



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO BACHARELADO EM FARMÁCIA

AVALIAÇÃO DE ASPECTOS LEGAIS E QUALIDADE DE UM PRODUTO
FITOTERÁPICO À BASE DE GRAVIOLA E ASSOCIAÇÕES

ANA LAURA DE CABRAL SOBREIRA

CUITÉ – PB
2016

ANA LAURA DE CABRAL SOBREIRA

**AVALIAÇÃO DE ASPECTOS LEGAIS E QUALIDADE DE UM PRODUTO
FITOTERÁPICO À BASE DE GRAVIOLA E ASSOCIAÇÕES**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade Federal de Campina Grande – Campus
Cuité, como requisito obrigatório para obtenção do
grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Júlia Beatriz Pereira de Souza

CUITÉ-PB

2016

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE
Responsabilidade Msc. Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

S677a Sobreira, Ana Laura de Cabral.

Avaliação dos aspectos legais e qualidade de um produto fitoterápico à base de graviola e associações. / Ana Laura de Cabral Sobreira. – Cuité: CES, 2016.

67 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2016.

Orientadora: Júlia Beatriz Pereira de Souza.

1. Fitoterapia. 2. Prospecção fitoquímica. 3. Graviola - fitoterapia. I. Título.

Biblioteca do CES – UFCG

CDU 633.88

ANA LAURA DE CABRAL SOBREIRA

**AVALIAÇÃO DE ASPECTOS LEGAIS E QUALIDADE DE UM PRODUTO
FITOTERÁPICO À BASE DE GRAVIOLA E ASSOCIAÇÕES**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade Federal de Campina Grande – Campus
Cuité, como requisito obrigatório para obtenção do
grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 05/09/2016

BANCA EXAMINADORA

Dr.^a Julia Beatriz Pereira de Souza
Orientadora – UFCG

Prof. Dr.^a Danielly Albuquerque da Costa
Examinadora – UFCG

Prof. Dr. Egberto Santos Carmo
Examinador – UFCG

Dedico toda essa jornada a minha mãe, Joana Cabral, meu pai, Geraldo Sobreira, minha irmã, Analídy Cabral, que são os maiores responsáveis por essa vitória, minha avó, Geralda Dias (in memoriam) por cada sorriso de luz, a Deus, e a toda minha família e amigos que torceram por mim ao longo dessa trajetória.

*“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor,
mas lutei para que o melhor fosse feito.
Não sou o que deveria ser,
mas Graças a Deus,
não sou o que era antes.”*

(Marthin Lhuter King)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a **Deus**, que me deu força, sabedoria e fé suficiente para encarar esses anos de jornada longe da minha família.

A minha mãe e pai, **Joana Cabral e Geraldo Sobreira**, que são exemplos de luta e sabedoria, os quais confiaram e apoiaram o meu sonho.

A minha linda irmã, **Analídy Cabral**, que sempre esteve ao meu lado mesmo estando longe, me consolando nos momentos mais difíceis, com todo seu amor infinito.

A minha orientadora, **Dra. Júlia Beatriz Pereira**, que confiou e me apoiou na realização desta pesquisa, pelo conhecimento compartilhado e por cada palavra de apoio durante todo o curso.

A minha professora, **Dra. Danielly Albuquerque**, por todo conhecimento compartilhado, por todas as palavras de incentivo, por todo “puxão de orelha”, confiança depositada durante os anos de pesquisa e por fazer parte da banca examinadora.

Ao professor, **Dr. Egberto Carmo**, pelo conhecimento compartilhado, por ser sempre disponível quando o procurei e pela ajuda na elaboração desta pesquisa e por fazer parte da banca examinadora.

Aos meus **mestres**, que foram os responsáveis pelo conhecimento adquirido por todos esses anos.

Aos **meus familiares**, que mesmo longe me deram palavras de apoio.

Aos meus companheiros de faculdade, **Jefferson Rodrigues, Paula Marianne, Guilherme Vieira, Laura Freitas, Brennda Rachel, Glaucianne Miranda, Layane Cândido, e Danilo Rosenho**, pelo apoio durante esse árduo caminho percorrido, por cada abraço e por cada momento vivido.

A **Edileuza Bezerra**, minha amiga e companheira, de tantos momentos felizes e tristes vividos, por todos os abraços, palavras de apoio e incentivo.

Aos meus amigos/irmãos, **Jordy Kamilo, Alaine Aquino e Tainã Santos**, que mesmo separados por milhares de quilômetros não deixamos isso diminuir nossa amizade, por sempre terem enxugado minhas lágrimas e me dado seu carinho.

A todos os **colegas da turma**, pela convivência, por todos os momentos felizes e tristes, e companheirismo durante toda essa jornada.

A todas aquelas pessoas que me fizeram perceber que o caminho não é simples, que me deixaram triste, me dando a oportunidade de aprender com meus erros.

A **Universidade Federal de Campina Grande**, pela oportunidade de cursar e finalizar o Curso de Bacharelado em Farmácia.

MUITÍSSIMO OBRIGADA.

RESUMO

A utilização milenar das plantas medicinais com a finalidade de curar as enfermidades da humanidade, proporcionou um vasto conhecimento sobre as ações terapêuticas e a toxicidade de determinadas espécies. O uso destas plantas tem relevância socioeconômica muito grande na qualidade de vida das comunidades de baixa renda, devido a sua alta disponibilidade, baixa toxicidade, risco mínimo de efeitos colaterais e principalmente aos baixos custos e/ou sem ônus comparados aos medicamentos industrializados. Contudo, estes produtos estão susceptíveis a contaminação desde a coleta até manipulação, sendo que uma carga microbiana muito elevada pode afetar de forma direta a estabilidade do medicamento, diminuindo ou perdendo eficácia terapêutica ou ainda gerar ao consumidor um dano à saúde. Portanto, o presente estudo objetivou avaliar os aspectos legais, realizar prospecção fitoquímica e avaliar a qualidade do produto à base de graviola, obtido em diferentes farmácias do município de Cuité – PB. Os aspectos legais foram avaliados utilizando as resoluções específicas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Na triagem fitoquímica, foram utilizados métodos específicos para cada tipo de metabólito secundário em pesquisa. A contagem de microrganismos viáveis foi realizada pelo método de contagem em placa em profundidade e a identificação de microrganismos patógenos, por semeadura das amostras em meios de cultura seletivos, seguida de confirmação por meio de provas bioquímicas. Além disso, realizou-se a técnica de microcultivo e análise microscópica para identificação de fungos filamentosos. Notou-se que o produto à base de graviola apresentou inconformidades do ponto de vista legal junto a ANVISA, como falta de registro e várias inadequações nos rótulos das suas embalagens. Os compostos fenólicos foram os metabólitos secundários que mais prevaleceram, seguido de saponinas e alcaloides. Do ponto de vista microbiológico as amostras encontravam-se dentro dos limites aceitáveis pela Farmacopeia Brasileira para fungos e bactérias. Foram identificados fungos do gênero *Cladosporium* spp., e *Fonsecae pedrosoi*. Desta forma, torna-se necessário que haja uma maior e mais eficiente fiscalização dos órgãos competentes diante deste tipo de produto, para que assim haja uma correta divulgação e garantia de segurança ao paciente.

Palavras-chave: Fitoterapia, Aspectos legais, Prospecção fitoquímica, Controle de qualidade.

ABSTRACT

The ancient use of medicinal plants in order to cure the infirmities of humanity, provided a broad overview of the therapeutic action and toxicity of certain species. The use of these plants has great socioeconomic importance in the quality of life of low-income communities, due to its high availability, low toxicity, minimal risk of side effects and specially to lower costs and / or no cost compared to industrialized drugs. These products are likely to contamination from their gathering to their manipulation, and a very high microbial load can affect directly the stability of the drug. Therefore, there will be a decrease or loss of therapeutic effectiveness and it also can cause serious health damage. This study aims to evaluate the legal aspects, conduct phytochemical prospection and evaluate the quality assurance of the product based on soursop obtained in different pharmacies in the city of Cuité - PB. The legal aspects were evaluated using specific resolutions of ANVISA. In the phytochemical screening, specific methods for each type of secondary metabolite studied were used. The counting of viable microorganisms was determined by the standard plate count method and the identification of pathogenic microorganisms by sowing the samples on selective culture ambience followed by a confirmation done by biochemical tests. It was also performed a micro-culture technique and a microscopic analysis to identification of filamentous fungi. It was noticed that the product based on soursop showed unconformities from the legal point of view by ANVISA, such as a lack of registration and several inadequacies in the labels of its packing. The phenolic compounds were the secondary metabolites that were predominant, followed by saponins and alkaloids. From the microbiological point of view, the samples were within the acceptable limits of the Brazilian Pharmacopoeia of fungi and bacteria. Fungi of the genus *Cladosporium* spp., and the species *Fonsecae pedrosoi* were identified. To sum up, it is necessary to have a larger and more efficient supervision of the competent organizations on this type of product, so that there is a correct divulgation and safe warrenty to the patient.

Key words: Phytotherapy, legal aspects, phytochemical prospection, quality assurance.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	Embalagem e informações do produto	27
Figura 2:	Representação esquemática do preparo das diluições das amostras e método <i>pour plate</i> para contagem de microrganismo	30
Figura 3:	Esquema da técnica de microcultivo para análise microscópica de fungos filamentosos	33
Figura 4:	Identificação de <i>Salmonella</i> spp. em meio Ágar Verde Brilhante e provas bioquímicas	46
Figura 5:	Macromorfologia dos fungos obtidos das amostras na contagem de Microrganismos mesófilos	47
Figura 6:	Micromorfologia dos fungos <i>Cladosporium</i> spp. (A) e <i>Fonsecaea pedrosoi</i> (B) obtidos nas amostras	48
Figura 7:	Triagem fitoquímica do produto à base de graviola	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Contagem de microrganismos viáveis	44
Tabela 2:	Parâmetros físico – químicos avaliados	49

LISTA DE QUADROS

Quadro 1:	Condições adequadas de incubação	30
Quadro 2:	Meios seletivos de crescimento e características dos meios	31
Quadro 3:	Identificação bioquímica para os patógenos em estudo	32
Quadro 4:	Itens de rotulagem de medicamentos fitoterápicos de acordo com RDC n° 71/09	41
Quadro 5:	Itens de rotulagem de produtos tradicionais fitoterápicos de acordo com RDC n° 26/14	42
Quadro 6:	Pesquisa de patógenos (bactérias)	45
Quadro 7:	Gênero/espécie de fungos identificados	47
Quadro 8:	Prospecção fitoquímica do produto à base de Graviola	50

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACOES

ANVISA:	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASD:	gar Saboroud Dextrose
ATSI:	Triple Sugar Iron Agar
BHP:	Benign prostatic hyperplasia
BPFC:	Boas práticas de Fabricação e Controle
°C:	Grau Celsius
CATEF:	Câmera Técnica de Medicamentos Fitoterápicos
CNPJ:	Cadastro Nacional de Pessoas Jurídicas
cP:	Centipoise
CRF:	Conselho Regional de Farmácia
DCI:	Doença coronariana isqumica
DNase:	Desoxirribonuclease
EtOH:	Etanol
EUA:	Estados Unidos da América
FDA:	Food and Drug Administration
FeCl₃:	Cloreto férrico
GGFIS:	Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária
°GL:	Grau Gay Lussac
HCl:	cido clorídrico
H₂SO₄:	cido sulfúrico
H₂S:	Sulfeto de Hidrognio
MAPA:	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
MF:	Medicamento Fitoterápico
mL:	Mililitros
mm:	Milímetros
MS:	Ministério da Saúde
Na₂CO₃:	Carbonato de sódio
OMS:	Organização Mundial de Saúde
pH:	Potencial Hidrogênionico
PTF:	Produto Tradicional Fitoterápico
RDC:	Resolução da Diretoria Colegiada
SAC:	Serviço de Atendimento ao Consumidor
spp.:	Várias espécies de um gênero
UFC:	Unidade formadora de colônias

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. OBJETIVOS	16
2.1 OBJETIVO GERAL	16
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
3. REFERENCIAL TEÓRICO	17
3.1 PRODUTOS NATURAIS	17
3.2 ASPECTOS LEGAIS	18
3.3 PROSPECÇÃO FITOQUÍMICA	20
3.4 CONTROLE DE QUALIDADE	24
3.4.1 Análise físico-química	25
3.4.2 Análise microbiológica	26
4. MATERIAL E MÉTODOS	27
4.1 MATERIAL	27
4.1.1 Amostras	27
4.1.2 Equipamentos e acessórios	27
4.1.3 Reagentes e meios de cultura	28
4.2 MÉTODOS	29
4.2.1 Avaliação dos aspectos legais	29
4.2.2 Preparo das amostras	29
4.2.3 Contagem de microrganismos viáveis	29
4.2.3.1 <i>Diluição das amostras</i>	29
4.2.3.2 <i>Contagem em placas (método pour plate)</i>	30
4.2.3.3 <i>Contagem de colônias</i>	31
4.2.4 Pesquisa de patógenos	31
4.2.4.1 <i>Prova bioquímica – Salmonella spp.</i>	32
4.2.5 Identificação de fungos (microcultivo)	33
4.2.6 Controle de qualidade físico - químico	34
4.2.6.1 <i>pH</i>	34
4.2.6.2 <i>Densidade</i>	34
4.2.6.3 <i>Viscosidade</i>	35
4.2.7 PROSPECÇÃO FITOQUÍMICA	36
4.2.7.1 <i>Flavonoides</i>	36
4.2.7.2 <i>Alcaloides</i>	37
4.2.7.3 <i>Esteroides/triterpenos</i>	37
4.2.7.4 <i>Tanino</i>	37
4.2.7.5 <i>Saponina</i>	38
4.2.7.6 <i>Compostos fenólicos</i>	38
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	39
5.1 ASPECTOS LEGAIS	39
5.2 CONTAGEM DE MICRORGANISMOS VIAVÉIS	43
5.3 PESQUISA DE PATOGÉENOS ESPECÍFICOS	45
5.4 CARACTERIZAÇÃO MICROSCÓPICA DOS FUNGOS	46
5.5 CONTROLE DE QUALIDADE FÍSICO – QUÍMICO	49
5.6 PROSPECÇÃO FITOQUÍMICA	50

6. CONCLUSÃO
REFERÊNCIAS

53

54

1. INTRODUÇÃO

Considera-se que a utilização milenar das plantas medicinais com a finalidade de curar as enfermidades da humanidade, proporcionou um vasto conhecimento sobre as ações terapêuticas e a toxicidade de determinadas espécies. Apesar do uso popular das plantas, apenas um número relativamente pequeno da biodiversidade das espécies presentes no planeta possuem estudos que comprovam sua aplicação terapêutica, eficácia e segurança (VEIGA, 2005).

O uso de plantas medicinais tem relevância socioeconômica muito grande na qualidade de vida das comunidades de baixa renda, devido a sua alta disponibilidade, baixa toxicidade, risco mínimo de efeitos colaterais e principalmente aos baixos custos e/ou sem ônus comparados aos medicamentos industrializados (RODRIGUES; CARVALHO, 2001). Entretanto, pouco se sabe sobre os constituintes de plantas e o risco que pode acarretar à saúde, devido ao uso indiscriminado sem o respaldo científico que pode levar a intoxicação, ou pelo uso da espécie errada (SIMÕES et al., 1995).

Quando se procura obter substâncias ativas de plantas, um dos principais aspectos a serem observados consiste nas informações da medicina popular. É a partir deste conhecimento que se dá a pesquisa fitoquímica, a qual tem por objetivos conhecer os constituintes químicos das espécies vegetais ou avaliar sua presença nos mesmos. Quando não se dispõe de estudos químicos sobre a espécie de interesse, a análise fitoquímica pode identificar os grupos de metabólitos secundários relevantes (SIMÕES, 2010).

O produto à base de graviola é um xarope, considerado fitoterápico composto por uma associação de diferentes espécies com própolis, porém, tem como espécie predominante *Annona muricata* Linn. É uma forma farmacêutica líquida, administrada por via oral que apresenta vantagens em relação às formas farmacêuticas sólidas, devido facilidade de administração, principalmente para crianças e idosos, além da absorção ser mais rápida (COMPOSTO, 2016).

As substâncias naturais, de origem vegetal, tornam o produto mais atrativo ao consumidor, além de aumentar a vida útil pela capacidade bacteriostática e bactericida, retardando o começo da deterioração e o crescimento de microrganismos indesejáveis (PEREIRA et al., 2006).

A necessidade do controle da qualidade é importante, devido, principalmente, à segurança, eficácia e aceitabilidade desses produtos. A falha nas medidas preventivas e de controle do processo de fabricação pode levar ao comprometimento do desempenho do produto devido a quebra da estabilidade da formulação, a alteração das características físicas

(cor, viscosidade) e químicas (inativação do princípio ativo) do produto (NASCIMENTO et al., 2005), o que pode gerar graves consequências para o consumidor.

Tendo em vista o alto consumo destes medicamentos fitoterápicos, o presente trabalho se compromete em fazer uma avaliação das características legais, microbiológicas e químicas do produto à base de graviola, levando sempre em consideração o produto final e o quão a sua integralidade é importante para o consumidor.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Analisar os aspectos legais de registro e avaliar a qualidade de um produto à base de graviola e associações.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar a compatibilidade entre a apresentação e a regulamentação de registro;
- Analisar a qualidade microbiológica do produto;
- Realizar controle de qualidade físico - químico;
- Realizar prospecção fitoquímica;

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 PRODUTOS NATURAIS

O uso de plantas medicinais no tratamento e na cura de enfermidades é tão antigo quanto a espécie humana. Desde o início da civilização, o homem faz uso das plantas, pela necessidade de sobrevivência, levando-o à descoberta de possíveis aplicações terapêuticas de determinadas espécies (RIBEIRO, 1996). Recentemente tem-se notado uma grande evolução científica envolvendo os estudos químicos e farmacológicos de plantas medicinais que visam obter novos compostos com propriedades terapêuticas (LIU et al., 2016; MUKUNGU et al., 2016; NGUNT et al., 2016).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) 80% da população dos países em desenvolvimento utilizam práticas tradicionais nos seus cuidados básicos de saúde e 85% usam plantas medicinais ou preparações destas. A partir disto, a OMS tem demonstrado a sua posição a respeito da necessidade de valorizar a utilização de plantas medicinais no âmbito sanitário e na atenção básica à saúde (ROSA et al., 2011).

Dados da literatura revelam que é muito mais provável encontrar atividade biológica em plantas orientadas pelo seu uso na medicina popular do que em plantas escolhidas ao acaso (MONTELLANO, 1975; UNANDER et al., 1995). Os produtos naturais continuam sendo umas das maiores fontes para a descoberta de novos medicamentos com atividade antimicrobiana, antifúngica e até anticâncer (ALTMANN, 2001).

Diante dos fatos observados, a participação das plantas medicinais é, sem dúvida, fundamental, visando o desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos e à identificação de novas moléculas ou protótipos básicos para geração de novos medicamentos sintéticos. É importante informar que muitos constituintes de plantas e/ou seus derivados semi-sintéticos constituem uma parcela apreciável dos medicamentos recém - introduzidos no mercado (WILSON et al., 2006).

O mercado mundial de fitoterápicos movimenta cerca de US\$ 22 bilhões por ano e vem seduzindo a cada ano mais adeptos nos países desenvolvidos. Em 2000, o setor faturou US\$ 6,6 bilhões nos EUA e US\$ 8,5 bilhões na Europa, sendo a Alemanha, de longe, o maior mercado mundial de fitoterápicos (PINTO, 2002).

De acordo com Nakazawa (1999), para formulação dos fitoterápicos devem ser levados em conta alguns pontos, visando sempre uma seleção correta da planta, como: cultivo adequado, a avaliação dos teores dos princípios ativos, para que assim a manipulação e a aplicação na clínica médica ocorram. Desta forma, as plantas medicinais passam a ser

consideradas não como apenas simples matéria – prima, mas aos poucos recebem o devido valor e incentivo para que novas pesquisas se realizem.

3.2 ASPECTOS LEGAIS

Desde antiguidade o homem tem empregado uma variedade de produtos, inicialmente naturais e posteriormente também sintéticos, buscando o alívio das dores e outros sintomas, para curar ou prevenir enfermidades. Apesar disso, foi só a partir de meados do século XX que começou de fato a se instituir um controle do Estado sobre qualidade, segurança e eficácia de medicamentos (SIMÕES et al., 2010).

O Brasil possui normas específicas para registro dos medicamentos fitoterápicos desde 1967 (BRASIL, 1967). Este papel cabe, desde 1999, a ANVISA, o órgão regulatório que sucedeu a Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde. Tem entre diversos papéis, o controle de medicamentos, autorizando o funcionamento de empresas e concedendo os certificados de Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPFC) necessário à concessão dos registros sanitários de insumos, medicamentos biológicos, sintéticos e fitoterápicos (BRASIL, 1999).

De acordo com legislação vigente, a RDC 26/14, fitoterápico consiste em: produto obtido de matéria-prima ativa vegetal, exceto substâncias isoladas, com finalidade profilática, curativa ou paliativa, incluindo medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico, podendo ser simples, quando o ativo é proveniente de uma única espécie vegetal medicinal, ou composto, quando o ativo é proveniente de mais de uma espécie vegetal. É caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade, cuja eficácia e segurança são validadas por meio de levantamentos etnofarmacológicos, de utilização, documentações tecnicocientíficas ou evidências clínicas. Não se consideram fitoterápicos aquele que, na sua composição, inclua substâncias ativas isoladas, de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais ou substâncias de origem animal (BRASIL, 2014).

A RDC em vigência, RDC nº 26/14, estabelece duas classes de fitoterápicos, o medicamento fitoterápico (MF) e o produto tradicional fitoterápico (PTF). É considerado medicamento fitoterápico os obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais cuja segurança e eficácia seja baseada em evidências clínicas e que sejam caracterizados pela constância de sua qualidade. Já os produtos tradicionais fitoterápicos são os obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais cuja segurança e efetividade sejam baseadas em dados de uso seguro e efetivo publicados na literatura técnico-

científica e que sejam concebidos para serem utilizados sem a vigilância de um médico para fins de diagnóstico, de prescrição ou de monitorização (BRASIL, 2014).

Os medicamentos fitoterápicos são passíveis de registro e os produtos tradicionais fitoterápicos são passíveis de registro ou notificação, não sendo exigido aos PTF presença de bula, mas sendo necessário a presença de um folheto informativo, contendo informações de composição e uso do produto para instruir o consumidor (BRASIL, 2014).

Atualmente, os fitoterápicos equiparam-se aos medicamentos sintéticos nos requisitos para o registro, sendo exigidas avaliações que vão desde a matéria-prima vegetal até o produto final, o medicamento, passando pelos derivados. Os controles nas diversas etapas de produção abrangem: a matéria-prima que pode ser a droga vegetal ou o derivado vegetal e o produto final, o medicamento fitoterápico. No produto final, o controle varia de acordo com a forma farmacêutica, mas sempre avalia a integridade e estabilidade do produto (inclusive pela dosagem de marcadores), além do controle dos níveis de contaminação microbiana (BRASIL, 2010).

Para os medicamentos fitoterápicos que tiverem comprovadas segurança e eficácia por tradicionalidade de uso, atualmente conhecidos por Produtos Tradicionais Fitoterápicos, deve ser inserida a seguinte frase na bula, embalagem e material publicitário: "Medicamento registrado com base no uso tradicional, não sendo recomendado seu uso por período prolongado" (BRASIL, 2010).

A qualidade dos medicamentos está vinculada a diversos quesitos que englobam não somente sua eficácia e segurança, mas, também, todos os aspectos envolvidos desde sua pesquisa até a sua utilização pelo usuário final. O rótulo presente na embalagem primária ou secundária de um medicamento é o primeiro elemento informativo a ser visualizado pelo usuário no momento da dispensação ou da compra, tendo, portanto, influência na escolha do produto (PETROVICK et al., 2003). A rotulagem permite a identificação do medicamento desde o término da fabricação até sua dispensação e uso.

Segundo a RDC 71/2009 o rótulo de medicamentos, dentre eles os fitoterápicos, devem obrigatoriamente conter as seguintes informações: nome comercial, nomenclatura botânica, gênero, espécie, conteúdo, logomarca da empresa, nome do fabricante, endereço completo do fabricante, CNPJ, sigla e número de registro no Ministério da Saúde ou MAPA, SAC, Responsável Técnico e número do CRF, número de lote, data de fabricação, data de validade, composição qualitativa e quantitativa, tinta reativa, selo lacre, código de barras e as expressões "MEDICAMENTO FITOTERÁPICO", "USO ADULTO E/OU PEDIÁTRICO", "INDÚSTRIA BRASILEIRA", "Informações técnicas ao paciente: Vide bula", "Conservar o produto em temperatura ambiente e protegido da luz e umidade", "Todo medicamento deve

ser mantido fora do alcance de crianças”, “Siga corretamente o modo de usar. Não desaparecendo os sintomas, procure orientação médica”. Além de todas essas informações, deve conter: a concentração de cada princípio ativo, que deve ser expressa pela concentração de cada derivado vegetal e a composição do medicamento deve indicar a relação real, em peso ou volume, do derivado vegetal utilizado a correspondência em marcadores e a descrição do derivado (BRASIL, 2009).

De acordo com a RDC 26/2014, que dispõe também sobre a rotulagem dos PTF, além do que é exigido para os medicamentos fitoterápicos, os PTF devem ainda conter informações como, por exemplo, as frases: “Produto registrado com base no uso tradicional, não sendo recomendado seu uso por período prolongado”; "Se os sintomas persistirem, procure orientação de um profissional de saúde"; PRODUTO TRADICIONAL FITOTERÁPICO; "Informações ao paciente, posologia, modo de usar e efeitos indesejáveis: vide folheto informativo" e quando se tratar de produto tradicional fitoterápico notificado, deve ser inserida a frase: "PRODUTO NOTIFICADO NA ANVISA nos termos da RDC nº XX/XXXX" (BRASIL, 2014).

A comercialização de um medicamento está vinculada a um registro sanitário válido. Antes de consumir um medicamento, é importante que o usuário busque informações sobre o produto, tais como a situação do registro sanitário. Isso possibilita à população a garantia de produtos com segurança, eficácia e qualidade.

3.3 PROSPECÇÃO FITOQUÍMICA

O uso das plantas para fins medicinais tem despertado um grande interesse pelo conhecimento da composição química das plantas. Destas espécies são extraídas várias substâncias, e boa parte delas responsáveis pela aplicabilidade na alimentação e na saúde. Isto tem sido estímulo ao desenvolvimento do estudo de muitas plantas, dentro do âmbito da química orgânica, objetivando o estudo das estruturas e da química destes compostos que é extremamente ampla e diversificada (SANTOS, 2002).

Entre os anos de 1981 a 2006, a Food and Drug Administration dos EUA (FDA) aprovou 1.184 novas drogas entre as quais 609 (51,4%) foram de produtos naturais relacionados: 55 delas eram produtos naturais, 270 derivados de produto natural por modificação química (semi-sintético), 52 feitos por síntese total em que o farmacóforo veio de um produto natural, e 232 sintetizados e imitando um produto natural (NEWMAN; CRAIGG, 2007). De acordo com LAHLOU (2004), a pesquisa da atividade biológica dos extratos

vegetais pode aumentar o conhecimento a respeito de espécies e gêneros botânicos, e contribuir para a sua inserção na terapêutica.

A pesquisa fitoquímica tem por objetivos conhecer os constituintes químicos das espécies vegetais ou avaliar sua presença nos mesmos. Quando não se dispõe de estudos químicos sobre a espécie de interesse, a análise fitoquímica pode identificar os grupos de metabólitos secundários relevantes (SIMÕES et al., 2010).

Os metabólitos secundários das plantas apresentam extensas atividades biológicas, estes são utilizados há séculos na medicina popular e nos dias atuais, como medicamentos, cosméticos, matéria-prima para a química fina, ou mais recentemente como nutracêuticos (YUNES; CHECHINEL, 2001; AMARAL et al., 2006; FUNKE; MELZIG, 2006; BIAVATTI et al., 2007; SAÚDE-GUIMARÃES; FARIA, 2007).

O produto avaliado é uma associação entre algumas plantas medicinais com um produto de origem animal. Desta forma, o produto em estudo declara a seguinte composição: *Annona muricata* (graviola), *Tabebuia impetiginosa* (ipê roxo), *Gossypium* spp. (algodão), *Endopleura uchi* (uxi amarelo), *Lamium album* (urtiga branca), *Plantago major* (tanshagem), juntamente com própolis.

Annona muricata L. (Annonaceae), comumente conhecido como graviola, é encontrada desde América Central até América do Sul, incluindo as regiões norte, nordeste e sudeste do Brasil (DI STASI et al., 2002; SOUSA et al., 2004). Tradicionalmente, as folhas são usadas no tratamento de dores de cabeça, insônia, cistite, problemas de fígado, diabetes, hipertensão e como um anti-inflamatório, antiespasmódico e antidesentérico (DI STASI et al., 2002; SOUSA et al., 2004). Suas folhas, preparadas por decocção, têm efeito parasiticida, efeitos antireumáticos e antineuralgico quando utilizado internamente, enquanto as folhas cozidas, aplicadas topicamente, combatem o reumatismo e abscessos (DI STASI et al.; LORENZI et al., 2008). Entre os componentes químicos encontrados em *A. muricata*, os alcalóides (reticulina, coreximine, coclarine e anomurine) (LEBOEUF et al., 1981; LEBOEUF et al., 1982) e óleos essenciais (β -cariofileno, δ -cadinene, epi- α -cadinol e α -cadinol) (PÉLISSLER et al., 1994; KOSSOUOH et al., 2007) se destacam. No entanto, as espécies da família Annonaceae, incluindo *A. muricata*, têm também sido alvo de investigação devido a substâncias anexas na classe acetogeninas (RUPPRECHT et al., 1990) que foram isoladas a partir de diferentes partes da planta (CAVÉ et al., 1997), por exemplo, annomuricina A e B, gigantetrocina A. Além destes compostos alguns foram relatados, isolados e caracterizados a partir de várias partes da planta e incluem: taninos, cumarinas, flavonóides, saponinas; ácido p-cumárico, vitaminas B e C; compostos graxos (anonacina), e

assim por diante (WATT e BREYER-BRANDWIJK, 1962, apud FLORENCE et al., 2014; TDRG, 2002).

Tabebuia spp. (Bignoniaceae) é uma planta nativa das florestas tropicais, presente em toda a América Central e do Sul (FILHO et al., 2006). Extratos da casca dessa planta são conhecidos como "Taheebo", "lapacho", "pau d'arco" ou "ipê". Seus componentes mais importantes incluem quinonas, ácido bezóico, dialdeídos ciclopentenos e flavonoides. (SHARMA et al., 1988; KOYAMA et al., 2000). Estes extratos são popularmente usados no tratamento de úlceras, sífilis, problemas gastrointestinal, candidíase, câncer, diabetes, prostatite, constipação e alergias (PARK et al., 2006). Mais recentemente, Melo et al., (2011) reestudaram várias dessas plantas medicinais utilizadas na pesquisa etnobotânica no Brasil que apresentou alguns efeitos antitumorais. Entre os 84 estudos revistos, *T. impetiginosa* foi a segunda mais citada na literatura etnofarmacológica, no tratamento ou prevenção de câncer e tumores.

O gênero *Gossypium* sp. (Malvaceae) possui inúmeras variedades cultivadas em todo o mundo tropical e subtropical. Conhecido tradicionalmente como algodoeiro, é cultivado principalmente para obtenção de matéria prima com fins industriais. Na medicina popular são utilizadas suas folhas, casca da raiz e as sementes. Suas folhas, na forma de chá, são usadas para o tratamento de disenteria e hemorragia uterina, e na forma tópica são utilizadas como cicatrizantes. O chá da raiz é usado para falta de memória, amenorreia, distúrbios da menopausa e impotência sexual. Suas flores e frutos, ainda verdes, tem atividade contra micoses, como por exemplo, frieiras e panos brancos. O óleo extraído das sementes é utilizado como purgativo, vermífugo e como emoliente. Sua análise fitoquímica registra a presença de óleos essenciais, resinas, esteróis, triterpenoides, ácidos graxos e aminoácidos, sendo o seu principal composto químico o gossipol e seus derivados, o qual encontram-se nas sementes e serve de proteção para planta contra alguns microrganismos, como os fungos dos gêneros *Penicillium* e *Cladosporium* (LORENZI; MATOS, 2002).

Endopleura uchi (Humiriaceae) é uma árvore nativa da Amazônia brasileira e é amplamente propagada pela bacia do Amazonas (POLITI et al., 2012). Popularmente conhecido como 'uxi-amarelo', 'Cumate', 'axu'a', 'pururu', 'uxi-liso', 'uxi-ordinário' ou 'uchi-Pucu'. Existem poucos estudos de *E. uchi* e estão concentrados nas frutas que são apreciados na região (MAGALHÃES et al., 2007; SILVA et al., 2009). A polpa do fruto tem um alto teor de gordura, predominantemente ácido oleico (MARX et al., 2002) e carotenoides, principalmente β -trans-caroteno (MAGALHÃES et al., 2007). No entanto, a casca é largamente comercializada em feiras, mercados e até mesmo farmácias, sendo prescritos sob a forma de chá, para a artrite, colesterol, diabetes, diarreia tratamentos, anti-inflamatório,

também contra tumores e infecções uterinas (CORREA, 1984; SILVA et al., 2009; NUNOMURA et al., 2009; POLITI et al., 2012). A triagem fitoquímica das cascas revelou a predominância de taninos, cumarinas e saponinas como as principais classes de metabólitos secundários (POLITI, 2009). Anteriormente, LUNA (2000) isolou dois triterpenoides pentacíclicos da série oleanano e duas cumarinas a partir do extrato etanólico bruto da casca.

O gênero *Lamium* (Lamiaceae) inclui quase 40 espécies distribuídas em toda a Europa, Ásia e África, algumas das quais são bem conhecidas, por exemplo o *Lamium album*, conhecido como urtiga branca (YALÇIN; KAYA, 2006). Esta têm sido usada amplamente na medicina popular como hemostática, anti-inflamatória, anti-espasmódica ou agente imunoprotetor e ainda no tratamento de traumas (ALIPIEVA et al., 2006; PETUKHOVA et al., 2008). Particularmente, *L. album* é considerada como a espécie mais popular que contém uma variedade de compostos, sendo eles: fenóis, iridóides, triterpenos, saponinas, ácidos graxos, fitoecdisteroides, óleos essenciais, taninos e amins (CHUDNICKA; MATYSIK, 2005; PADUCH et al., 2006; ALIPIEVA et al., 2007). Segundo CHIPEVA et al., (2013), os extratos testados de *Lamium album* apresentam atividade antimicrobiana, que variaram dependendo dos microrganismos, solvente, método de extração e partes das plantas utilizadas em ambos *in vivo* e *in vitro*. Sendo as bactérias gram-positivas mais sensíveis que as gram-negativas.

Plantago major pertence à família Plantaginaceae, originou-se na Eurásia e está agora naturalizada em quase todo o mundo (JONSSON, 1983). Caracterizou-se por apresentar numerosos constituintes em suas folhas, sementes e raízes, que aparentemente têm propriedades medicinais e podem ser utilizados como marcadores taxonômicos (SAMUELSEN, 2000). A espécie tem sido utilizada para diferentes finalidades na medicina popular em todo o mundo. As atividades biológicas de folhas e sementes de *P. major* são: cicatrização de feridas, anti-inflamatórias, analgésica, antioxidante, fracamente antibiótica, imunomoduladora, antiulcerogênica, anti-hipertensivas (SAMUELSEN, 2000; NYUNT et al., 2007), anti-leucêmica, anticarcinogênica, anticandida (HOLETZ et al., 2002), e redução dos efeitos imunodeprimidos de fármacos anticâncer (SHEPELEVA; NEZHINSKAYA, 2008). A atividade antiviral de *P. major* é essencialmente derivada de seus compostos fenólicos (CHIANG et al., 2002). Quimicamente ele é composto por: flavonoides (KAWASHTY et al., 1994), glicosídeos feniletanóides cafeoil (RONSTED et al., 2000), iridoide glicosídeos (ANDRZEJEWSKA-GOLEC; SWIATEK, 1984), compostos fenólicos (CHIANG et al., 2002).

Os polifenóis são considerados os responsáveis pela cicatrização de feridas e possuem atividade antimicrobiana e anti-inflamatória (BRANTNER et al., 1994).

A própolis é uma das poucas substâncias naturais que se mantém popular ao longo dos anos (CASTALDO; CAPASSO, 2002) e encontra adesão em algumas redes públicas de saúde (OGAVA et al., 2003). Possuem em sua composição básica cerca de 50% de resinas vegetais, 30% de cera de abelha, 10% de óleos essenciais, 5% de pólen e 5% de detritos de madeira e terra (MONTI et al., 1983; CIRASINO et al., 1987). Os componentes químicos farmacologicamente ativos são os flavonoides, os ácidos fenólicos e seus ésteres (KHAYYAL et al., 1993; BORRELLI et al., 2002) que possuem efeitos sobre bactérias (KOO et al., 2000), vírus (VYNOGRAD et al., 2000), fungos (TOSI et al., 1996), ações anti-inflamatórias (ROSSI et al., 2002) e imunomoduladoras (DIMOV et al., 1992) além de exercer possíveis efeitos sobre a redução da pressão arterial (RICCHUTO, 1994) e dos níveis de colesterol (CLAUS et al., 2000).

As análises fitoquímicas fornecem informações relevantes à cerca da presença de metabólitos secundários nas plantas, desta forma é possível identificar a classe majoritária e então ter informações sobre seus possíveis efeitos terapêuticos, levando assim a produção de novos compostos ativos.

3.4 CONTROLE DE QUALIDADE

O controle de qualidade é imprescindível para assegurar a confiabilidade dos medicamentos disponibilizados à população. Na indústria farmacêutica, o controle de qualidade realizado é de fundamental importância para garantir a qualidade do produto final, e, conseqüentemente, do medicamento comercializado ao paciente (OLIVEIRA, 2009). Para garantir que os medicamentos disponíveis no mercado farmacêutico sejam seguros e eficazes, é necessário que estes sigam todas as normas técnicas para a produção e o controle de qualidade (OLIVEIRA et al., 2006).

De acordo com Segundo (2008), o medicamento representa perspectiva de resolutividade de grande parte dos graves problemas da saúde, assim a preservação da sua qualidade deverá ser garantida desde a fabricação até a dispensação ao paciente. Com isso as condições de estocagem, distribuição e transporte devem ser adequadas, para assim manter a qualidade dos medicamentos dentro de padrões ideais. A manutenção de sua estabilidade durante sua distribuição e armazenamento é fundamental, pois além de garantir sua efetividade, reduz perdas e minimiza gastos.

O aumento no número de medicamentos disponíveis à população não é proporcional à qualidade dos mesmos. (BACCHI, 1996). Os parâmetros de controle de qualidade variam entre as diferentes espécies e podem ser encontrados nas monografias contidas nas

farmacopeias. O que dificulta o trabalho é a ausência de padrões para muitas plantas e de monografias farmacopeicas. O controle de qualidade de um produto envolve várias etapas que vão desde a obtenção da matéria-prima, passando por todo o processo de produção, culminando com a análise do produto final. A qualidade da matéria-prima não garante a eficácia do produto, mas é fator determinante da mesma (FARIAS, 2001).

3.4.1 Análise físico-química

A exposição do consumidor ao risco verdadeiro do emprego de material vegetal impróprio para o consumo demonstra a necessidade de atuação efetiva das autoridades competentes visando fiscalização, vigilância e controle de qualidade das espécies vegetais comercializadas e utilizadas para fins terapêuticos. Qualquer alteração nas características originais dos medicamentos que extrapolem os limites aceitáveis e pré-estabelecidos coloca em risco a segurança e a eficácia dos produtos.

As indústrias produtoras de medicamentos e insumos fitoterápicos precisam seguir critérios específicos. Tais critérios da norma advêm da necessidade de cuidados especiais devido à natureza complexa dos fitoterápicos, uma vez que uma planta produz uma diversificada classes de compostos químicos que necessitam ser extraídos (SIMOES, 2010) e, ainda levando em consideração, que na formulação de um fitoterápico deve-se analisar, por exemplo, além da solubilidade e estabilidade dos princípios ativos, outras características dos componentes secundários do extrato, como a higroscopicidade nas formas farmacêuticas sólidas, ou a baixa solubilidade nas formulações líquidas (SHARAPIN,2000.)

A estabilidade de produtos farmacêuticos pode ser afetada por inúmeros fatores ambientais, como temperatura, luz e umidade, além de outros fatores relacionados ao próprio produto como as propriedades físicas e químicas do fármaco e dos excipientes, do material de acondicionamento e do material de embalagem, por exemplo. Essas possíveis alterações podem ser detectadas através de alterações na cor, nas propriedades organolépticas, no teor e na formação de precipitado, dentre outros aspectos (BRASIL, 2012).

A perda de estabilidade física se expressa pela integridade da formulação farmacêutica, lesando as características biofarmacêuticas, levando a um inevitável comprometimento de eventos, como a liberação e a absorção do princípio ativo (LUIZA et al., 1999).

Quando ocorre a degradação dos componentes pode haver uma perda da estabilidade química, o que significa sempre a formação de produtos de decomposição diferentes dos originais. Isto ocorrendo pode levar a alguns efeitos, por exemplo, perda do efeito

farmacológico, dado que a concentração do princípio ativo se distanciará da faixa terapêutica, outro problema é que, algumas vezes, o produto de decomposição tem uma toxicidade própria, vindo a comprometer o efeito benéfico desejado (LUIZA et al., 1999).

3.4.2 Análise microbiológica

Os vegetais podem conter grande número de fungos e bactérias, geralmente provenientes do solo, pertencentes à microflora natural de certas plantas ou mesmo introduzidas durante a manipulação (FARIAS, 2001; GUERRA et al., 2002). Levando em consideração as condições de manejo, secagem e armazenamento, microrganismos viáveis podem desenvolver-se, multiplicar-se e intensificar a contaminação do meio.

O crescimento microbiano ocorre naqueles produtos considerados não estéreis e que apresentam um alto teor de água, fazendo necessário a presença de um sistema conservante na formulação, este é então responsável por manter sua eficácia conforme as especificações. Este produto é declarado estável do ponto de vista microbiológico se conseguir manter a esterilidade ou a resistência ao crescimento (BRASIL, 2012).

A estabilidade microbiológica do produto farmacêutico mede a resistência do produto frente ao crescimento microbiano, bactérias ou fungos, podendo estes serem originários de insumos ou a partir do ambiente durante os processos de obtenção, estocagem e uso (BRASIL, 2012).

A perda da estabilidade microbiológica pode significar tanto a diminuição da atividade biológica de um produto, quanto a contaminação por microrganismos além nos níveis admitidos para uma determinada forma farmacêutica (LUIZA et al., 1999).

A validade de um produto relaciona-se à manutenção de suas propriedades de tal forma que sua estabilidade física, química e microbiológica seja mantida. Por fim, admite-se que as estabilidades física, química e microbiológica de um dado medicamento configurem condições mínimas para sua adequada ação farmacológica e o mínimo de ação tóxica (LUIZA et al., 1999).

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 MATERIAL

4.1.1 Amostras

Foram obtidas três amostras do produto à base de graviola + Associação (medicamento fitoterápico), provenientes de diferentes Farmácias Comerciais do município de Cuité – Paraíba (Figura 1).

Figura 1: Embalagem e informações do produto.



Fonte: Floral Brasil Produtos Naturais.

4.1.2 Equipamentos e acessórios

- Balança Semi analítica, Bel Engineering, Mark®;
- Estufa de Secagem e Esterilização, Biopar®;
- Peagâmetro, Phtek®;
- Estufa Bacteriológica, Qualxtron®;
- Autoclave Vertical, Phoenix®;
- Manta Aquecedora;
- Chapa Aquecedora;
- Pipetas Automáticas, Digipet®;

- Bico de Bunsen;
- Banho-Maria Termostático, Hydrasan®;
- Microscópio Óptico, Coleman®;
- Vidrarias (Placas de Petri, Erlenmeyers, Béqueres, Bastões de Vidro, Balões de Fundo Chato, Tubos de Ensaio, Pipeta Graduada);
- Ponteiras;
- Alça Bacteriológica;
- Espátulas de Alumínio;
- Pissetas com Álcool a 70%;
- Lâminas;
- Lamínulas;
- Algodão Estéril;

4.1.3 Reagentes e meios de cultura

- Ágar Caseína-Soja;
- Ágar Sabouraud-Dextrose;
- Ágar Cetrimida;
- Ágar Manitol Salgado;
- Ágar MacConkey;
- Ágar Verde Brilhante;
- Tampão cloreto de sódio peptona;
- Glicerol;
- Ágar Tríplice Açúcar Ferro (TSD);
- Ágar Lisina – descaboxilase;
- Ágar Citrato de Simmons;
- Ágar Ureia Base (Christensen);
- Magnésio Metálico;
- Etanol 96%;
- Azul de Metileno;
- Reagente de Dragendorff;
- Cloreto Férrico;
- Gelatina;
- Água Destilada;

- Água Destilada Estérel.

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Avaliação dos aspectos legais

Os rótulos e as embalagens primárias e secundárias do produto à base de graviola foram analisadas de acordo com as RDCs 71/09 e 26/14, as quais especificam as informações que devem conter obrigatoriamente os rótulos e as embalagens dos medicamentos, incluindo os fitoterápicos.

De acordo com as RDCs específicas, foram avaliados 35 itens considerados obrigatórios, tanto para os medicamentos fitoterápicos quanto para os produtos tradicionais fitoterápicos.

4.2.2 Preparo das amostras

As amostras adquiridas foram nomeadas em A, B e C, de forma aleatória. Em seguida, as embalagens primárias passaram por uma assepsia total utilizando álcool 70° GL.

4.2.3 Contagem de microrganismos viáveis

4.2.3.1 Diluição das amostras

Depois de feito assepsia das embalagens, foi transferido 10 mL de cada amostra separadamente para um recipiente contendo 90 mL de Peptona Caseína Soja Caldo, obtendo-se uma diluição 1:10, e em seguida realizou-se mais duas diluições em série adquirindo as diluições 1:100 e 1:1000 (Figura 2A, p.30) , respectivamente.

4.2.3.2 Contagem em placas (Método *Pour Plate*)

A partir de cada diluição (1:10, 1:100 e 1:1000) utilizou-se 1,0 mL como inóculo, em duplicata, e distribuiu-se nas placas de Petri previamente esterilizadas. Em seguida, foi adicionado o meio fundido e esfriado a 50°C (em Banho-Maria) e vertido 20 mL sobre a placa de Petri (20 x 100 mm), contendo a suspensão diluída da amostra (Figura 2B, p. 30). O quadro 1 mostra as condições adequadas de incubação para cada microrganismo.

Em seguida, o material foi homogeneizado girando-se a placa através de movimentos circulares, efetuando-se movimentos que descreviam o número oito. Esses movimentos foram

efetuados por cerca de 10 vezes. Após a solidificação do meio, as placas tampadas foram invertidas e incubadas em estufas na temperatura e atmosfera apropriadas, como pode ser visto no quadro abaixo.

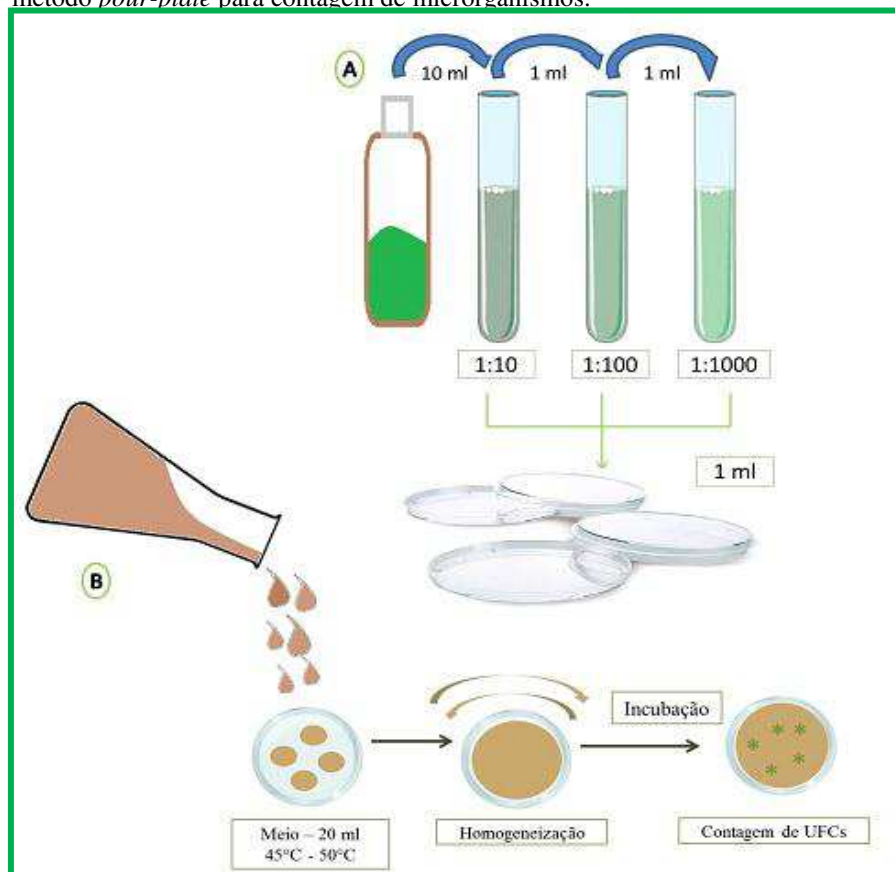
Este tipo de teste é recomendado pela Farmacopeia Brasileira, onde para cada tipo específico de microrganismo é utilizado um meio de cultura diferente, sendo este conhecido como uma técnica em profundidade.

Quadro 1: Condições adequadas de incubação.

Microrganismo	Meio de Cultura	Temperatura	Duração
Bactérias	Ágar Caseína – Soja	30 a 35 °C	5 dias, máximo
Fungos	Ágar Sabouroud Dextrose	20 a 25 °C	7 dias, máximo

Fonte: Farmacopeia Brasileira, 2010.

Figura 2 – Representação esquemática do preparo das diluições das amostras e método *pour-plate* para contagem de microrganismos.



Fonte: Pesquisadora, 2016.

4.2.3.3 Contagem de colônias

Ao final da incubação, considerando os dias aceitáveis, as colônias foram contadas, porém só há contagem nas placas que apresentarem 300 colônias de bactérias e 100 de fungos. A contagem foi realizada a partir da seguinte fórmula:

$N = N^{\circ}$ de UFC/ g ou mL;

$P1 = N^{\circ}$ de colônias na placa 1;

$P2 = N^{\circ}$ de colônias na placa 2;

$D =$ Diluição utilizada.

$$N = \frac{(P1 + P2)}{2} \times D$$

4.2.4 Pesquisa de patógenos

Foi transferido para placa de Petri, com ajuda de uma alça bacteriológica, que possui o meio seletivo solidificado, uma parte do material enriquecido com o meio não seletivo (colônias), utilizando o método de estrias em superfície. Em seguida, as placas foram incubadas seguindo o acondicionamento adequado, 24 à 48h à temperatura de 35°C. O quadro abaixo demonstra os meios de enriquecimento seletivo que foram utilizados para o crescimento de cada tipo de microrganismo, podendo conferir ainda as características que o torna positivo pela sua presença.

Quadro 2: Meios seletivos de crescimento e características dos meios.

Microrganismo	Meio seletivo	Características das colônias após crescimento
<i>Escherichia coli</i>	MacConkey	Coloração vermelha ou rósea
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ágar manitol salgado	Alteração da coloração do Meio para a cor amarela
<i>Salmonella spp.</i>	Ágar verde brilhante	Presença de halos vermelhos

Fonte: Farmacopeia Brasileira (2010).

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (2010), preparações de origem vegetal para uso oral, devem apresentar ausência de *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Salmonella spp.*

Para as colônias que apresentaram as características descritas acima, realizou-se procedimentos para confirmação de cada patógeno em análise.

4.2.4.1 Provas bioquímicas

Para confirmação da presença (identificação) dos microrganismos realizou-se algumas provas bioquímicas, sendo possível observar no quadro a seguir o tipo de teste e o seu resultado para confirmação:

Quadro 3 - Identificação bioquímica para os patógenos em estudo.

Microrganismo	Citrato	Hidrolise da Ureia	Lisina	TSI	DNase
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	-	-	Positivo
<i>Escherichia coli</i>	Negativo	Negativo	Positivo	-	-
<i>Salmonella spp.</i>	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	-

Fonte: MANUAL BERGEY, 1984; KONEMAN et al., 2001;

Para confirmação da presença de *Salmonella* spp. foram realizados os seguintes testes:

- Ágar tríplice açúcar-ferro (TSI): A colônia suspeita foi inoculada, furando a base não inclinada com fio reto e em seguida foi espalhada na superfície inclinada do TSI contido em tubo. O resultado foi considerado positivo com a fermentação dos açúcares que modifica a coloração do meio do vermelho (original) para o amarelo, devido à acidificação resultante. Um ápice vermelho e uma base amarela com ou sem gás indica fermentação da pequena quantidade de dextrose existente no meio; base e ápice amarelos, com ou sem formação de gás indica fermentação de lactose e/ou sacarose. A produção de gás sulfídrico (ou sulfeto de hidrogênio) é evidenciada pelo enegrecimento do meio provocado pela produção de sulfeto férrico.
- Lisina-descarboxilase: A colônia foi inoculada furando a base não inclinada duas vezes com fio reto, seguindo-se com o espalhamento pela superfície inclinada do tubo contendo ágar lisina-ferro. Ocorreu alteração do meio de esverdeado para púrpura azulada quando o resultado foi positivo e alteração do meio para a cor amarela nos casos negativos.
- Crescimento em citrato: A colônia foi repicada apenas na superfície do ágar citrato de Simmons contido em tubo inclinado. Observando que a coloração do meio muda de verde para azul intenso, quando positivo. Permanecendo na cor inicial (verde), considera-se negativo.
- Teste de urease: O repique da colônia suspeita também ocorreu apenas na superfície do tubo inclinado contendo ágar de ureia. Ocorreu alteração do meio para cor de rosa, quando positivo e, permaneceu sem alteração da sua cor original (amarelo palha), quando negativo.

Por conseguinte, todos os tubos foram incubados a 30-37°C por 24 horas e em seguida analisados para confirmação da presença ou ausência de *Salmonella* spp.

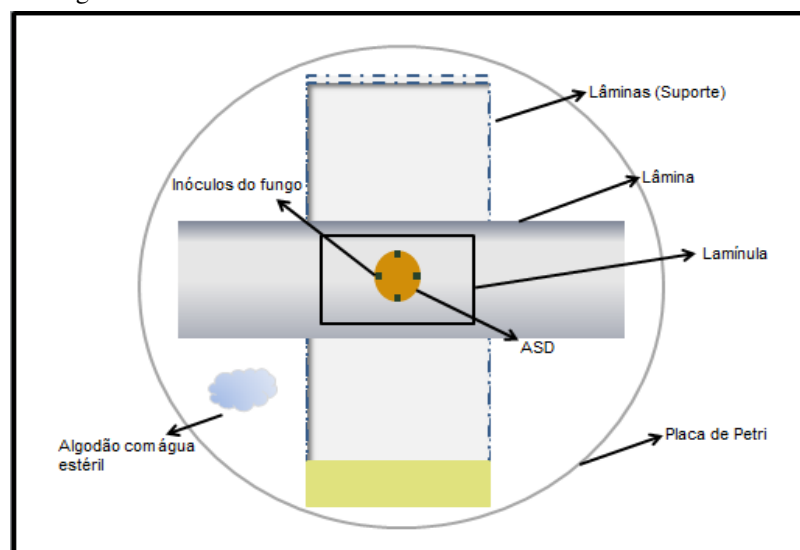
4.2.5 Identificação de fungos (Microcultivo)

A técnica utilizada (RIDDEL, 1950) foi voltada para identificação de fungos filamentosos e fundamentada, na observação da morfologia da colônia e aspectos microscópicos. Essa morfologia microscópica é mais bem vista com a técnica de microcultivo (Figura 3, p. 33), a qual preserva a disposição original dos esporos sobre as hifas e mantém íntegras certas estruturas formadoras de esporos.

Para realização da metodologia, inicialmente foi adicionado em uma placa de Petri esteril, duas lâminas também esteril, as quais serviram de suporte para que outra lâmina fosse colocada em cima, esta fazendo um formato de cruz. Sob esta lâmina foi posto um cubo de ASD, a qual serviu como meio de crescimento para o fungo em estudo. Em seguida o fungo foi semeado, a partir de repique recente, nos quatro lados do cubo de ágar e recoberto com uma lamínula esterilizada.

Nesta mesma placa de Petri, foi inserido um chumaço de algodão esteril embebido com água destilada esteril, formando assim uma câmara úmida, tendo como objetivo evitar a dessecação do meio de cultura durante o crescimento do fungo. Por fim, a placa foi tampada e levada a ambiente propício para que ocorresse o crescimento do fungo, sendo mantido nestas condições por 7 a 10 dias.

Figura 3 - Esquema da técnica de microcultivo para análise microscópica de fungos filamentosos.



Fonte: Pesquisadora, 2016.

Seguidamente, a lamínula foi retirada com auxílio de uma pinça, e adicionada uma gota de corante azul de metileno, sendo montado sobre uma nova lâmina. O cubo de ágar, que ficou sobre a lâmina do microcultivo, foi retirado e em seu lugar adicionado outra gota de corante e recoberto com uma lamínula. Em seguida, observaram-se as características morfológicas dos fungos, para que pudesse ser feita a identificação dos mesmos. Foi utilizado um microscópio óptico com objetiva de 40 X, para auxiliar na identificação.

4.2.6 Controle de qualidade físico-químico

Foram ainda realizados ensaios de controle de qualidade físico-químico, como pH, viscosidade e densidade.

4.2.6.1 pH

É uma característica de todas as substâncias determinada pela concentração de íons de Hidrogênio (H⁺). A sigla pH significa potencial hidrogeniônico, e consiste num índice que indica a acidez (pH <7), neutralidade (pH =7) ou alcalinidade (pH >7) de um meio.

Para determinação do valor de pH numa solução usa-se um equipamento conhecido como peagâmetro, esse equipamento é composto basicamente por um eletrodo conectado a um potenciômetro, que possibilita a conversão do valor de potencial do eletrodo em unidade de pH. Quando o eletrodo é submerso na amostra, ele produz milivolts que são transformados para uma escala de pH, o valor final vai depender da atividade dos íons de hidrogênio presente na amostra.

Para cada amostra do composto (A, B e C) foi determinado o valor do pH.

4.2.6.2 Densidade

Para a determinação do valor da densidade foi utilizado o método do picnômetro, onde este se encontra limpo e seco, com capacidade de 5 mL, e previamente calibrado. A calibração ocorre a partir da determinação da massa do picnômetro vazio e da massa dele preenchido com água destilada, a 20 °C.

Todas as amostras foram individualmente transferidas para o picnômetro, onde foi preenchido por completo e tirado excesso das amostras, em seguida foi pesado novamente para que se pudesse obter o valor do picnômetro mais amostra.

O peso da amostra foi obtido através da diferença de massa do picnômetro cheio e vazio. Em seguida, a densidade relativa foi calculada através da razão entre a massa da amostra líquida e a massa da água. O cálculo foi realizado através da fórmula abaixo:

$$D = \frac{P_{\text{amostra}} - P_{\text{vazio}}}{P_{\text{água}} - P_{\text{vazio}}}$$

D = Densidade;

P_{amostra} = Massa do picnômetro contendo a amostra;

P_{vazio} = Massa do picnômetro vazio;

P_{água} = Massa do picnômetro contendo água destilada.

4.2.6.3 Viscosidade

A viscosidade é a propriedade física que caracteriza a resistência de um fluido ao escoamento. Esta corresponde ao atrito interno nos fluidos devido às alterações intermoleculares, sendo geralmente em função da temperatura.

Para a determinação da viscosidade das amostras utilizou-se um viscosímetro de Brookfield, a viscosidade é medida pela força necessária para girar o spindle no líquido que está sendo testado.

A amostra a ser analisada foi depositada no recipiente coletor do aparelho, até a marca desejada; posteriormente, o aparelho foi programado para a escolha de um número de spindle e uma rotação a serem testados; o spindle foi imerso nas amostras A, B e C separadamente; o aparelho foi acionado e após estabilização do valor, que aparecia no display do aparelho, anotou-se esse valor expresso em centipoise (cP). Caso não houvesse estabilização do valor eram realizados novos testes utilizando outro número de spindle ou outra rotação. Abaixo encontram-se os valores utilizados para o cálculo, estes valores vão ser utilizados levando em consideração o melhor número de rotor utilizado no momento da análise.

	ROTOR			
RPM	1	2	3	4
6	10	50	200	1000
12	5	25	100	500
30	2	10	40	200
60	1	5	20	100
	Coefficiente (K)			

Viscosidade Absoluta (n):

$$n = K \times \alpha$$

Onde: K é o coeficiente

α é a leitura indicada no aparelho (ângulo de deflexão)

4.2.7 PROSPECÇÃO FITOQUÍMICA

A prospecção fitoquímica é importante principalmente quando ainda não são dispostos todos os estudos químicos com espécies de interesse popular, tendo como objetivo conhecer os compostos químicos das espécies vegetais e avaliar sua presença nos mesmos, identificando grupos de metabólitos secundários relevantes úteis enquanto marcadores químicos, os quais são responsáveis pelas propriedades terapêuticas apresentadas.

O composto de graviola é uma associação de plantas medicinais utilizadas na medicina tradicional popular, levando isso em consideração foram realizados testes em busca de alguns metabólitos secundários, sendo eles: flavonoides, alcaloides, terpenos/esteroides, compostos fenólicos, taninos e saponinas.

4.2.7.1 Flavonoides

Realizou-se o teste de Shinoda ou Cianidina₂, no qual foram solubilizados 1 ml da amostra em etanol (EtOH) a 96%. Em seguida foi adicionado 1 cm de magnésio em fita e 0,5 mL de ácido clorídrico (HCl) concentrado. O fim da reação deu-se pelo término de efervescência.

- Aparecimento ou intensificação de coloração vermelha foi indicativo da presença de flavonoides.

4.2.7.2 Alcaloides

Fez-se o teste de Dragendorff: Adicionou-se 1 mL do composto, para todas as amostras A, B e C, em seguida foram alcalinizados previamente com carbonato de sódio (Na_2CO_3) 10% e solubilizadas em clorofórmio, em tubos de ensaios devidamente identificados. Em seguida acrescentou-se 0,8 mL de HCl concentrado e 3 gotas do reagente de Dragendorff em cada tubo e observou-se alteração da solução.

- A formação de precipitado floculoso ou turvação indicou possível presença de alcaloides.

4.2.7.3 Esteroides/ Triterpenos

Realizou-se o teste de Liebermann-Buchard no qual foram solubilizados 1 mL do composto, para todas as amostras A, B e C, em clorofórmio. Em seguida transferiu-se 1 mL de cada solução para tubos de ensaio distintos e devidamente identificados. Adicionou-se em cada tubo 1 mL de anidrido acético, agitando-os suavemente. Posteriormente, acrescentou-se três gotas de ácido sulfúrico (H_2SO_4) concentrado em cada tudo e foi observado o resultado:

- Coloração azul evanescente seguida de verde permanente indica a presença de esteroides livres;

- Coloração parda até vermelha indica a presença de triterpenoides.

4.2.7.4 Taninos

Realizou-se o teste com gelatina 2 %: Foram solubilizados 1 mL do composto, para todas as amostras A, B e C, em água destilada. Transferiu-se 1 mL para tubos de ensaios devidamente identificados. Em seguida, adicionou-se 3 gotas de solução de gelatina a 2%. Agitou-se suavemente e observou-se o resultado:

- Considerado positivo caso haja turvação ou precipitação.

4.2.7.5 Saponinas

Realizou-se o teste do Índice de espuma: Foram solubilizados 1 mL do composto, para todas as amostras A, B e C, em água destilada. Em cada tubo de ensaio houve agitação enérgica por 60 segundos.

- O teste foi considerado positivo quando houve a formação de espuma persistente por mais de 15 minutos;

4.2.7.6 Compostos fenólicos

Realizou-se o teste com Cloreto férrico (FeCl_3): Foram solubilizados 1 mL do composto, para todas as amostras A, B e C, em água destilada. Transferiu-se 1 mL para tubos de ensaios devidamente identificados. Em seguida, adicionou-se pela parede dos tubos 2 gotas da solução de FeCl_3 2%. Agitou-se suavemente. Esse método se baseia na reação de complexação dos compostos fenólicos presentes na amostra.

- Coloração azul indicou a presença de grupos fenóis hidrolisáveis ou gálicos;
- Coloração verde indicou a presença de grupos fenóis condensados ou catéquicos.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 ASPECTOS LEGAIS

O produto analisado apresenta em sua embalagem a descrição “Medicamento fitoterápico”, o qual subentende que seu registro está relacionado com ANVISA, porém, analisando sua embalagem encontra-se a informação que ele está vinculado ao MAPA (Ministério de Agricultura, Pecuária e Abastecimento), sob número de registro 091241013-6 (MAPA-ES). Após realizada a pesquisa do registro verificou-se a inexistência do mesmo tanto no MAPA, quanto na ANVISA. Logo, trata-se de um produto não registrado em órgão de controle sanitário.

De acordo com Lei n.º 6.437, de 20 de agosto de 1977, extrair, produzir, fabricar, transformar, preparar, manipular, purificar, fracionar, embalar ou reembalar, importar, exportar, armazenar, expedir, transportar, comprar, vender, ceder ou usar alimentos, produtos alimentícios, medicamentos, embalagens, saneantes, utensílios e aparelhos que interessem à saúde pública ou individual, sem registro, licença ou autorizações do órgão sanitário competente ou contrariando o disposto na legislação sanitária pertinente, configura as infrações à legislação sanitária federal, sujeitas ao processo e às penalidades previstas na lei.

De acordo com a GGFIS-ANVISA (Gerência – Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária), o consumo de produtos sem registro sanitário configura risco de exposição a compostos desconhecidos, podendo conter substâncias tóxicas, não apresentar a atividade esperada, portanto não oferece garantias de segurança para os efeitos que possam causar, por falta de avaliação e conhecimento sobre sua composição, condições de fabricação e armazenamento, entre outras informações que qualificam o produto. Tais produtos são caracterizados como produtos irregulares, não oferecem as garantias de eficácia, segurança e qualidade que são exigidas para produtos sob vigilância sanitária. Sem esses requisitos mínimos, os produtos irregulares representam um alto risco de dano e ameaça à saúde das pessoas.

O CNPJ informado na embalagem do produto não foi encontrado na pesquisa realizada no site da Receita Federal. De acordo com a GGFIS-ANVISA, são consideradas irregulares ou clandestinas empresas que não possuem a licença sanitária, concedida pela vigilância local, ou a autorização de funcionamento expedida pela ANVISA para que exerçam as atividades sob regime de vigilância sanitária, pois não passaram por verificação de suas instalações e condições de trabalho pelas autoridades sanitárias. Portanto, os produtos fabricados, armazenados, distribuídos ou comercializados em condições precárias e por

estabelecimentos sem os requisitos técnicos exigidos representam riscos para a saúde da população.

Levando em consideração o significado do que é considerado medicamento fitoterápico pela legislação vigente, é possível afirmar que o produto não pode ser considerado um medicamento fitoterápico, pois em sua formulação existe a presença da própolis, que de acordo com a Câmara Técnica de Medicamentos Fitoterápicos – CATEF, a própolis é classificada como um opoterápico, ou seja, um composto de origem vegetal, mas que sofre adição de secreções animal.

Pesquisa realizada em Brasília por Moura et al. (2014), mostra que de 100 medicamentos fitoterápicos analisados, 78 possuíam registro válido, 18 registros vencidos, 3 registros inativos e em apenas 1 não foi possível encontrar o registro.

O produto em estudo se refere a uma associação de várias espécies vegetais, mas que tem como espécie principal *Annona muricata* (Graviola), e de acordo com a RDC nº 26/14 para que haja o registro de associações é necessário apresentar todos os dados de segurança e eficácia que relacione esta associação, podendo ainda as informações técnicas-científicas serem expostas separadas para as espécies vegetais de forma complementar aos dados de eficácia e segurança.

Moura et al., (2014) descreveu em seu estudo a prevalência de um maior número de fitoterápicos simples após analisar 100 rótulos de Medicamentos Fitoterápicos. Isto pode ser explicado pelo fato de que o registro dos Medicamentos Fitoterápicos composto é mais complexo, pois a ANVISA exige que se comprove a eficácia e a segurança da associação, sendo também cobrado a realização de ensaios pré-clínicos e clínicos, devendo ainda cumprir o controle de qualidade quantitativo e qualitativo das espécies em conjunto (BRASIL,2014).

O composto em estudo apesar de ser comercializado sem nenhuma restrição, sem a exigência de uma prescrição médica, não sendo utilizado para fim de diagnóstico ou para monitorização, não pode se enquadrar como um Produto Tradicional Fitoterápico, pois estes precisam ter sua segurança e eficácia comprovada por meio de uso seguro e efetivo para um período mínimo de 30 anos ou possuir registro simplificado, não sendo possível demonstrar a comprovação por meio de nenhum dos dois métodos. Para os Produtos Tradicionais Fitoterápicos é proibido que haja em suas embalagens qualquer termo medicamento ou algum outro que tenha sinonímia com esse, e no produto em estudo encontra-se a expressão “Medicamento Fitoterápico” (BRASIL, 2014).

Na propaganda que acompanha o produto à base de graviola, disponível em *website*, entre suas indicações ele pode ser utilizado para Diabetes tipo I e II, o que contradiz a

informação encontrada nas suas embalagens, que chama atenção com a frase: “Atenção diabéticos: CONTÉM AÇÚCAR”.

Levando em consideração a RDC nº 71/09, que estabelece regras para a rotulagem de medicamentos, os seus rótulos devem conter informações que permitam identificá-lo, armazená-lo e rastreá-lo adequadamente, além de informar sobre riscos sanitários para algumas populações especiais e dispor que outras informações para o uso seguro do medicamento estarão dispostas na sua bula.

Seguindo a legislação vigente que exige os requisitos obrigatórios e mínimos para a rotulagem de medicamentos, é possível observar no quadro 4 todas as informações que estão presentes e ausentes na rotulagem das amostras.

Quadro 4: Itens de rotulagem de medicamentos fitoterápicos de acordo com a RDC nº 71/09.

Itens	Dados exigidos	Presente	Ausente
1	Nome comercial		
2	Nomenclatura Botânica (Gênero + epíteto específico)		
3	Concentração de cada princípio ativo		
4	Descrição do derivado Vegetal		
5	Indicação da relação real, em peso ou volume, do derivado vegetal com o marcador químico.		
6	Via de administração		
7	Quantidade total de peso líquido, volume ou unidades farmacotécnicas.		
8	Composição (qualitativa e quantitativa)		
9	Forma farmacêutica		
10	Conteúdo		
11	Frase: "Medicamento Fitoterápico"		
12	Restrição de uso por faixa etária (USO ADULTO E/OU PEDIÁTRICO)		
13	Nome e endereço da empresa titular do registro no Brasil		
14	CNPJ da empresa titular do registro no Brasil		
15	Logomarca da Empresa		
16	Expressão "Indústria Brasileira"		
17	SAC da empresa titular do registro		
18	Responsável técnico, sigla do CRF e número de inscrição.		
19	Lote e datas de fabricação e validade		
20	Sigla "MS" e número de registro no Ministério da Saúde com 13 dígitos		
21	Tinta reativa		
22	Lacre ou selo de segurança		
23	Código de barras		
24	Nome comercial do medicamento em Braille		
25	Frase de advertência: "Informações ao paciente, indicações, contraindicações e precauções: vide bula".		
26	"Conservar o produto em temperatura ambiente e protegido da luz e umidade"		
27	Frase de advertência: "Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças"		
28	"Siga completamente o modo de usar. Não desaparecendo os sintomas, procure orientação médica".		

Fonte: RDC nº 71/09.

É possível observar no quadro 5 os itens de rotulagem que os produtos tradicionais fitoterápicos necessitam para serem registrados, além das informações contidas no quadro anterior, nota-se ainda o que está ausente e presente nas amostras em estudo.

Quadro 5: Itens de rotulagem de produtos tradicionais fitoterápicos de acordo com a RDC nº 71/09.

Itens	Dados exigidos	Presente	Ausente
1	FRASE: "Produto registrado com base no uso tradicional, não sendo recomendado seu uso por período prolongado."		
2	FRASE: "Se os sintomas persistirem, procure orientação de um profissional de saúde."		
3	Cuidados de conservação, faixa de temperatura e condições de armazenamento.		
4	PRODUTO TRADICIONAL FITOTERÁPICO		
5	Sigla MS + 13 dígitos do nº de registro		
6	FRASE: "PRODUTO NOTIFICADO NA ANVISA nos termos da RDC nº XX/XXXX."		
7	FRASE: "Informações ao paciente, posologia, modo de usar e efeitos indesejáveis: vide folheto informativo."		

Fonte: RDC nº 71/09.

O item 5 do quadro 5 deverá ser cumprido quando se tratar de produto tradicional fitoterápico registrado, e o item 6 deverá ocorrer quando se tratar de produto tradicional fitoterápico notificado.

Foi verificado que 17 dos 28 itens obrigatórios para embalagem de medicamentos fitoterápicos não constavam nas informações rotuladas no produto.

Os medicamentos fitoterápicos devem obrigatoriamente ser acompanhados de bula, seguindo as recomendações da RDC nº 47/09, porém as amostras analisadas nenhuma possuía bula em acompanhamento, embora as embalagens (primária e secundária) transmitam a indicação para sua utilização.

Estudo realizado na Paraíba mostra que de 99 produtos analisados (fitoterápicos, aqueles registrados como alimentos especiais e como alimentos isentos de registro), 33% não foi encontrado registro junto a ANVISA/MS, 9% porque saíram de linha, não se conseguindo identificar se eram ou não registrados, enquanto 9% mostravam registros irregulares (CARVALHO et al., 2009).

Em 2012, um estudo incluindo medicamentos fitoterápicos simples e compostos, avaliou 100 rótulos de embalagens secundárias de medicamentos fitoterápicos, sendo considerados na pesquisa aquelas espécies com maior número de derivados registrados como medicamentos fitoterápicos. Constatou-se que a maior inadequação está relacionada com o nome comercial do medicamento em Braille, ausente em 37 rótulos. O segundo item com

maior ausência foi a inserção da frase “MEDICAMENTO FITOTERÁPICO” e o terceiro item com maior inadequação foi a correspondência do derivado vegetal com o marcador químico (MOURA et al., 2014).

Pesquisa semelhante foi realizada por COPETTI e GRIEBELER (2005) na cidade de Santo Ângelo - RS, onde utilizaram como amostra 100 produtos fitoterápicos advindos de diversas empresas. Verificou-se que dos 100 rótulos analisados 46% não detêm registro junto ao Ministério da Saúde, sendo então considerados ilegais para ANVISA. Destes 46 %, 13 (30 %) produtos são produzidos por empresas avaliadas como clandestinas pela ANVISA e os outros 70% são industrializados em locais que mantêm registro no Ministério da Saúde, ou seja, existe uma comercialização e produção de produtos ilegais em empresas legais, sendo assim uma forma de burlar a fiscalização.

A validação científica de um medicamento fitoterápico é de essencial importância para o seu consumo pelo paciente, todos os testes de segurança e eficácia vão transmitir uma maior confiabilidade do produto, ocasionando os reais efeitos esperado pelo fitoterápico.

Diante de tanta oferta disponível no mercado para os consumidores, as indústrias acabam utilizando o marketing de forma irregular para chamar atenção do paciente, não se preocupando realmente com os problemas que a falta de informação pode gerar sob o consumidor. Assim seus rótulos estão preenchidos com informações irregulares, utilizando formas inadequadas, como por exemplo, não informando as contra indicações e efeitos adversos, possibilitando os consumidores acreditarem que por ser um produto natural não existe a possibilidade de causar um dano à saúde (NASCIMENTO, 2010; BRASIL, 2016).

É para evitar este tipo de conclusão que os rótulos são de suma importância para os medicamentos, devendo sempre estar acompanhados de todas as informações exigidas pelo órgão regulamentador, para que desta forma o paciente tenha a segurança de fazer uso do medicamento ideal para o sintoma correto.

5.2 CONTAGEM DE MICRORGANISMOS VIAVÉIS

Os resultados adquiridos a partir da contagem dos microrganismos oriundos das amostras A, B e C estão demonstrados na tabela 1 (p. 45). Todas as amostras apresentaram crescimento fúngico, sendo a amostra C a que apresentou menor contaminação, e a única que não houve proliferação de bactérias.

Tabela 1: Contagem de microrganismos viáveis.

Amostras	Fungos (UFC/mL)	Bactérias (UFC/mL)
A	$3,55 \times 10^2$	$3,33 \times 10^2$
B	$4,27 \times 10^2$	$3,35 \times 10^2$
C	$1,7 \times 10^1$	-

Fonte: Pesquisadora, 2016.

Os níveis de microrganismos aeróbicos mesófilos viáveis totais encontrados variaram de $3,33 \times 10^2$ a $3,35 \times 10^2$ para bactérias e de $1,7 \times 10^1$ a $4,27 \times 10^2$ UFC/ mL para fungos.

Percebeu-se então que todas as amostras do produto à base de graviola apresentaram populações de bactérias inferiores a 10^4 UFC/mL, sendo assim encontram-se dentro dos padrões exigidos pela Farmacopeia Brasileira (2010) para produtos para uso oral contendo matéria-prima de origem vegetal (inferior a 10^4 UFC/mL) para contagem de bactérias e para os fungos com valores inferiores a 10^2 UFC/mL.

Na associação da composição do produto analisado tem as espécies *Lamium álbum* e *Plantago major* que apresentam atividade antimicrobiana e baixo efeito antibiótico, respectivamente (NYUNT et al., 2007; CHIPEVA et al., 2013). Segundo Brantner et al., (1994) os polifenóis possuem atividade antimicrobiana, tendo os compostos fenólicos sobressaídos no produto à base de graviola, de acordo com a triagem fitoquímica realizada.

Estudo realizado por Souza et al., (2006) numa indústria de São Paulo, analisou a carga microbiana presente numa droga vegetal, onde foi constatado a presença de bactérias acima do limite permitido pela Farmacopeia Brasileira (inferior a 10^4 UFC/mL) e para contagem de fungos o resultado também encontrava-se fora dos limites, estando com valor acima do máximo permitido que é de 10^2 UFC/mL.

De acordo com Faria et al., (2012) que avaliaram 30 amostras de fitoterápicos comercializados em drogarias e farmácias do estado do Rio de Janeiro, 22 apresentaram contaminação por bactérias aeróbias totais, com valores que variavam entre 10^4 UFC/g ou mL a 10^9 UFC/g ou mL, enquanto para fungos e leveduras nove amostras encontravam-se acima dos limites preconizados, com contaminação variando entre 10^2 UFC/g ou mL a 10^3 UFC/g ou mL. Neste mesmo estudo houve a identificação bioquímica de bactérias aeróbias, fungos e leveduras, onde foram então detectadas 19 espécies diferentes de microrganismos, sendo duas para fungos e 17 eram bactérias.

A contaminação microbiana de um produto não estéril (especialidade e matéria-prima farmacêutica) pode conduzir não somente à sua deterioração, com as mudanças físicas e químicas associadas, mas também, ao risco de infecção para o usuário. Conseqüentemente, os

produtos farmacêuticos orais e tópicos, que não são estéreis, devem ser submetidos aos controles da contaminação microbiana. A garantia de qualidade e os controles de produção devem ser tais que os microrganismos capazes de proliferar e contaminar o produto, estejam dentro dos limites. Os limites microbianos devem ser adequados às várias categorias de produtos que reflitam o tipo de contaminação mais provável introduzida durante a fabricação, bem como a via de administração, o consumidor final (neonatos, crianças, idosos, debilitados) (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010) Ao avaliar os resultados dos testes microbiológicos, o número e os tipos de microrganismos presentes devem ser considerados no contexto do uso do produto proposto.

A presença de carga microbiana é admitida no controle de qualidade de produtos não estéreis, embora limitada, seja no aspecto qualitativo ou quantitativo, para que não haja um comprometimento na qualidade do produto final ou na segurança do consumidor. Elevadas cargas microbianas prejudica de forma direta a estabilidade do produto, devendo ser considerado que estes produtos podem ser consumidos por pessoas bastante debilitadas e às vezes até imunodeprimidas (BRASIL; PINTO, 2010).

Produtos não estéreis são aqueles nos quais se admite conceitualmente a presença de carga microbiana, embora limitada, tendo em vista as características de sua utilização. A atenção nos controle dos produtos não estéreis assegura que a carga microbiana presente no produto, seja no aspecto qualitativo ou quantitativo, não comprometa a sua qualidade, ou a segurança do paciente (PINTO, 2010).

5.3 PESQUISA DE PATÓGENOS ESPECÍFICOS

A Farmacopeia Brasileira (2010) recomenda que produtos de origem vegetal em preparações para uso oral não estéreis não devem conter presença de *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* spp. e *Pseudomonas aeruginosa*. O quadro abaixo mostra os resultados obtidos na pesquisa:

Quadro 6: Pesquisa de patógenos (bactérias).

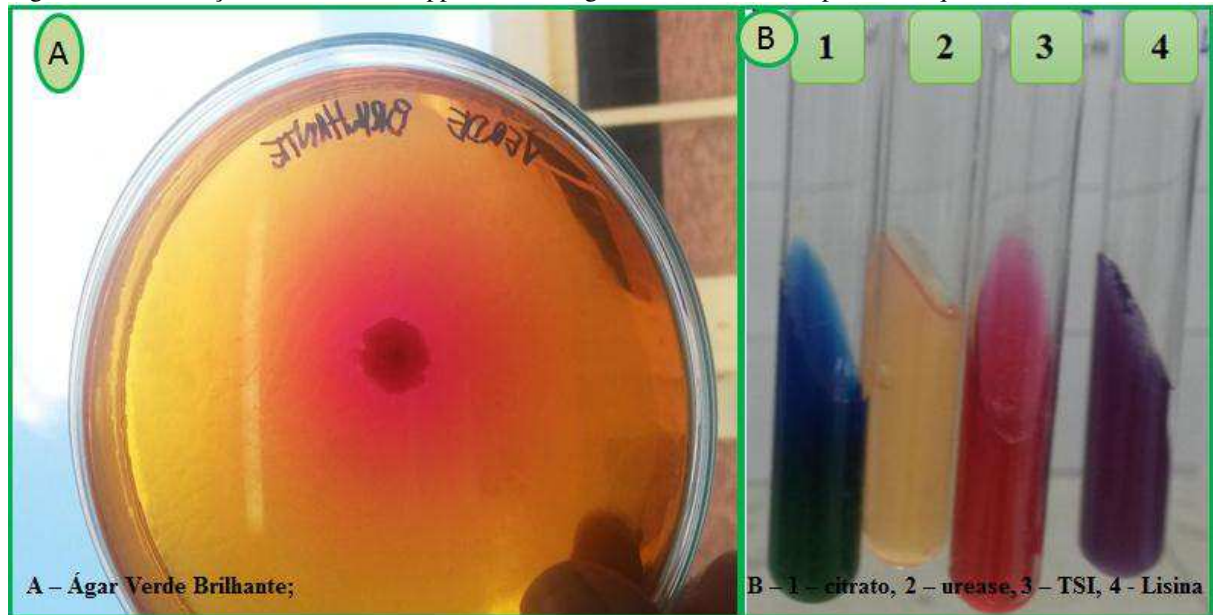
Amostra	<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Salmonella</i> spp.
B	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo

Fonte: Pesquisadora, 2016.

Foi utilizada apenas a amostra B para a pesquisa, pois esta foi a única que apresentou uma colônia para que pudesse ser realizado a pesquisa nos meios específicos. A identificação

de uma colônia sugestiva de *Salmonella* spp. na amostra B foi realizada no meio Ágar Verde Brilhante, como é possível observar na figura 4A, p. 46.

Figura 4: Identificação de *Salmonella* spp. em meio Ágar Verde Brilhante e provas bioquímicas.



Fonte: Pesquisadora, 2016.

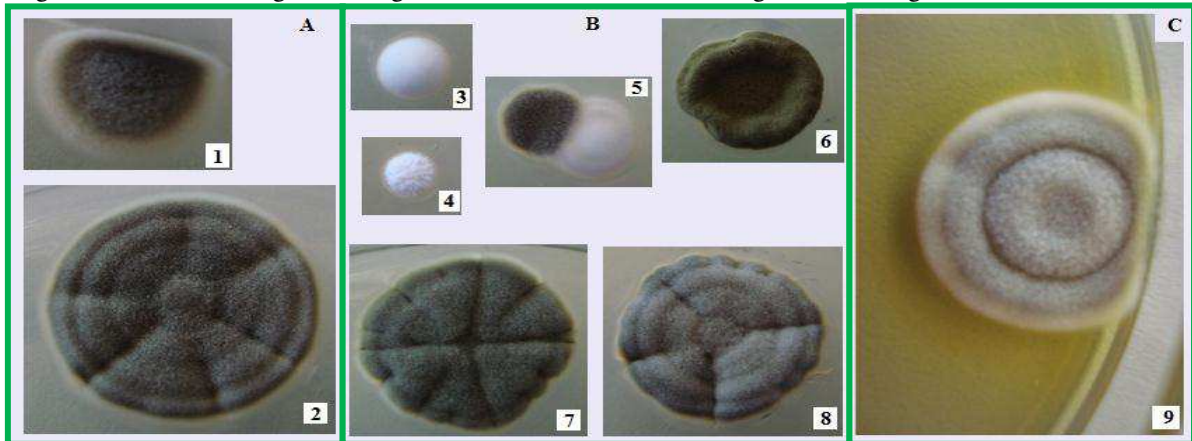
Contudo, após as provas bioquímicas (Citrato, lisina, urease e TSI) descartou-se a presença de *Salmonella* spp., já que os resultados obtidos das provas bioquímicas foram: positivos para lisina e citrato, negativo para TSI e urease (Figura 4B, p. 46).

5.4 CARACTERIZAÇÃO MICROSCÓPICA DOS FUNGOS

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (2010) não há uma especificidade de limites para a presença de fungos específicos, porém a contaminação fúngica pode causar algum dano ao consumidor. A partir do crescimento das colônias, que ocorreu nas 3 amostras do produto à base de graviola, foi então realizado a análise para possível identificação dos fungos, através de suas características morfológicas. Na figura 5 (p. 48) pode-se observar a macromorfologia dos fungos encontrados.

Na figura 5A (p. 47) é possível observar a presença de colônias com aspecto aveludadas, com uma cor acinzentada e uma borda branca. Na figura 5B (p. 47), temos colônias acinzentadas, brancas, um pouco esverdeadas e com aspecto aveludado, a imagem 5B representa uma colônia que possuía um enrijecimento maior que as outras. Na figura 5C (p. 47), possível ver uma colônia com aspecto aveludado, cor branca. Nenhuma das colônias apresentava produção de exsudato.

Figura 5: Macromorfologia dos fungos obtidos das amostras na contagem de microrganismos mesófilos.



Fonte: Pesquisadora, 2016.

Foram realizadas 12 placas de microcultivo, a partir da contagem de microrganismos, para em seguida haver análise microscópica, 40x, e serem identificado os seguintes fungos (Quadro 7):

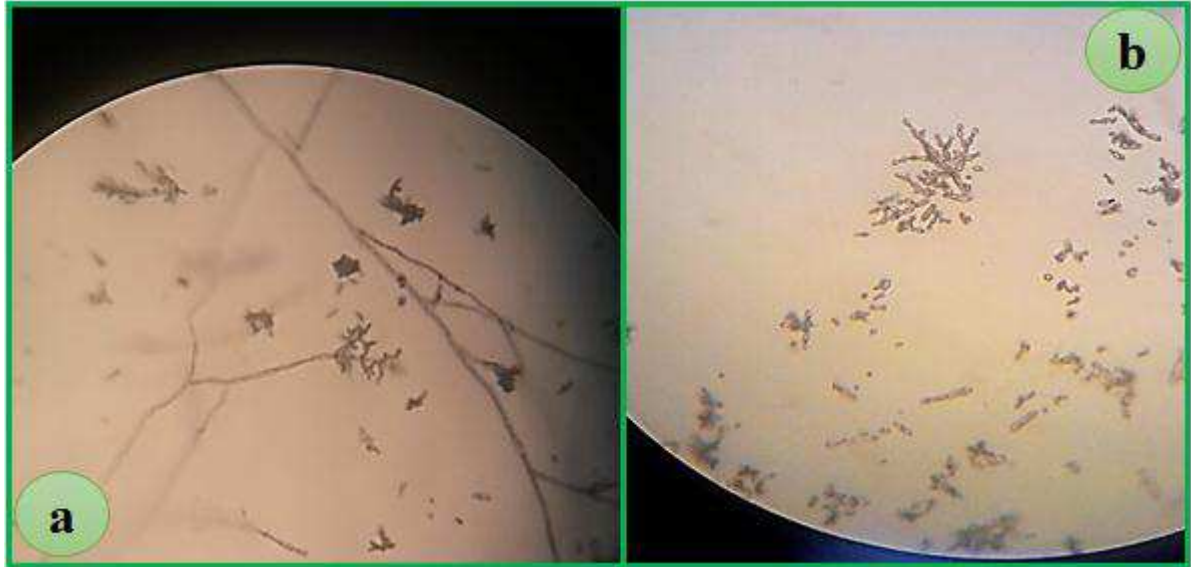
Quadro 7: Gênero/espécie de fungos identificados.

Amostras	Gênero/espécie	Nº de placas
A	Não identificado	1
	<i>Cladosporium</i> spp.	4
B	<i>Mycelia sterilia</i>	1
	<i>Fonsecaea pedrosoi</i>	1
	<i>Cladosporium</i> spp.	5

Fonte: Pesquisadora, 2016.

É possível notar que na amostra B foram identificados dois fungos diferentes e na C apenas *Cladosporium* spp.. A contaminação fúngica ocorreu em 75 % das amostras pelo gênero *Cladosporium* spp. e 8,3 % pela espécie *Fonsecaea pedrosoi*. A figura 6 (p. 48) apresenta a análise microscópica dos fungos identificados.

Figura 6: Micromorfologia dos fungos *Cladosporium* spp. (A) e *Fonsecaea pedrosoi* (B) obtidos nas amostras.



Fonte: Pesquisadora, 2016.

Na figura 6a notamos a micromorfologia do *Cladosporium* spp., que é um fungo filamentoso, apresenta hifas septadas e pretas, seus conidióforos são escuros e ramificados, variam de comprimento e, geralmente, produzem duas ou mais cadeias de conídios, os conídios são marrom, oval, e, geralmente, liso. Na figura 6b, é possível ver o fungo *Fonsecaea pedrosoi*, eles geralmente apresentam hifas septadas, ramificadas e marrom, seus conídios são escuros (LARONE, 2000; HOOG; GUARRO, 2002).

A cromoblastomicose constitui uma micose subcutânea de aspecto polimorfo, acometendo a pele, tecido celular subcutâneo e, menos frequentemente a mucosa (LACAZ, 1984). Para Lorena (2000), *Fonsecaea pedrosoi* é a causa mais comum de cromoblastomicose no mundo, que caracteriza-se por ser uma infecção subcutânea, crônica e apresenta um crescimento lento de lesões progressivas, podendo com o decorrer do tempo induzir a hiperplasia do tecido epidérmico (HOOG; GUARRO, 2002; BROOKS et al., 2009). No Brasil, *Fonsecaea pedrosoi* constitui o principal agente causador desta doença, acometendo na maioria das vezes homens que trabalham na zona rural (LOPES, 1973; LONDERO; RAMOS, 1976).

Para Lorena (2000), *Cladosporium* spp. são considerados não patogênicos e comumente avaliados um contaminante saprófito. Algumas das espécies mais comuns são frequentemente encontradas como contaminantes de solo e vegetações, muito raramente são oportunistas em seres humanos e podem ainda causar cromoblastomicose, (HOOG; GUARRO, 2002; BROOKS et al., 2009).

No controle de qualidade deve-se considerar a eficácia e a segurança do medicamento, caso esteja contaminado ele vai gerar um resultado negativo à saúde humana. Estudos

mostram que apesar de produtos contaminados não provocarem alterações muito alarmantes na saúde do consumidor, estes podem gerar infecções em pacientes imunológicos comprometidos, crianças e idosos (PINTO et al., 2010; SAHOO et al., 2010).

5.5 CONTROLE DE QUALIDADE FÍSICO – QUÍMICO

As amostras A, B e C do produto foram submetidas aos testes de controle de qualidade, sendo analisados os seguintes parâmetros: pH, densidade e viscosidade. É possível observar na tabela 2 os resultados obtidos.

Tabela 2: Parâmetros físico-químicos avaliados.

Amostras	pH	Densidade (mg/mL)	Viscosidades (Cp)
A	3,08	1,319	90
B	3,09	1,322	105
C	3,04	1,325	111

Fonte: Pesquisadora, 2016.

Os parâmetros físico-químicos avaliados não são relatados na literatura, quando se leva em consideração sua utilização em formulações com plantas medicinais, o que dificulta a realização de uma padronização e comparação com outros estudos realizados.

De acordo com Pombal et al., (2010), o pH é um dos parâmetros mais significativos no que envolve a estabilidade de um medicamento. Com a determinação do valor geral do pH o perfil de estabilidade pode ser utilizado para indicar o pH de máxima estabilidade do medicamento, o que vai favorecer a indicação para o período de vida útil ou a duração da terapia com o medicamento.

A estabilidade pode então ser definida como o período no qual o produto farmacêutico ou mesmo a matéria-prima isolada apresentam-se dentro de limites específicos e por período de estocagem e uso, características e condições iguais as que possuíam no momento da sua fabricação. Podem ainda apresentar uma potência reduzida a um valor não superior que 10% do seu efeito, apontando todos os efeitos que apresentam alteração, de forma bem identificada (TABORIANSKI et al., 2003; VEHABOVIC et al., 2003; STULZER; SILVA, 2006).

Temperatura, umidade, luz são fatores ambientais que vão influenciar na estabilidade, assim como as propriedades físico – químicas (pH, densidade, viscosidade), das substâncias ativas e dos excipientes, a forma farmacêutica de apresentação, composição, processo de fabricação e as propriedades de embalagens (BRASIL, 2005). Logo, é importante conhecer os parâmetros físico-químicos para estabelecer especificações de qualidade do produto.

5.6 PROSPECÇÃO FITOQUÍMICA

De acordo com as informações rotuladas, o composto em estudo é classificado como um polifitoterápico, pois possui mais de uma espécie ou preparação vegetal em sua constituição, são elas: *Annona muricata* (graviola), *Tabebuia impetiginosa* (ipê roxo), *Gossypium* spp. (algodão), *Endopleura uchi* (uxi amarelo), *Lamium álbum* (urtiga branca), *Plantago major* (tanshagem), juntamente com a própolis. Sendo *Annona muricata* a sua espécie mais representativa.

Com base na composição do produto foi realizada a triagem fitoquímica para as amostras A, B e C, para detecção de possíveis metabólitos secundários presentes. O quadro 8 mostra o resultado da prospecção:

Quadro 8: Prospecção fitoquímica do produto à base de graviola.

Metabólitos Secundários	A	B	C
Flavonoides	-	-	-
Alcaloides	+	+	+
Terpenos/Esteroides	-	-	-
Taninos	-	-	-
Compostos fenólicos simples	+++	+++	+++
Saponinas	+	+	+

Fonte: Pesquisadora, 2016.

É possível notar uma forte reação para a presença de compostos fenólicos simples, Apresentando menor intensidade para a presença de saponinas e alcaloides e resultado negativo para flavonoides, terpenos, esteroides e taninos (figura 7).

Figura 7: Triagem fitoquímica do produto à base de graviola.



Branco; 1 – Alcaloide; 2 – Taninos; 3 – Flavonoides; 4 – Terpeno/Esteroides; 5 – Compostos fenólicos; 6 – Saponinas.

Os compostos fenólicos são oriundos do metabolismo secundário das plantas, encontrando-se de forma abundante nos vegetais e são bastante diversificados, desde a sua forma mais simples (benzoquinonas) até mais complexos (taninos condensados), sua via metabólica se dá a partir da fenilalanina e tirosina (NACZK; SHAHIDI, 1995; SHAHIDI; NACZK, 2004). Os flavonoides e os ácidos fenólicos são as classes de compostos fenólicos que mais se destacam, sendo ainda considerados os antioxidantes fenólicos encontrados de forma mais abundante na natureza (KARAKAYA, 2004).

Patologias como câncer (STEINMETZ, 1996) e doenças coronarianas isquêmicas (DCI) (RENAUD, 1992) têm sido associadas, por meio de estudos epidemiológicos, com a presença de compostos fenólicos em alimentos e bebidas, o que os tornam uma fonte de prevenção nestas doenças. De acordo com Pimentel et al., (2005), sua atividade anticarcinogênica pode agir em cânceres de cólon, esôfago, pulmão, fígado, pele e mama, sendo resveratrol, quercetina, ácido caféico e flavonóis as classes de compostos fenólicos responsáveis por este efeito.

Annona muricata, vulgarmente conhecida como graviola, é uma espécie amplamente utilizada pela população, sendo empregada em diversas patologias humanas incluindo inflamação, reumatismo, diabetes, hipertensão, insônia, infecções parasitárias e câncer (BASKAR et al., 2007; GAVAMUKULYA et al., 2014). Além disso, testes fitoquímicos indicaram a presença de alcaloides, taninos, cumarinas, flavonoides, terpenoides, ácido esteárico, ácido mirístico, ácido elágico, fenóis, fitoesteróis e saponinas (WATT & BREYER-BRANDWIJK, 1962; TDRG, 2002; GAVAMUKULYA et al., 2014). Suas folhas, frutas, caules e raízes são bastante conhecidas devido a presença de um produto químico biologicamente ativo conhecido como acetogeninas. Estes compostos tem demonstrado uma forte indução na morte de células cancerígenas, mesmo aquelas consideradas mais resistentes para fármacos quimioterápicos (LUNA et al., 2006; MATSUSHIGE et al., 2012).

Em estudo realizado por Florence (2014), o tratamento crônico mostrou que a administração diária, durante 4 meses, do extrato aquoso de *Annona muricata* em ratos diabético resultou numa redução da perda de peso corporal, fluidos e água, onde em 1 semana os níveis de glicose no sangue estavam diminuídos.

Torres et al., (2012) relatou em estudo publicado recentemente que *A. muricata* apresentou efeitos contra a proliferação de células cancerígenas, havendo uma inibição no metabolismo e crescimento de células do câncer de pâncreas, tanto *in vitro* quanto *in vivo*.

Pesquisa realizada por Asare et al., (2015) em uma amostra de 30 ratos, durante 60 dias, administrou-se concentrações crescentes do extrato aquoso de *A. muricata*, apresentando efeitos antiproliferativos contra células BHP -1 (Benign prostatic Hyperplasia), houve ainda

uma redução no tamanho da próstata, não apresentando efeitos adversos sejam eles degenerativos, inflamatórios, e/ou atrófico nos tecidos testiculares.

No Brasil, as plantas medicinais da flora nativa são consumidas com pouca ou nenhuma comprovação de suas propriedades farmacológicas, propagadas por usuários ou comerciantes. Muitas vezes essas plantas são, inclusive, empregadas para fins medicinais diferentes daqueles utilizados pelos silvícolas (VEIGA-JR, PINTO, MACIEL, 2005). Os dados obtidos, neste estudo revelam o potencial terapêutico das plantas medicinais que compõem o produto analisado, no entanto, do ponto de vista do produto comercializado como fitoterápico, há que se considerar o cumprimento da legislação com relação aos critérios de eficácia e segurança, relacionados às indicações de uso, de acordo com caracterização fitoquímica real do produto acabado conforme as operações de produção. Pois não há comprovação para todas as indicações terapêuticas veiculadas na propaganda comercial.

6. CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos é possível concluir que:

- O produto analisado não apresenta registro na ANVISA, não se classificando como Medicamento Fitoterápico ou Produto Tradicional Fitoterápico, além de na sua composição possuir substâncias que não são classificadas como de origem vegetal.
- O composto em estudo apresentou várias inadequações com relação às informações exigidas pela ANVISA na embalagem, sendo necessária adequação a norma vigente.
- Os compostos fenólicos foram os metabólitos secundários mais abundantes encontrados, seguidos das saponinas e alcaloides.
- Os microrganismos viáveis encontrados, fungos e bactérias, encontram-se dentro dos limites permitidos pela Farmacopeia Brasileira, não tendo sido identificado microrganismos patógenos.
- Com a realização da análise microscópica foi possível identificar a presença de fungos do gênero *Cladosporium* spp. e da espécie *Fonsecae pedrosoi*.

Desta forma, é preciso que a fiscalização aconteça de forma mais eficiente no que se refere aos produtos terapêuticos comercializados, para que os consumidores possam ter acesso às informações reais e a produtos de qualidade que não causem danos à sua saúde.

REFERÊNCIAS

ALIPIEVA, K. I.; TASKOVA, R.M.; JENSEN, S.R.; HANDJIEVA, N.V. Iridoid glucosides from *Lamium album* and *Lamium maculatum* (*Lamiaceae*). **Biochemical Systematics Ecology**, v. 34, p. 88-91, 2006.

ALTMANN, K.H. Microtubule-stabilizing agents: a growing class of important anticancer drugs. **Current Opinion Chemical Biological**, v. 5, n. 4: p.424-31, 2001.

AMARAL, F.M.M.; RIBEIRO, M.N.S.; BARBOSA-FILHO, J.M.; REIS, A.S.; NASCIMENTO, F. R.F.; MACEDO, R. O. Plants and chemical constituents with giardicidal activity. **Revista Brasileira Farmacognosia**, v. 16, p. 696-720, 2006.

ANDRZEJEWSKA-GOLEC, E.; SWIATEK, L. Chemotaxonomic studies on the genus *Plantago*. I. Analysis of the iridoid fraction. **Herba Polonica**, v. 30, p. 9-16, 1984.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consolidado de Normas da COFID. Versão II. Brasília, maio de 2010.

ASARE, G. A. et al. Antiproliferative activity of aqueous leaf extract of *Annona muricata* L. on the prostate, BPH-1 cells, and some target genes. **Integrative cancer therapies**, v. 14, n. 1, p. 65-74, 2015.

ASOLINI, F. C. et al. Atividade antioxidante e antibacteriana dos compostos fenólicos dos extratos de plantas usadas como chás. **Brazilian journal of food technology**, v. 9, n. 3, p. 209-215, 2006.

ATTA, A.H.; EL-SOUD, K.A. The antinociceptive effect of some Egyptian medicinal plant extracts. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 95, p. 235-238, 2004.

BACCHI, E.M. Controle de qualidade de fitoterápicos. In: STASI, L.C. Plantas medicinais: [arte e ciência um guia de estudo interdisciplinar]. **São Paulo: Editora da Universidade Estadual Paulista**, Cap. 12, p.169-86, 1996.

BASKAR, R. et al. *In vitro* antioxidant studies in leaves of *Annona* species. **Indian Journal of Experimental Biology**, v. 45, p. 480-485, 2007.

BERGEY, S. Manual of systematic bacteriology. **Baltimore: Williams & Wikins**, ed. 9, p. 408, 1984.

BIAVATTI, M.; MARENSI, V.; LEITE, S. N.; REIS, A. Ethnopharmacognostic survey on botanical compendia for potential cosmeceutic species from Atlantic Forest. **Revista Brasileira Farmacognosia**, v. 17, p. 640-653, 2007.

BORRELLI, F.; MAFFI, P.; PINTO, L.; IANARO, A.; RUSSO, A.; CAPASSO, F.; IALENTI, A. Phytochemical compounds involved in the anti-inflammatory effect of própolis extract. **Fitoterapia**, v. 73, p. S53-S63, 2002.

BOTSARIS, A. S.; MACHADO, P. V. Introdução a fitoterapia. **Memento Terapêuticos Fitoterápicos**, v.1, p. 8-11, 1999.

BRANTNER, A.; GREIN, E. Antibacterial activity of plant extracts used externally in traditional medicine. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 44, p. 35-40, 1994.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria n° 22 de 30 de outubro de 1967. Estabelece normas para o emprego de preparações fitoterápicas. 30 de outubro de 1967.

BRASIL. Ministério da Saúde. Lei n° 9782 de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília, 27 de janeiro de 1999.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada n° 333, de 19 de novembro de 2003. **Diário Oficial da União**. 21 de novembro de 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução RDC n° 47 de 08 de setembro de 2009*. Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. D.O.U., Brasília, 4 de agosto de 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução RDC n° 71 de 22 de dezembro de 2009*. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. D.O.U., Brasília, 16 dezembro 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira, 2.ed, Brasília: Anvisa, 224 pag., 2012.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira, v. 1, 5 ed, Brasília, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução RDC 26 de 13 maio de 2014*. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. D.O.U., Brasília, 8 de maio de 2014.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. O controle necessário para as propagandas na construção da cidadania. Disponível em:

http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2005/261205_1_texto_de_esclarecimento.pdf .

Acessado em: 12 julho 2016.

BROOKS, et al. Jawetz, Melnick, Adelberg: Microbiologia Médica. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil Ltda, ed. 24, 2009.

CALIXTO, J.B.; BRAZ J. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). **Medical Biological Research**, v. 33, v. 2, p.179-89, 2000.

Câmara Técnica de Medicamentos Fitoterápicos – CATEF. Nota Técnica sobre o Registro de Produtos Contendo Própolis. Disponível em:

<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/catef/propolis.htm>. Acessado em: 01 junho 2016.

CARVALHO, A.C.B et al. Avaliação da adequação da publicidade de produtos naturais anunciada na Paraíba. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 26, n. 1, p. 55-62, 2009.

CASTALDO, S.; CAPASSO, F. Propolis, an old remedy used in modern medicine. **Fitoterapia**, v. 73, p. S1-S6, 2002.

CAVÉ, A.; FIGADÈRE, B.; LAURENS, A.; CORTES, D. Acetogenins from Annonaceae. **Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe**, v. 70, p. 281–288, 1997.

CHIANG, L.C.; CHIANG, W.; CHANG, M.Y.; LIN, C.C. In vitro cytotoxic, antiviral and immunomodulatory effects of *Plantago major* and *Plantago asiatica*. **American Journal of Chinese medicine**, v. 31, p. 225–234, 2003.

CHIPEVA, V. A. et al. Antimicrobial activity of extracts from in vivo and in vitro propagated *Lamium album* L. plants. **African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines**, v. 10, n. 6, p. 559-562, 2013.

CIRASINO, L.; PISATI, A.; FASANI, F. Contact dermatitis from propolis. **Contact Dermatitis**, v.16, n.2, p.110-111, 1987.

CLAUS, R.; KINSCHERF, R.; GEHRKE, C.; BONATERRA, G.; BASNET, P.; METZ, J.; DEIGNER, H.P. Antiapoptotic effects of propolis extract and propol on human macrophages exposed to minimally modified low density lipoprotein. **Arzneimittel - Forsch**, v. 50, p. 373-379, 2000.

COMPOSTO de Graviola, Planeta Natural. Disponível em:

<http://planetanaturalcatalogo.blogspot.com.br/2011/08/composto-de-graviola-200ml.html>.

Acesso em: 01 junho 2016.

COPETTI, F. B; GRIEBELER, S. A. Análise da adequação da rotulagem de medicamentos fitoterápicos. **Experimental Biology and Medicine (Maywood)**, v. 227, n. 8, p. 658-664, 2002.

CORRÊA, M.P. Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas. Rio de Janeiro: Imprensa nacional; 1984.

D'AQUINO, M.; MARQUES, L.C. Implantação do programa de fitoterapia “Verde Vida” na secretaria de saúde de Maringá (2000-2003). **Revista Brasileira Farmacognosia**, v. 13, Supl. 1, p. 58-62, 2003.

DIMOV, V.; ANOVSKA, N.; BANKOVA, V.; POPOV, S. Immunomodulatory action on propolis: Profilactic activity against gram-negative infections and adjuvant effect of the wather-soluble derivative. **Vaccine**, v.10, p. 817-823, 1992.

DI STASI, L.C.; HIRUMA-LIMA, C.A. Plantas Medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica, 2 ed; **Editora UNESP: São Paulo**, Brazil, p. 87–112, 2002.

FARIAS, M.R. Avaliação da qualidade de matérias primas vegetais. In: SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G. et al. (orgs.). Farmacognosia da planta ao medicamento. **Santa Catarina: Editora da UFSC**, p.199- 222, 2001.

FARIA, S.M.; NÓBREGA, H.N.; FERREIRA, J. A.. B; MARIN, V. A. Avaliação da contaminação microbiana em fitoterápicos. **Revista Institucional Adolfo Lutz**, v. 71, n. 3, p. 549-56, 2012.

FLORENCE, N. T. et al. Antidiabetic and antioxidant effects of *Annona muricata* (Annonaceae), aqueous extract on streptozotocin-induced diabetic rats. **Journal of ethnopharmacology**, v. 151, n. 2, p. 784-790, 2014.

FUNKE, I.; MELZIG, M.F. Traditionally used plants in diabetes therapy - phytotherapeutics as inhibitors of α -amylase activity. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, p. 1-5, 2006.

GAVAMUKULYA, Y et al. Phytochemical screening, anti-oxidant activity and *in vitro* anticancer potential of ethanolic and water leaves extracts of *Annona muricata* (Graviola). **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 7, p. S355–S363, 2014.

GUERRA, C. C.; LÓPEZ, T. A.; LÓPEZ, Z. P.; GÁLVEZ, R. R.; FERRADÁ, C. A. R.; LANDRIAN, C. C.; LUZ, L. A.; ARIAS, M. R. Desinfección química de plantas medicinales II. (*Plantago lanceolata* L.). **Revista cubana de plantas medicinales**, v. 7, n. 3, p. 131-134, 2002.

HOLETZ, F.B.; PESSINI, G.I.; SANCHES, N.R.; CORTEZ, D.A.; NAKAMURA, C.V.; FILHO, B.P. Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**. V. 97, p. 1027– 1031, 2002.

HOOG, G. S.; GUARRO, J. Atlas of clinical fungi. The Netherlands: Centraalbureau voor Schimmel culture. Spain: Universitat Rovira i Virgili, 2002.

JONSSON, S. Blomsterbroken. Markens Urter, Lyng og Traer. **Teknologisk Forlag**. Oslo, 1983.

KARAKAYA, S. Bioavailability of Phenolic Compounds. **Critical Rev. Food Science And Nutrition** v. 44, n. 6, p. 453-64, 2004.

KAWASHTY, S.A.; GAMAL-EL-DIN, E.; ABDALLA, M.F.; SALEH, N.A.M. Flavonoids of *Plantago* species in Egypt. **Biochemical Systematic and Ecology**, v. 22, p. 729–733, 1994.

KHAYYAL, M.T.; EL-GHAZALY, M.A.; EL-KHATIB, A.S. Mechanisms involved in the antiinflammatory effect of propolis extract. **Drugs under experimental and clinical research**, v. 19, p. 197-203, 1993.

KOO, H.; GOMES, B.P.; ROSALEN, P.L.; AMBROSANO, G.M.; PARK, Y.K.; CURY, J.A. In vitro antimicrobial activity of propolis and *Arnica montana* against oral pathogens. **Archives Oral Biology**, v. 45, p.141-148, 2000.

KOSSOUOH, C.; MOUDACHIROU, M.; ADJAKIDJE, V.; CHALCHAT, J.C.; FIGUÉRÉDO, G. Essential oil chemical composition of *Annona muricata* L. leaves from Benin. **Journal of Essential Oil Research**, v. 19, p.307–309, 2007.

KOYAMA, J.; MORITA, I.; TAGAHARA, K; HIRAI, K. J. Cyclopentene dialdehydes from *Tabebuia impetiginosa*. **Phytochemistry**, v. 53, p. 869-872, 2000.

LACAZ, C.S.; PORTO, E.; MARTINS, J.E.C. Micologia médica. Fundos, actinomicetos e algas de interesse médico. Editora Sarvier, São Paulo, 1984.

LARONE, D.H. Medically Important Fungi. Washington: DC, 3 ed, 2000.

LEBOEUF, M.; LEGUEUT, C.; CAVÉ, A.; DESCONCLOIS, J.F.; FORGACS, P.; JACQUEMIN, H. Alkaloids of Annonaceae. XXIX. Alkaloids of *Annona muricata*. **Planta Medicinal**, v. 42, p. 37–44, 1981.

LEBOEUF, M.; CAVÉ, A.; BHAUMIK, P.K.; MUKHERJEE, B.; MUKHERJEE, R. The phytochemistry of the annonaceae. **Phytochemistry**, v. 21, p. 2783–2813, 1982.

Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977. Coordenação de estudos legislativos – CEDI. Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências. Brasília, 1977.

LIU, N. et al. Functional proteomic analysis reveals that the ethanol extract of *Annona muricata* L. induces liver cancer cell apoptosis through endoplasmic reticulum stress pathway. **Journal of ethnopharmacology**, v. 189, p. 210-217, 2016.

LONDERO, A.T.; RAMOS, C.D. Chromomycosis: a clinical and mycologic study of thirty-five cases observed in the hinterland of Rio Grande do Sul, Brazil. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 25, p. 132-135, 1976.

LOPES, C.F. Tratamento e cura da cromomicose pela 5-fluorocitosina. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 48, p.165-171, 1973.

LORENZI, H.; MATOS, F.J.A. Plantas Medicinais No Brasil: Nativas e Exóticas, **Instituto Plantarum: Nova Odessa**, 2 ed, p. 62–63, 2008.

LUIZA, V. L.; CASTRO, C.G.S.O.; NUNES, J. M. Aquisição de medicamentos no setor público: o binômio qualidade – custo. **Caderno de Saúde Pública**, v. 15, n. 4, p. 769-776, 1999.

LUNA, J. S. Estudo dos constituintes químicos de *Endopleura uchi* (Huber) Cuatrec. (Humiriaceae). Maceió: Universidade Federal de Alagoas; 2000.

LUNA, J.S. et al. Acetogenins in *Annona muricata* L. (annonaceae) leaves are potent molluscicides. **Natural Product Research**, v. 20, p. 253–7, 2006.

MAGALHÃES, L.A.M.; LIMA, M.P.; MARINHO, H.A.; FERREIRA, A.G. Identificação de bergenina e carotenóides no fruto de *uchi* (*Endopleura uchi*, Humiriaceae). **Acta Amazonica**, v. 37, p. 447- 450, 2007.

MARX, F.; ANDRADE, E.A.; ZOGHBI, M.G.B.; MAIA, J.S. Studies of edible Amazonian plants. Part 5: chemical characterisation of Amazonian *Endopleura uchi* fruits. **European Food Research and Technology**, v. 214, p. 331-334, 2002.

MATSUSHIGE, A. et al. Annonamine, a new aporphine alkaloid from the leaves of *Annona muricata*. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 60, p. 257–259, 2012.

MELO, J.G.; SANTOS, A.G.; AMORIM, E.L.C.; NASCIMENTO, S.C.; ALBUQUERQUE, U. P. Medicinal plants used as antitumor agents in Brazil: An ethnobotanical approach. **Evidence - Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2011, 2011.

MIGUEL, M.D.; MIGUEL, O.G. **Desenvolvimento de fitoterápicos**. São Paulo: Editora: Robe, ed. 1, p. 116 , 1999.

MONTELLANO, O. B.; **Science**, v. 188, p. 215, 1975.

MONTI, M.; BERTI, E.; C ARMINATI, G.; CUSINI, M. Occupational and cosmetic dermatitis from propolis. **Contact Dermatitis**, v.9, n.2, p.163, 1983.

MOURA, M.D.; CARVALHO, A.C.B.; MOREIRA, A.L.; GUERRA, M.F.L.; OLIVEIRA, R.A.G.; DINIZ, M.F.F.M.; MONTEIRO, R.S.C. As plantas medicinais nas feiras de saúde da Paraíba. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.37, n. 2, p. 119, 2001.

MOURA, C. M.; CARVALHO, A.C.B.; FALCÃO, D. P. Rotulagem de medicamentos fitoterápicos industrializados: está adequada às diretrizes legais?. **Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia**, v. 2, n. 2, p. 60-66, 2014.

MUKUNGU, N. et al. Medicinal plants used for management of malaria among the Luhya community of Kakamega East sub-County, Kenya. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 194, p. 98 -107, 2016

NACZK, M.; SHAHIDI, F. Extraction and analysis of phenolics in food. **Journal of Chromatography A**, v. 1054, p. 95-111, 2004.

NAKAZAWA, T.A. Particularidades de formulações para fitoterápicos. **Revista Racine**, v. 9, n.53, p.38-41, 1999.

NASCIMENTO, V. T.; LACERDA, E. U.; MELO, J. G.; LIMA, C. S. A.; AMORIM, E. L. C.; ALBUQUERQUE, U. P. Controle de qualidade de produtos à base de plantas medicinais comercializados na cidade do Recife-PE: erva-doce (*Pimpinella anisum* L.), quebra-pedra (*Phyllanthus* spp.), espinheira santa (*Maytenus ilicifolia* Mart.) e camomila (*Matricaria recutita* L.). **Revista Brasileira Plantas Medicinai**s, v.7, n.3, p. 56-64, 2005.

NASCIMENTO, Á. C. Propaganda de medicamentos para grande público: parâmetros conceituais de uma prática produtora de risco. **Revista Ciência & saúde coletiva**, v. 15, n. 3, p. 3423-3431, 2010.

NEWMAN, D.J.; CRAGG, G.M. Natural products as sources of new drugs over the last 25 years. **Journal of Natural Products**, v. 70, n. 3, p. 461-477, 2007.

NGUTA, J. M. et al. Antimycobacterial and cytotoxic activity of selected medicinal plant extracts. **Journal of ethnopharmacology**, v. 182, p. 10-15, 2016.

NUNOMURA, R.C.S.; OLIVEIRA, V.G.; SILVA, S.L.; NUNOMURA, S.M. Characterization of bergenin in *Endopleura uchi* bark and its anti-inflammatory activity. **Journal of the brazilian chemical society**, v. 20, p. 1060-1064, 2009.

NYUNT, T.M.; LWIN, K.K.; AYE, T.T.; THAN, M.A.; CHIT, K.; KYAW, T.; HLAING, O.M.T.; WUN, M.; WIN, N.N. Antihypertensive effect of *Plantago major* Linn. whole plant (Ahkyawpaung-tahtaung) on mild to moderate hypertensive patients. **Myanmar Health Sciences Research Journal**, v. 19, p. 97–102, 2007.

OHARA, M.T.; SAITO, T. Contaminação Microbiana em Soluções para Uso Oral. **Revista Brasileira de Farmácia e Bioquímica**. v. 20, n. 1, p. 17 – 27. 1984.

OLIVEIRA, E.; LABRA, M. E.; BERMUDEZ, J. A produção pública de medicamentos no Brasil: uma visão geral. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 22, n.11, p. 2.379- 2.389, 2006.

OLIVEIRA, C. L. C. G. Desenvolvimento de métodos analíticos e estudo de estabilidade de linezolidina em comprimidos. Tese de Doutorado em Ciências Farmacêuticas. **Universidade Estadual Paulista**, 2009.

OGAVA, S.E.M.; PINTO, M.T.C.; KIKUCHI, T; MENEGUETI, V.A.F.; MARTINS, D.B.C.; COELHO, S.A.D.; MARQUES, M.J.N.J.; VIRMOND, J.C.S.; MONTESCHIO, P.; D'AQUINO, M.; MARQUES, L.C. Implantação do programa de fitoterapia “Verde Vida” na secretaria de saúde de Maringá (2000-2003). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 13, p. 58-62, 2003.

PAUL, J. et al. Anti cancer activity on Graviola, an exciting medicinal plant extract vs various cancer cell lines and a detailed computational study on its potent anti-cancerous leads. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v.13, p. 1666–1673, 2013.

PARK, B. S.; LEE, H. K.; LEE, S.E.; PIAO, X. L.; TAKEOKA, G.R.; WONG, R.Y.; AHN, Y. J.; KIM, J. H. Antibacterial activity of *Tabebuia impetiginosa* Martium ex DC (Taheebo) against *Helicobacter pylori*. **Journal Ethnopharmacol**, v. 105, p. 255-262, 2006.

PÉLISSLER, Y.; MARION, C.; KONE, D.; LAMATY, G.; MENUT, C.; BESSLERE, J.M. Volatile components of *Annona muricata* L. **Journal of Essential Oil Research**, v. 6, p. 411–414, 1994.

PEREIRA, M. C. et al. Inibição do desenvolvimento fúngico através d a utilização de óleos essenciais de condimentos. **Ciência e Agrotecnologia**, v. 30, n.4, p. 731-738, 2006.

PETROVICK, G.F.; PETROVICK, P.R.; TEIXEIRA, H.F. Estabelecimento de roteiro para adequação a critérios de qualidade da rotulagem de medicamentos industrializados. **Infarma**, v. 15, n.7-8, p. 73-80, 2003.

PETUKHOVA, N.M.; BURYAKINA, A.V.; AVENIROVA, E.L.; BURAKOVA, M.A.; DROZHZHINA, E.V. Studies of the biological activity of an oil extract of the snakeflower *Lamium album*. **Pharmaceutical Chemistry Journal**, v. 42, p. 354-356, 2008.

PIMENTEL, C.V.M.B.; FRANCKI, V.M.; GOLLÜCKE, A.P.B. Alimentos funcionais: introdução às principais substâncias bioativas em alimentos. **São Paulo: Varela; 2005.**

PINTO, T.J.A.; KANEKO, T.M.; OHARA, M.T. Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos correlatos e cosméticos. São Paulo (SP): Atheneu, 3. Ed., 2010.

POMBAL, R.; BARATA, P.; OLIVEIRA, R. Estabilidade dos medicamentos manipulados. **Revista da Faculdade de Ciências da Saúde**, n. 7, p. 330–341, 2010.

PINTO, A. C et al. Produtos naturais: atualidade, desafios e perspectivas. **Química Nova**, p. 45-61, 2002.

POLITI, F.A.Z. Estudos farmacognósticos e avaliação de atividades biológicas de extratos obtidos das cascas pulverizadas de *Endopleura uchi* (Huber) Cuatrec. (Humiriaceae). Araraquara: Universidade Estadual Paulista; 2009.

POLITI, F.A.S.; MELLO, J.C.P.; MIGLIATO, K.F.; NEPOMUCENO, A.L.A.; MOREIRA, R.R.D.; PIETRO, R.C.L.R. Antimicrobial, cytotoxic and antioxidant activities and

determination of the total tannin content of bark extracts *Endopleura uchi*. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 12, p. 2757-2768, 2012.

RENAUD, S.; LORGERIL, M. Wine, alcohol, platelets, and french paradox for coronary heart disease. **Lancet**, v. 339, p. 1523-1526, 1992.

RIBEIRO, L.M.P. Aspectos Etnobotânicos numa área rural – São João da Cristina, MG. **Dissertação de Mestrado**. Universidade Federal do Rio de Janeiro/ Museu Nacional, Rio de Janeiro, 1996.

RIDDEL, R. W. Permanent Stained Mycology Preparations Obtained by slide Culture, **Mycologia**, v. 42, p. 265 – 270, 1950.

RODRIGUES, V.E.G.; CARVALHO, D.A. Levantamento etnobotânico de plantas medicinais no domínio do cerrado na região do Alto Rio Grande – Minas Gerais. **Ciência e Agrotecnologia**, v.25, n.1, p.102-123, 2001.

RONSTED, N.; GOBEL, E.; FRANZYK, H.; JENSEN, S.R.; OLSEN, C.E. Chemotaxonomy of *Plantago*. Iridoid glucosides and caffeoyl phenylethanoid glycosides. **Phytochemistry**, v. 55, p. 337–348, 2000.

ROSA, C.; CÂMARA, S.G.; BÉRIA, J.U. Representações e intenção de uso da fitoterapia na atenção básica à saúde. **Ciências & Saúde Coletiva**, v. 16, n. 1, p. 311 - 318, 2011.

ROSSI, A.; LONGO, R.; RUSSO, A.; BORRELLI, F.; SAUTEBIN, L. The role of the phenethyl ester of caffeic acid (CAPE) in the inhibition of rat lung cyclooxygenase. **Fitoterapia**, v. 73, p. S30-S37, 2002.

RUPPRECHT, J.K.; HUI, Y.H.; MCLAUGHLIN, J.L. Annonaceous acetogenins: a review. **Journal of Natural Products**, v. 53, p. 237–278, 1990.

SAHOO, N; MANCHIKANTI, P. D. S. Herbal drugs: Standards and regulation. **Fitoterapia**, v. 81, p. 462-71, 2010.

SAMUELSEN, A.B. The traditional uses, chemical constituents and biological activities of *Plantago major* L. A review. **Journal of ethnopharmacology**, v. 71, n. 1, p. 1-21, 2000.

SANTOS, E. M. Florística Etnobotânica e Tipagem Fitoquímica de espécies medicinais de uso popular nos cerrados dos municípios de Caxias e Timon, Maranhão. Seminário de Iniciação Científica da UEMA, 2002.

SAÚDE-GUIMARÃES D.A; FARIA A.R. Substâncias da natureza com atividade anti-Trypanosoma cruzi. **Revista Brasileira Farmacognosia**, v. 17, p. 455-465, 2007.

SEGUNDO, O. G. Condições de armazenamento dos medicamentos da central de abastecimento farmacêutico e das unidades básicas de saúde do município de Jaguaratama. Especialização em Assistência Farmacêutica. **Escola de Saúde Pública do Ceará**. Fortaleza, 2008.

SHARAPIN, N. Fundamentos de tecnologia de produtos fitoterápicos. Publicação do convênio Andrés Bello e Programa Iberoamericano de Ciência e Tecnologia para desenvolvimento. Rio de Janeiro, 2000.

SHAHIDI, F.; NACZK, M. Food phenolics: sources, chemistry, effects and applications. **Lancaster: Technomic**; 1995.

SHARMA, P. K.; KHANNA, R.N.; ROHATGI, B.K.; THOMSON, R.H. Tecomaquinones III: A new quinone from *Tabebuia pentaphylla*. **Phytochemistry**, v. 27, p. 632-633, 1988.

SHEPELEVA, V.V.; NEZHINSKAYA, G.I. Immunoprotective activity of medicinal plants preparations infusion in immunodepression caused by cytostatics. **Rastitel'nye Resursy**, v. 44, p. 129-135, 2008.

SILVA, S.L.; OLIVEIRA, V.G.; YANO, T.; NUNOMURA, R.C.S. Antimicrobial activity of bergenin from *Endopleura uchi* (Huber) Cuatrec. **Acta Amazonica**, v. 39, p. 187-191, 2009.

SIMÕES, C.M.O.; MENTZ, L.A.; SCHENKEL, E.P.; IRGANG, B.B.; STEHMANN, J.R. Plantas da medicina popular no Rio Grande do Sul. **Rio Grande do Sul: UFRGS**, 4ª ed., p. 9, 1995.

SIMÕES, C. M. O. *et. al.* Farmacognosia: da planta ao medicamento. Porto Alegre: Ed. da UFSC, 6 ed., 2010.

SOUSA, M.P.; MATOS, M.E.O.; MATOS, F.J.A.; MACHADOS, M.I.L.; CRAVEIRO, A.A. Constituintes Químicos Ativos e Propriedades Biológicas de Plantas Medicinais Brasileiras; **Editores UFC: Fortaleza**, Brasil, 2 ed., p. 281-283, 2004.

SOUZA, T. P.; LIONZO, M. I. Z.; PETROVICK, P. R. Avaliação da redução da carga microbiana de droga vegetal através do processamento tecnológico: decocção e secagem por aspersão. **Revista brasileira de Farmacognosia**, v. 16, n. 1, p. 94-8, 2006.

STEINMETZ, K.A.; POTTER, J.D. Vegetables, fruit, and cancer prevention: a review. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 54, p. 1027-1039, 1996.

STULZER, H.K.; SILVA, M.A. Estudo de estabilidade de grânulos revestidos e comprimidos contendo Captopril. **Acta Farmacéutica Bonaerense**, v. 25, n. 4, p. 497-504, 2006.

TABORIANSKI, A.M. Validação de métodos para análise e estudos de estabilidade de anti-retrovirais em preparações farmacêuticas [Dissertação] São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo; 2003.

Technical Data Report on Graviola (TDRG) (*Annona muricata*). **Sage Press, Inc**, 2002.

TORRES, M.P. et al. Graviola: a novel promising natural-derived drug that inhibits tumorigenicity and metastasis of pancreatic cancer cells *in vitro* and *in vivo* through altering cell metabolism. **Cancer Letters – Journal**, v. 323, p.29–40, 2012.

UNANDER, D. W.; WEBSTER, G. L.; BLUMBERG, B. S. Usage and bioassays in *Phyllanthus* (Euphorbiaceae). IV. Clustering of antiviral uses and other effects. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 45, n. 1, p. 1-18, 1995.

VEIGA-JUNIOR, V.F.; PINTO, A.C. Planta medicinal: cura segura? **Química Nova**, v. 28, n.3, p. 519-528, 2005.

VEHABOVIC, M.; HADZOVIC, S.; STAMBOLIC, F.; HADZIC, A.; VRANJES, E.; HARACIC, E. Stability of ranitidine in injectable solutions. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 256, p.109–15, 2003.

VYNOGRAD, N.; VYNOGRAD, I.; SOSNOWSKI, Z. A comparative multi-centre study of the efficacy of propolis, acyclovir and placebo in the treatment of genital herpes (HSV). **Phytomedicine**, v. 7, p.1-6, 2000.

WATT, J. M.; BREYER-BRANDWIJK, M. J. The medicinal and poisonous plants of Southern and Eastern Africa. **E. & S. Livingstone**, 2 ed., p. 58-59, 1962.

WILSON, R.M.; DANISHEFSKY, S.J. Small molecule natural products in the discovery of therapeutic agents: the synthesis connection. **The Journal Organic Chemistry**, v. 71, n. 22, p. 8329-51, 2006.

YALÇIN F. N.; KAYA D. Ethnobotany, Pharmacology and Phytochemistry of the Genus *Lamium* (Lamiaceae). **FABAD. Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.31, p. 43-52, 2006.

YAREMENKO, K.V. Adaptogenes of the natural origin in prophylactic oncology. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, p.116–182, 1990.

YUNES, R. A.; CECHINEL, F. V. Breve análise histórica da química de plantas medicinais: Sua importância na atual concepção de fármaco segundo os paradigmas ocidental e oriental. In: YUNES, R. A; CALIXTO, J.B (org.). **Plantas medicinais sob à ótica da química medicinal moderna**. Chapecó, Brasil: Argos, p. 18-4, 2001.