



AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS À BASE DE *Passiflora spp*

Fernando Eduardo Pereira da Silva¹, Denner Alípio da Silva Lima¹, Laura Christina Freitas¹, Maria Emília da Silva Menezes², Francinalva Dantas de Medeiros², Júlia Beatriz Pereira de Souza²

¹ Bacharel em Farmácia, Unidade Acadêmica de Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité-PB, Brasil.

² Profª Unidade Acadêmica de Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, PB, Brasil.

Email para correspondência: juliabtriz@gmail.com

Resumo

Os fitoterápicos à base de *Passiflora ssp* constituem uma alternativa para contrapor o consumo excessivo de medicamentos ansiolíticos na sociedade contemporânea. Desse modo, o controle de qualidade destes produtos é essencial para a segurança e eficácia terapêutica. O presente trabalho, se propôs a verificar os parâmetros físico-químicos de qualidade de medicamentos fitoterápicos à base de *Passiflora spp*, bem como, avaliar o cumprimento da legislação específica quanto a rotulagem. Investigou-se cinco amostras, codificadas como S (S1, S2, S3) formulados apenas com extratos de *Passiflora incarnata* e A (amostras A1, A2), referentes aos medicamentos formulados em associação com outras espécies vegetais. As amostras foram avaliadas quanto a rotulagem, peso médio, dureza, tempo de desintegração, e presença de flavonoides. Os dados revelaram que as amostras se apresentaram regulares para os itens de rotulagem, duas amostras (A1 e A2) não apresentaram desintegração adequada. No peso médio e dureza, as amostras encontravam-se em conformidade com as especificações farmacopeicas. Quanto à presença de flavonoides, embora negativas ao teste de Shinoda, apresentaram reação de identificação positiva frente aos testes com FeCl₃ e NaOH. Conclui-se que duas das cinco amostras avaliadas (A1 e A2) apresentaram inadequações de qualidade físico-química.

Palavras-chave: Fitoterápicos, Controle de Qualidade, *Passiflora*.

Abstract

Passiflora ssp based phytotherapics are an alternative to counteract the excessive consumption of anxiolytic drugs in contemporary society. Therefore, quality these products control is essential for safety and therapeutic efficacy. The present work aimed to verify the physicochemical quality parameters of *Passiflora spp* based herbal medicines, as well as to evaluate compliance with specific labeling legislation. Five samples, encoded as S (S1, S2, S3) formulated with *Passiflora incarnata* and A extracts (samples A1, A2), were formulated with reference to medicinal products formulated in association with other plant species. Samples were evaluated for labeling, average weight, hardness, disintegration time, and presence of flavonoids. The obtained data revealed that the samples were regular for the labeling items, two samples (A1 and A2) did not show adequate disintegration. In the mean weight and hardness, the samples were in compliance with the pharmacopoeial specifications. Regarding the presence of flavonoids, although negative to the Shinoda test, they presented a positive identification

reaction against FeCl_3 and NaOH tests. It was concluded that two of the five samples (A1 and A2) presented inadequacies of physicochemical quality.

Keywords: Phytotherapics, Quality Control, *Passiflora*

1 Introdução

A utilização de plantas medicinais para a cura e o tratamento de doenças surge com as descobertas das propriedades curativas presentes em determinados vegetais. Essas descobertas dão origem aos fitoterápicos, os quais são medicamentos produzidos a partir de vegetais, ou de suas partes, com finalidade terapêutica. A utilização desses medicamentos é cada vez maior, devido ao fácil acesso, custo benefício e por se tratarem de produtos naturais (SILVA et al., 2017).

Os medicamentos fitoterápicos, obtidos através de insumos farmacêuticos ativos vegetais foram regulamentados no Brasil como medicamentos convencionais, apresentando critérios similares de qualidade, segurança e eficácia requeridos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para os demais medicamentos (LOPES, TIYO, ARANTES, 2018).

Como exemplo de planta com potencial atividade terapêutica, figuram as espécies do gênero *Passiflora*, portadoras de atividade sedativa, calmante, ou outras atividades sobre o sistema nervoso central (LOPES, TIYO, ARANTES, 2018).

Na medicina tradicional, preparações à base de extratos de folhas de diferentes espécies do gênero *Passiflora* são usadas como sedativos, ansiolíticos e anticonvulsivantes. A maior parte dos estudos relataram a presença de flavonoides e saponinas (GAZOLA et al., 2015).

O desenvolvimento e o controle de qualidade dos medicamentos fitoterápicos obedecem aos mesmos rigores dos medicamentos convencionais. A Resolução da Diretoria Colegiada nº 26, de 13 de maio de 2014, estabelece os requisitos mínimos para o registro de medicamentos fitoterápicos (MF) e o registro e a notificação de Produtos Tradicionais Fitoterápicos (PTF) (ARNILLAS, 2015).

No Brasil os fitoterápicos à base de *Passiflora spp.* estão entre os 10 medicamentos fitoterápicos mais utilizados pela população (ALENCAR, 2015).

Klein et al., (2014), confirmaram os efeitos sedativos de extratos aquosos obtidos do pericarpo e das folhas de *P. edulis* e *P. Alata* em camundongos utilizando radiotelemetria.

Passiflora incarnata L., é a principal espécie do gênero conhecida e estudada mundialmente devido seu efeito tranquilizante do sistema nervoso, diminuindo sintomas de ansiedade, estresse e distúrbios do sono. Efeitos relacionados ao alto teor de flavonoides presentes em toda a planta, principalmente na parte aérea (CAMPOS, 2015).

Segundo Leal et al., (2016), ambas as espécies apresentam estudos específicos comprovando suas propriedades ansiolíticas e sedativas.

Desta forma, o presente trabalho, se propôs a verificar os parâmetros físico-químicos de qualidade dos medicamentos fitoterápicos à base de *Passiflora* spp., bem como, avaliar a rotulagem, quanto ao cumprimento à legislação específica.

2 Metodologia

Foram analisadas 5 amostras de fitoterápicos adquiridas em farmácias comerciais no município Campina Grande, Paraíba. Sendo três amostras de formulações simples de *Passiflora incarnata*, codificadas, neste estudo como S1, S2 e S3, e duas em associação com outras plantas, codificadas como A1 e A2, conforme apresentado no quadro 1.

Além disso, houve a avaliação dos rótulos das amostras seguindo a RDC 26/2014. Assim, observou-se a presença ou não de nome comercial, nomenclatura botânica oficial, presença do nome “MEDICAMENTO FITOTERÁPICO” em caixa alta, informação sobre faixa etária a utilizar, nome do fabricante, endereço completo, CNPJ, Indústria Brasileira, Sigla e Número do MS, Número de SAC, Identificação do Responsável Técnico, Lote, Data de fabricação e validade, Composição, Selo Lacre, além de outras informações técnicas.

Quadro 1: Composição e Forma Farmacêutica das amostras analisadas

CÓDIGO	COMPOSIÇÃO	FORMA FARMACÊUTICA
S1	Extrato seco de <i>Passiflora incarnata</i>182,93 mg	Comprimidos Revestidos
S2	Extrato seco de <i>Passiflora alata</i>260 mg	Comprimidos Revestidos
S3	Extrato seco de <i>Passiflora incarnata</i>260 mg	Cápsulas
A1	Extrato seco de <i>Passiflora incarnata</i>100 mg Extrato seco de <i>Crataegus oxyacanta</i>30 mg	Comprimidos Revestidos

	Extrato seco de <i>Salix alba</i>100 mg	
A2	Extrato seco de <i>Passiflora incarnata</i>266,68 mg Extrato seco de <i>Crataegus oxyacanta</i>100 mg Extrato seco de <i>Salix alba</i>100 mg	Comprimidos Revestidos

Fonte: Dados da pesquisa, 2018

A análise de peso médio foi realizada segundo a Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010).

Neste trabalho foram analisadas as formas farmacêuticas sólidas cápsulas duras, comprimidos e drágeas. Para comprimidos não revestidos ou revestidos com filme, foram medidas as massas individuais de 20 comprimidos em balança analítica Marte (modelo AY220) e então foi determinado o peso médio.

Para cápsulas duras foram medidas as massas individuais de 20 cápsulas, em seguida, foi removido o conteúdo de cada uma, por meio da abertura da cápsula e realizou a limpeza destas com o auxílio de uma haste com ponta de algodão, retirando possíveis resíduos. Após este procedimento as massas individuais das cápsulas vazias foram medidas. Assim determinou-se o peso do conteúdo de cada uma pela diferença entre as massas da cápsula cheia e vazia. Com os valores obtidos, foi determinado o peso médio do conteúdo e os desvios individuais em relação ao peso médio.

No teste de dureza foram analisados, individualmente, 10 comprimidos retirando-se qualquer resíduo superficial antes de cada determinação. Aplicou-se por meio de um durômetro Nova Ética® (modelo 298 DGP), uma força necessária para esmagar cada um dos comprimidos, onde nenhuma unidade deveria apresentar dureza inferior a 30 N (BRASIL, 2010).

Na avaliação do tempo de desintegração, foram utilizados 6 comprimidos revestidos com filme, em que foram colocados, individualmente, em seis tubos da cesta junto a um disco e então foi acionado o aparelho desintegrador Nova Ética® (modelo 300-1). Como líquido de imersão, foi utilizada água e mantida a 37°C. Observou-se e observou-se o tempo total de desintegração, que deve ser inferior a 30 minutos. Para as cápsulas gelatinosas duras, o mecanismo aplicado foi semelhante, porém omitiu-se o uso dos discos. O tempo permitido para a desintegração das cápsulas é de 45 minutos ou conforme especificado na monografia do medicamento (BRASIL, 2010).

Para avaliar se o material analisado continha flavonoides, realizou-se identificação com base métodos descritos por Cardoso (2009). Para a preparação das amostras foram pesados quantidade suficiente do extrato em pó retirado das cápsulas e dos comprimidos triturados, massas essas corrigidas de acordo com as quantidades em gramas descritas na embalagem das amostras, colocadas em dois béqueres separados, a estes adicionaram-se 25 mL de etanol e em seguida em uma manta aquecedora, as amostras foram aquecidas a 60°C por 35 minutos. Após esfriar as soluções, o filtrado foi dividido em 4 tubos (I, II, III, IV), contendo em cada tubo 3 mL da solução hidroalcoólica obtida. No tubo A, encontrava-se o branco. Para a confirmação da presença de flavonoides foram utilizadas 3 diferentes reações, a Reação de Shinoda, Reação com Cloreto Férrico e Reação com Hidróxido de Sódio. Para a reação de Shinoda ao tubo II foram adicionados 2 fragmentos de magnésio metálico e 1 mL de ácido clorídrico concentrado. O resultado esperado para essa reação ocorre lentamente com o desenvolvimento de cor que varia do róseo ao avermelhado, quando positivo. Na reação com Cloreto Férrico foram colocadas gotas de solução de cloreto férrico a 4,5 % no tubo III. O resultado esperado para reação positiva é o aparecimento de cor que varia entre tons de verde, amarelo, castanho e violeta, de acordo com o tipo de composto de flavonóide. Na reação com Hidróxido de Sódio adicionou-se algumas gotas da solução de hidróxido de sódio a 5% no tubo IV. Neste caso, o resultado esperado é o aparecimento de cor amarela que varia de intensidade, fácil de observar nas paredes do tubo ao agitar.

3 Resultados e Discussão

O rótulo é o primeiro elemento informativo do medicamento a ser visualizado pelo usuário no momento da compra. Sua padronização é fundamental para a promoção do uso racional de medicamentos, sendo a ANVISA responsável pela regulação de medicamentos no Brasil (MOURA, CARVALHO, FALCÃO, 2014).

As embalagens analisadas apresentaram-se de acordo com a RDC 26/2014, pois continham os dados exigidos, aspecto muito importante, pois a garantia da qualidade dos medicamentos não está veiculada apenas ao controle da qualidade do produto, mas também na presença das

informações que assegurem o uso correto do medicamento. Rotulagens mal elaboradas ou com ausência de dados importantes, podem levar o paciente a se confundir e assim fazer uso incorreto do medicamento e prejudicar o seu tratamento.

Em relação ao Peso Médio, ambas as amostras de comprimidos (S1 e S2), e as cápsulas (S3) apresentaram-se dentro da faixa especificada pela Farmacopeia Brasileira (2010)

Na figura 1, pode-se observar que os resultados são aceitáveis visto que nenhum dos valores foram encontrados fora dos limites superior ou inferior, correspondente a $\pm 5\%$ e $\pm 10\%$ para comprimidos com peso médio superior da 300 mg e cápsulas duras com menos de 300 mg, não sendo toleradas mais que duas unidades fora do limite especificado, em relação ao peso médio do conteúdo. E nenhuma deve estar acima ou abaixo do dobro das percentagens indicadas. (BRASIL, 2010).

Na análise do peso médio dos comprimidos das amostras A, verificou-se que os mesmos estão de acordo com a literatura (BRASIL, 2010). Foram encontrados dois pontos fora do limite inferior na amostra A1 e nenhum ponto fora dos limites para comprimidos revestidos por filme com 300 mg ou mais, na amostra A2, cujo limite tolerado descrito é de 5% de variação.

Segundo Silva; Silva (2014), o teste para determinação de peso médio está inserido na temática de controle de qualidade e permite verificar se as unidades de um mesmo lote apresentam uniformidade, levando em consideração a homogeneidade na etapa de mistura dos pós.

Logo, a não conformidade deste parâmetro constitui critério de reprovação do produto uma vez que valores irregulares podem levar a danos à saúde, ocasionados pela administração de quantidades irregulares de ativos, colocando em dúvida a eficácia e segurança.

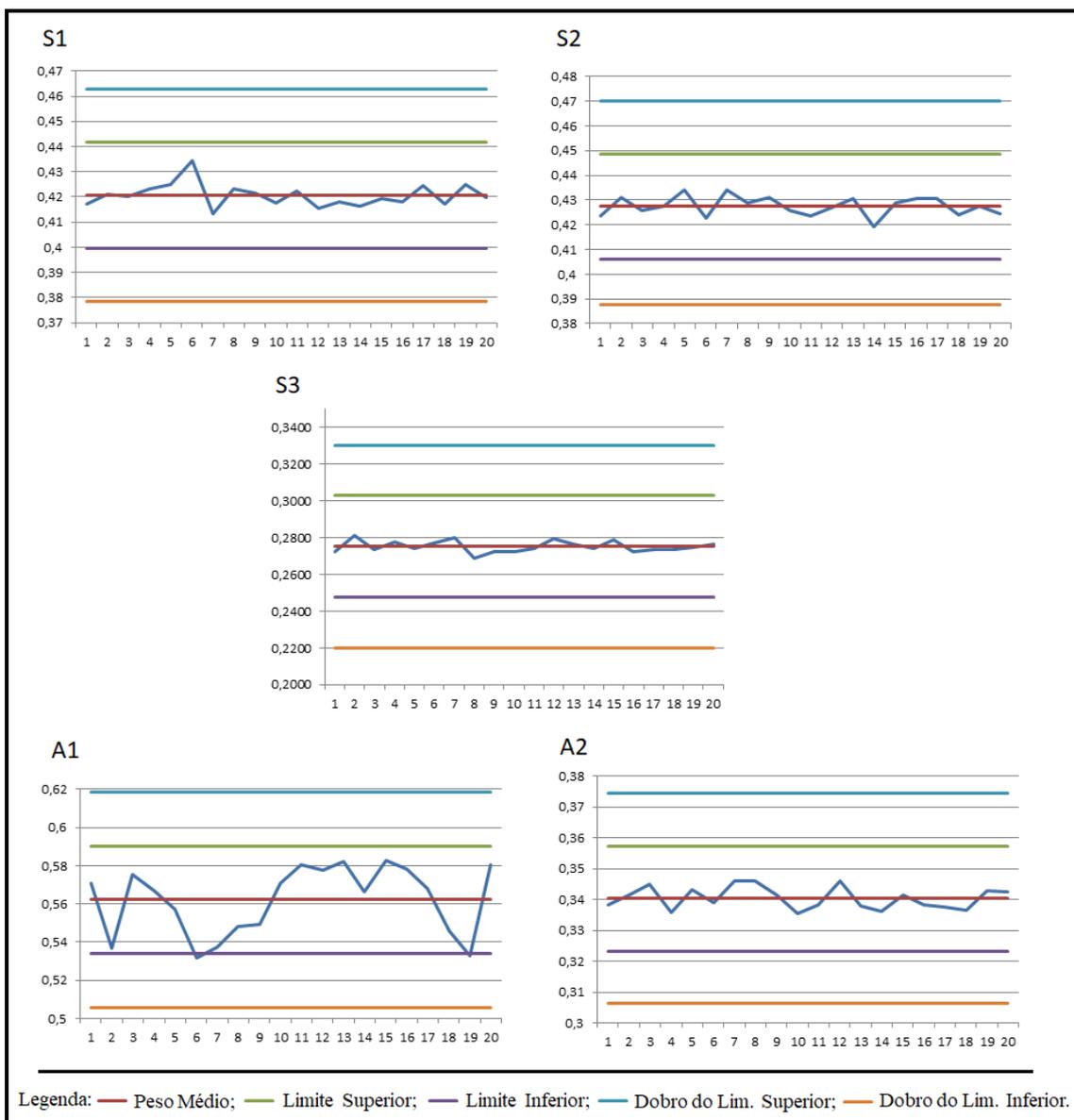


Figura 1: Gráficos representativos da variação de massa das amostras analisadas com relação ao peso médio

Fonte: Dados da pesquisa, 2018

A dureza dos comprimidos determina a sua resistência mecânica. Os comprimidos devem ser suficientemente duros para resistir a choques mecânicos nos processos de revestimento, embalagem e transporte; e devem ser frágeis o bastante para se desintegrarem e conseqüentemente ocorrer a dissolução do marcador/princípio ativo (MESSA, FARINELLI; MENEGATI 2014). Embora um elevado grau de dureza traga os benefícios citados acima, se esta for alta, poderá influenciar na desintegração e dissolução dos comprimidos, o que comprometerá a biodisponibilidade do fármaco.

Os resultados do teste de dureza foram satisfatórios, pois nenhuma das amostras de comprimidos analisadas apresentou valor inferior a 30 N conforme

parâmetro farmacopéico estabelecido (BRASIL, 2010). No entanto, observou-se altos valores de coeficiente de variação da dureza das amostras A1 (24,6%) e S1 (11,0%).

Resultados semelhantes foram encontrados por Do Nascimento et al., (2016) em um estudo comparativo de comprimidos de alprazolam, Ribeiro (2017) em comprimidos fitoterápicos a base de *Harpagophytum procumbens* DC e por Da Silva, Rufino, Nery (2018), quando avaliaram a dureza em comprimidos de diclofenaco de potássio.

Segundo Do Nascimento, et al., (2016), a alta variação pode indicar ocorrência de descalibração da força exercida pelas punções da máquina compressora. Bem como pode acarretar em diferentes velocidades de desintegração dos lotes produzidos, com consequentes variações da biodisponibilidade entre as unidades.

Apesar destes resultados, considera-se a aceitabilidade das amostras analisadas, uma vez que a literatura oficial não apresenta padrões máximos para o teste de dureza.

A avaliação do tempo de desintegração apresentou resultados satisfatórios, para as amostras de comprimidos S1 e S2, e a amostra de cápsulas S3. Contudo, as amostras A1 e A2 apresentaram-se fora dos padrões estabelecidos, conforme apresentados na tabela 1.

Tabela 1: Tempo de desintegração das amostras

FORMA FARMACÊUTICA	AMOSTRAS	TEMPO DESINTEGRAÇÃO (minutos)
Comprimidos	S1	15:29
Comprimidos	S2	17:37
Cápsulas	S3	25:18
Comprimidos	A1	40:47
Comprimidos	A2	45:38

Fonte: Dados da pesquisa, 2018

De acordo com a Farmacopeia Brasileira 5ª edição os limites são de 45 minutos para cápsulas e 30 minutos para comprimidos.

Resultados semelhantes foram encontrados em comprimidos fitoterápicos a base de *Harpagophytum procumbens* DC por Ribeiro (2017).

O revestimento pode ter contribuído para a reprovação das amostras A1 e A2 no teste de desintegração. Ademais, pode-se observar a presença de

corantes em todos os comprimidos revestidos, mesmo tratando-se de medicamentos fitoterápicos (figura 2).

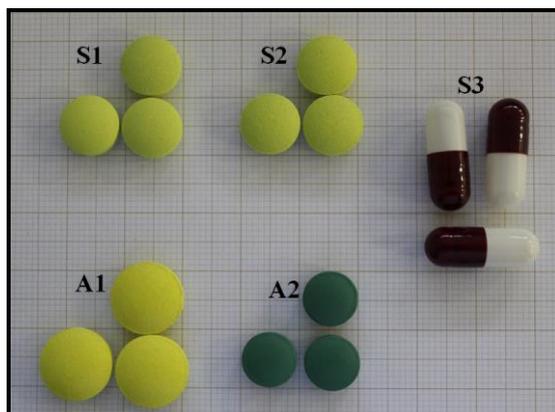


Figura 2 – Aspecto visual das amostras de comprimidos e cápsulas a base de *Passiflora* spp analisados

Fonte: Arquivos da Pesquisa, 2018

Para identificação de uma substância, podem ser utilizadas reações químicas, embora específicas, só servirão para estabelecer ou confirmar a identidade da mesma quando analisadas em conjunto com outros testes e especificações constantes na monografia (BRASIL, 2010).

No caso da reação de Shinoda não houve desenvolvimento de cor róseo ao avermelhado como era de se esperar em nenhuma das amostras (figura 2).

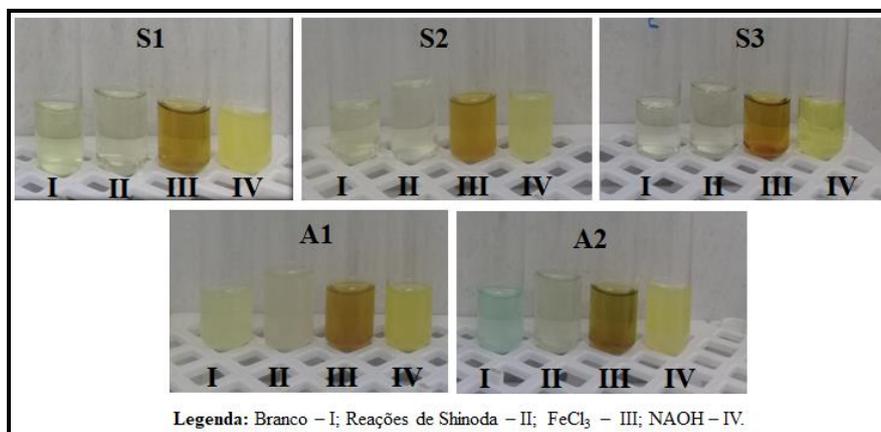


Figura 5 – Testes para a Identificação de flavonoides

Fonte: Arquivos da pesquisa, 2018

Os flavonoides são compostos bioativos do grupo dos polifenóis encontrados em matrizes vegetais (BINDES, 2018).

Em sua maioria, a estrutura química básica destes compostos, consiste de 15 átomos de carbono distribuídos em dois anéis aromáticos (C6 – C3 –

C6), interligados por uma cadeia de três carbonos, podendo ou não formar outro anel (ZUANAZZI; MONTANA; ZUCOLOTTO 2017).

No caso da *Passiflora incarnata*, que compõe os comprimidos e cápsulas analisados, estão presentes flavonoides C-glicosilados, o que pode ter contribuído para o surgimento do resultado fracamente positivo.

No presente estudo, foram observadas reações positivas para flavonoides em ambos os testes, FeCl₃ e NaOH, para todas as amostras (Quadro 2), evidenciando a presença dos princípios ativos nos medicamentos fitoterápicos analisados.

Quadro 2: Identificação de flavonoides nas amostras

Amostras	Shinoda	Cloreto Férrico	Hidróxido de Sódio
S1	-	+	+
S2	-	+	+
S3	-	+	+
A1	-	+	+
A2	-	+	+

Fonte: Dados da pesquisa, 2018

A produção de medicamentos fitoterápicos com qualidade adequada exige das indústrias farmacêuticas o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPFM), respeitando todos os requisitos necessários para a produção de lotes com as especificações requeridas, assegurando a eficácia e a segurança no uso terapêutico.

4 Conclusão

Com base nos dados obtidos neste trabalho, pode-se concluir que as amostras apresentaram-se em conformidade com as especificações nos quesitos avaliação da rotulagem, peso médio, dureza. No entanto duas amostras foram reprovadas no teste de desintegração. Uma hipótese levantada é que o revestimento dos comprimidos tenha dificultando a desintegração dos comprimidos ocasionado à reprovação. Quanto à presença de flavonoides, apesar apresentarem resultado negativo para o teste de Shinoda, todas as

amostras analisadas desenvolveram reação de identificação positiva frente aos testes com FeCl₃ e NaOH. Com isso podemos concluir que duas amostras avaliadas (A1 e A2) apresentaram inconformidades de qualidade físico-química, devido falha na desintegração.

É notória a escassez de estudos que avaliam a qualidade de fitoterápicos em suas diversas formas farmacêuticas, apesar do grande interesse comercial por esse tipo de medicamento. Os resultados deste trabalho demonstram a importância do monitoramento da qualidade com vistas a garantir a segurança e eficácia dos medicamentos fornecidos à população.

5 Referências

ALENCAR, Marília. 10 fitoterápicos mais vendidos. **Revista Viva Saúde**, publicado em 23 de julho de 2015. Editoriais. Disponível em: <<http://www.vivasaude.digisa.com.br/nutricao/10-fitoterapicosmais-vendidos/5225/>>. Acesso 5 setembro de 2018.

ARNILLAS, Elyan Andrade Pueyo. Obtenção e caracterização de formulação fitoterápica contendo extrato e tintura padronizados de *Arnica montana* L. e *Aesculus hippocastanum* L. 2015. 135 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Pará, Belém 2015. <http://repositorio.ufpa.br/jspui/handle/2011/9445>

BINDES, Marlon Menezes Maciel et al. Avaliação da temperatura na extração de flavonoides das folhas de chá verde (*Camellia sinensis*). **Ciência & Tecnologia FATEC-JB**. V.10. p. 165 – 169. 2018. <http://www.citec.fatecjab.edu.br/index.php/files/article/view/1229>

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 26, de 13 de maio de 2014. Estabelece regras para a rotulagem de Medicamentos. **Diário Oficial da União** - Ministério da Saúde, Brasília, DF, Brasil, 2014. http://bvsm.sau.gov.br/bvs/sau/legis/anvisa/2014/rdc0026_13_05_2014.pdf

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**, volume 1 / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 5ª edição, 2010. <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/260079/5%C2%AA+edi%C3%A7%C3%A3o+Volume+1/4c530f86-fe83-4c4a-b907-6a96b5c2d2fc>

CAMPOS, Márcio Gonçalves. **Efeito da adubação orgânica na produção de fitomassa e nos compostos bioativos de *Passiflora incarnata* L.** 2015. 78 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Agrônômicas) - Universidade Estadual Paulista, Botucatu 2015. <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/126478>

CARDOSO, Caroly Mendonça Zanella. **Manual de controle de qualidade de matérias-primas vegetais para farmácia magistral.** São Paulo: Pharmabooks, 2009.

DANTAS, Liliane-Pocone et al. Effects of *Passiflora incarnata* and midazolam for control of anxiety in patients undergoing dental extraction. **Medicina oral, patologia oral y cirurgia bucal**, v. 22, n. 1, p. e95, 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5217504/>

DA SILVA, Fernando Cesar Queiroz; RUFINO, Jessica Vertuan; NERY Marlene Maria Fregonezi. Avaliação da qualidade físico-química dos medicamentos contendo diclofenaco de potássio. **Visão Acadêmica**. V. 18, n. 4, p.74-83. set/dez., 2018. <https://revistas.ufpr.br/academica/article/view/55959/34819>

DO NASCIMENTO, Aristides Avilo et al. Avaliação da qualidade de comprimidos de alprazolam 0,5 mg: estudo comparativo entre medicamentos de referência, genérico e similar. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, v. 28, n. 2, p. 98-104, 2016. http://www.revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=1580&path%5B%5D=pdf_1

GAZOLA, Andressa C. et al. Involvement of GABAergic pathway in the sedative activity of apigenin, the main flavonoid from *Passiflora quadrangularis* pericarp. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 25, n. 2, p. 158-163, mar/abr., 2015. <http://www.scielo.br/pdf/rbfar/v25n2/0102-695X-rbfar-25-02-0158.pdf>

KLEIN, Nadine et al. Assessment of sedative effects of *Passiflora edulis* f. *flavicarpa* and *Passiflora alata* extracts in mice, measured by telemetry. **Phytotherapy research**, v. 28, n. 5, p. 706-713, 2014. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ptr.5043>

LEAL, Ana Edileia Barbosa Pereira et al. Atividade ansiolítica e sedativa de espécies do gênero *Passiflora* – um mapeamento científico e tecnológico. **Cadernos de Prospecção**, v. 9, n. 3, p. 323-336, jul./set., 2016. <https://portalseer.ufba.br/index.php/nit/article/view/16424>

LOPES, Mayke Willian; TIYO, Rogerio; ARANTES, Vinicius Pereira. Utilização de *Passiflora incarnata* no tratamento da ansiedade. **Revista Uningá Review**, v. 29, n. 2, p. 81 – 86, jan., 2018. <http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/1952/1548>

MESSA, Rodrigo Viana; FARINELLI, Brunna Charlla Feitosa; MENEGATI, Célia de Fátima Menegati. Avaliação da qualidade de comprimidos de hidroclorotiazida: medicamentos de referência, genérico e similar comercializados na cidade de Dourados–MS. **Interbio**, v. 8, n. 1, p. 72-8, 2014. http://www.unigran.br/interbio/paginas/ed_anteriores/vol8_num1/arquivos/artigo8.pdf

MOURA, Camila Miranda; CARVALHO, Ana Cecília Bezerra; FALCÃO, Denise Pinheiro. 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. <https://visaemdebate.incqs.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/article/view/140>

RIBEIRO, Gislane dos Santos. **Avaliação da qualidade do fitoterápico garra do diabo (*Harpagophytum procumbens* DC) comercializado em Brasília-DF**. 2017. 58 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade de Brasília, Brasília, 2017. http://bdm.unb.br/bitstream/10483/17790/6/2017_GislanedosSantosRibeiro_tcc.pdf

SILVA, Natália Cristina Sousa et al. A utilização de plantas medicinais e fitoterápicos em prol da saúde. **Única Cadernos Acadêmicos**, v. 3, n. 1, 2017. <http://co.unicaen.com.br:89/periodicos/index.php/UNICA/article/view/56/50>

ZUANAZZI, José Ângelo Silveira; MONTANA, Jarbas Alves; ZUCOLOTTI, Silvana Maria : Flavonoides. p. 209-233 In: SIMÕES, Cláudia Maria Oliveira et al., (Orgs) **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento**. Porto Alegre: Artmed Editora, 2017.