRA, J. E. Z. Avaliação da toxicidade, citotoxicidade e genotoxicidade do infuso dos rizomas de Curcuma longa L. (Zingiberaceae). *Revista Fitos*, v. 17, n. 1, p. 9–17, 2023.
19. SILVA FILHO, C. R.; SOUZA, A. G. D.; CONCEIÇÃO, M. M. D.; SILVA, T. G. D.; SILVA, T.; RIBEIRO, A. P. Avaliação da bioatividade dos extratos de cúrcuma (*Curcuma longa* L., Zingiberaceae) em Artemia salina e Biomphalaria glabrata. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 19, p. 919–923, 2009.



20. SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; DE MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. Farmacognosia: Do Produto Natural ao Medicamento. 1ª edição ed. Porto Alegre, RS: Artmed, 2016.
21. SINGH, A.; SINGH, J.; TRIPATHI, G. K.; KUMAR, A.; GAUTAM, D. N. S.; YAU, Y. Y. Curcuma longa Linn.: A Medicinal Plant with Therapeutic Potential against COVID-19. The Journal of Plant Science Research, v. 38, p. 31–63, 2022.
22. World Health Organization (WHO). The world medicines situation 2011: traditional medicines: global situation issues and challenges. Geneva: WHO, 2011. 12p. Disponível em:  
[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/78334/WHO\\_EMP\\_MIE\\_2011.2.4\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/78334/WHO_EMP_MIE_2011.2.4_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y) acesso em: 14 jul. 2022.