

# **DESENVOLVIMENTO FARMACOTÉCNICO DE OROBASE ANTIMICROBIANA A PARTIR DE EXTRATO SECO DE *Eugenia uniflora* L.: UM ESTUDO *IN VITRO***

*ANTIMICROBIAL OROBASE PHARMACOTECHNICAL DEVELOPMENT OF DRY EXTRACT OF *Eugenia uniflora* L.: AN IN VITRO STUDY*

*DESARROLLO FARMACOTÉCNICO DE OROBASE ANTIMICROBIANA A PARTIR DE EXTRATO SECO DE *Eugenia uniflora* L. : UN ESTUDIO IN VITRO*

Ana Caroline Costa Xavier, Carlos Gustavo de Franca Melo, Isabele Caroline Pereira da Silva, Risonildo Pereira Cordeiro.

Centro Universitário Tabosa de Almeida (Asces-Unita)

E-mail: risonildocordeiro@asces.edu.br

**Resumo:** Os medicamentos de origem natural representam parte significativa das inovações do mercado farmacêutico e estudos sobre o tema possuem a finalidade de transformar o senso comum em conteúdo científico que volte para comunidade com segurança e eficácia no uso tanto de plantas medicinais quanto de produtos naturais. Dentro deste contexto o trabalho objetivou desenvolver uma orobase com efeito antimicrobiano a partir de extrato bruto seco de folhas de *Eugenia uniflora* L. (Pitangueira), utilizando técnica de maceração seguida de evaporação de solvente em aparelho rota evaporador a vácuo. Com o extrato finalizado seguiram-se os testes de efeito antimicrobiano (técnica de poços), toxicidade (contagem de *Artemia salina*) e de estabilidade (exposição da formulação a diferentes temperaturas), obtendo-se resultados significativos de atividade antimicrobiana contra patógenos de grande importância epidemiológica e com baixo índice de toxicidade. Concluiu-se ser de suma importância o estudo não apenas de novas espécies, mas também de espécies já consagradas para determinação de toxicidade, segurança e efeito.

**Palavras-chave:** Plantas Medicinais. Toxicidade. Formulação.

**Abstract:** Natural medicines represent a significant part of the innovations in the pharmaceutical market and studies on this subject have the purpose of transforming common sense into scientific information that

returns to the community with safety and efficacy in the use of both medicinal plants and natural products. In this context, the work aimed to develop an orobase with an antimicrobial effect from the dry extract of leaves of *Eugenia uniflora* L. (Pitangueira), using a maceration technique followed by solvent evaporation in a vacuum evaporator. With the extract ready, tests of antimicrobial effect (well technique), toxicity (*Artemia* saline counting) and stability (exposure of the formulation at different temperatures) were carried out, obtaining significant results of antimicrobial activity against pathogens of great epidemiological importance and with low toxicity. It was concluded that the research not only of new species, but also of species already established to determine toxicity, safety and effect is of extreme importance.

**Key-words:** Medicinal plants. Toxicity. Formulation.

**Resumen:** Los medicamentos de origen natural representan una parte significativa de las innovaciones del mercado farmacéutico y estudios sobre el tema tiene la finalidad de transformar el sentido común en contenido científico que vuelva a la comunidad con seguridad y eficacia en el uso tanto de plantas medicinales como de productos naturales. En este contexto el trabajo tuvo como objetivo desarrollar una orobas con efecto antimicrobiano a partir de extracto bruto seco de hojas de *Eugenia uniflora* L. (Pitangueira), utilizando técnica de maceración seguida de evaporación de solvente en aparato rota evaporador al vacío. Con el extracto finalizado se siguieron las pruebas de efecto antimicrobiano (técnica de pocillos), toxicidad (conteo de *Artemia* salina) y de estabilidad (exposición de la formulación a diferentes temperaturas), obteniéndose resultados significativos de actividad antimicrobiana contra patógenos de gran importancia epidemiológica y con un bajo índice de toxicidad. Se concluyó que es de suma importancia el estudio no sólo de nuevas especies, sino también de especies ya consagradas para la determinación de toxicidad, seguridad y efecto.

**Palabras clave:** Plantas medicinales. Toxicidad. Formulación.

## **Introdução**

A medicina popular caminha lado a lado com as descobertas sobre as plantas medicinais e seus potenciais curativos. Desde os primórdios das civilizações encontram-se registros diversos do uso das plantas, sendo estas desde então exploradas para uso medicinal, intoxicante ou cosmético e estando ligadas a fatores culturais de cada povo<sup>(1)</sup>. O Brasil, por possuir uma das maiores biodiversidades do planeta se torna ambiente propício ao desenvolvimento do saber popular acerca de plantas com aplicação medicinal, onde estima-se que metade das espécies existentes em seu território apresentem alguma atividade terapêutica, embora apenas 1% destas tenham sido estudada adequadamente conforme citado por<sup>(2)</sup>.

Desde o ano de 2006 o Ministério da Saúde (MS) Brasileiro aprovou a Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos, por meio do Decreto nº 5.813/06, onde estes passaram a ser oficialmente utilizados na promoção à saúde no país<sup>(3)</sup>. Porém apesar deste avanço, ainda encontram-se algumas questões que precisam ser desconstruídas, dentre estas, encontra-se a crença na "naturalidade inócua" dos fitoterápicos e plantas medicinais, ou seja, o mito de que o que é natural não faz mal, conforme indica Silveira<sup>(4)</sup>, isto se deve ao fato de que os estudos que comprovam o seu potencial tóxico raramente chegam à população comum, que é geralmente quem mais contribui para o conhecimento dos benefícios das plantas, visto que estas são geralmente parte de estudos etnobotânicos e etnofarmacológicos e o seu uso é, acima de tudo, uma prática sociocultural<sup>(5)</sup>.

A *Eugenia uniflora* L. (pitangueira) é uma planta rica em metabólitos secundários biologicamente ativos, apresentando atividade antimicrobiana, antifúngica, e anti-inflamatória. Entre os metabólitos presentes encontram-se sesquiterpenos, hidrocarbonetos encontrados em diversas plantas e animais com função geral destinada principalmente à

defesa destes contra predadores, além de serem os principais constituintes dos óleos essenciais, apresentam-se como responsáveis pelo referido efeito antimicrobiano<sup>(6)</sup>. Encontram-se ainda flavonóides (myricetina e quercetina) e o ácido gálico, além de citronelol, geraniol, cineol, eugeniflorina D1, eugeniflorina D2 e taninos hidrolisáveis<sup>(7)</sup>.

Dentro do contexto dos produtos naturais, a contribuição científica trazendo informações acerca da atividade e toxicidade mesmo de plantas medicinais já consagradas e na aplicação de técnicas para a produção dos chamados fitoterápicos (medicamentos tecnicamente elaborados a base de plantas medicinais) traz de uma forma mais padronizada a medicina popular para os pacientes, garantindo dose e efeito dentro das políticas da farmacovigilância. Além disto, o mercado de fitoterápicos tem se mostrado promissor, movimentando milhões de dólares a cada ano e sendo 61% das moléculas descobertas e em estudo para desenvolvimento de novos fármacos de origem natural<sup>(8)</sup>.

Sendo assim, o presente trabalho objetivou identificar os níveis de toxicidade, a ação antimicrobiana e a aplicação do extrato da *Eugenia uniflora L.* a uma orobase considerando os principais microrganismos responsáveis pelas infecções da mucosa oral.

## **Metodologias**

### **Obtenção do material vegetal**

Foram coletadas as folhas de um exemplar de *Eugenia uniflora* L. (com exsicata comparada com exemplar constante no herbário do Instituto Pernambucano de Agronomia - IPA) pertencente à Instituição de Ensino Superior Asces-Unita no município de Caruaru, interior do estado de Pernambuco (coordenadas: -8.268548 de latitude sul e -35.9549161 de longitude oeste), estando localizado a 545 m acima do nível do mar. A coleta ocorreu no período da manhã (entre 07 e 08h), onde foram obtidos 960g em folhas que foram submetidas posteriormente a secagem por 7 dias em ambiente arejado para passarem por processo de maceração.

### **Preparação do extrato**

As folhas já secas foram trituradas em moinho para aumentar a superfície de contato, facilitando a interação da droga vegetal com o solvente no processo de maceração, onde foi preparada uma solução hidroalcoólica utilizando 1000mL de água e 1000mL de álcool absoluto utilizando assim a solução 50/50 como solvente ficando a mistura droga-solvente em repouso em recipiente vedado por 7 dias protegido da luz para evitar a oxidação, comum a ocorrer nos seus principais componentes químicos, os terpenos. Em seguida foi efetuada trituração e filtração, tendo o filtrado passado por processo de secagem à vácuo para evitar perda de material volátil, em rotaevaporador até obter um extrato bruto semi sólido a ser incorporado em base inerte e passar pelos testes de estabilidade farmacotécnica, atividade antimicrobiana e toxicidade.

### **Avaliação da atividade antimicrobiana**

Foram efetuados dois testes de avaliação da atividade antimicrobiana tanto com o extrato bruto quanto com a formulação em orobase, foram eles: (1) Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Inibitória de Aderência (CIMA), tendo sido utilizadas para o estudo cepas dos

seguintes microrganismos: *Bacillus cereus*, *Candida albicans*, *Enterobacter spp*, *Enterococcus spp*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Protheus sp*, *Salmonella sp*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* e *Streptococcus viridans*.

### **Teste de Concentração Inibitória Mínima (CIM)**

O citado teste refere-se como a identificação da menor concentração do extrato a apresentar inibição do crescimento bacteriano, desta forma foram testadas as concentrações 100%, 50%, 25% e 12,5% diluindo o extrato em solução salina e sendo aplicados em poços nas placas de petri com utilização de 50 µL de extrato, com prévia inoculação dos microrganismos diluídos em caldo Muller Hinton segundo a escala McFarland ( $1,5 \times 10^8$  unidades formadoras de colônias (UFC)/mL) em semeio por esgotamento com auxílio de swab. As placas foram incubadas em estufa por 24 horas a 37°C e após este período feita a leitura das placas para verificação da ocorrência de halos de inibição, semelhante com o que ocorre com o procedimento de antibiograma com discos de difusão de antibióticos. O teste CIM é de suma importância para o posterior cruzamento com os dados de toxicidade de modo a garantir o efeito esperado com a menor dose que provoque o menor efeito tóxico possível.

### **Teste de Concentração Inibitória Mínima de Aderência (CIMA)**

Semelhante ao teste CIM foram utilizadas  $1,5 \times 10^8$  UFC/mL das espécies microbianas supracitadas em caldo Muller Hinton com inoculação em tubo de vidro juntando-se 1 mL das concentrações do extrato (100%, 50%, 25% e 12,5%) em triplicata, sendo incubados a 37°C por 24H os tubos inclinados a 30° para então ser possível visualizar após esse período, mediante utilização de azul de metileno a formação de biofilme nas paredes do tubo (ou seja a aderência deste biofilme). Tubos controle foram utilizados para comparação.

### **Determinação da Concentração Letal Média (CL<sub>50</sub>)**

Como citado por Sousa<sup>(9)</sup> a utilização da *Artemia salina* (uma espécie de crustáceo que serve para alimentação em piscicultura) para a verificação da toxicidade é bastante popular em estudos de cunho farmacológico e para tanto foram utilizados cistos da referida espécie, que segundo o mesmo autor é utilizada desde de 1956 devido o fácil acesso e manuseio da técnica, além de baixo custo e resultados confiáveis devido equiparação com os resultados apresentados em camundongos, configurando-se como um método alternativo bem aceito. O ensaio de  $CL_{50}$  foi realizado em triplicata onde os cistos foram incubados em solução salina por 48h a 28°C com utilização de iluminação artificial (lâmpada 40W) até a eclosão do seu estado larval (metanauplius) e separados em 7 grupos com 12 larvas em cada grupo, onde o primeiro recebeu uma solução controle (água salina) e as demais receberam diferentes concentrações do extrato de *Eugenia uniflora* L. referentes a 1000µg/mL, 750µg/mL, 500µg/mL, 250 µg/mL, 100 µg/mL e 50 µg/mL. Após exposição dos crustáceos ao extrato sob as mesmas condições mencionadas, observou-se o número de larvas vivas e mortas após 24h, para assim indicar o nível de toxicidade indicado pela  $CL_{50}$  (concentração da substância em estudo capaz de causar a morte da metade dos crustáceos).

### **Desenvolvimento farmacotécnico e determinação de estabilidade da orobase**

O extrato foi incorporado à base em temperatura ambiente sob agitação constante até homogeneização para facilitar a difusão do mesmo. O procedimento foi efetuado em triplicata para cada concentração do extrato a observar (100%, 50%, 25% e 12,5%) sendo submetidos a diferentes temperaturas (ambiente, 37°C em estufa e 7°C em geladeira) de modo a conferir um estudo de estabilidade preliminar, objetivando a avaliação de parâmetros como aspecto, cor, odor, pH e viscosidade, conforme indicado por Isaac<sup>(10)</sup> sendo a cada 24h tais parâmetros observados por um período de 15 dias. Para execução do ensaio foram

utilizados 1g de extrato para cada 15g de base, sendo a base utilizada a lanolina anidra devido às suas propriedades, nas quais se inserem emoliência, impermeabilidade, larga utilização em produtos farmacêuticos com efeito cicatrizante<sup>(11)</sup>. Além de ser compatível quimicamente com o extrato, visto que é basicamente um éster de colesterol com baixa solubilidade em água<sup>(12)</sup>.

## **Resultados e discussão**

A utilização do extrato bruto apresentou melhor resultado em ação antimicrobiana em comparação com o mesmo incorporado à base, demonstrando atividade inibitória para todas as espécies testadas, como indicado na tabela 1. Já a atividade do extrato incorporado à base em formulação apresentou resultado satisfatório em apenas 3 espécies, descritas na tabela 2.

As espécies, entretanto, figuram entre os microrganismos mais incidentes nas infecções nosocomiais e que apresentam multirresistência, fazendo parte, portanto, de um problema de saúde pública que corrobora para o aumento do período de permanência de pacientes em unidades hospitalares, assim como a elevação epidemiológica da morbidade, sendo questão crítica no advento da economia em saúde e da segurança do paciente. Não esquecendo que, atualmente, a ideia de que a multirresistência bacteriana é restrita ao ambiente hospitalar é defasada, devido ao uso indiscriminado dos antimicrobianos pelos pacientes automedicados, que sem a devida orientação quanto ao uso já chegam às unidades de atendimento com o quadro de multirresistência instalado<sup>(13)</sup>.

O teste de CIMA revelou que os microrganismos cuja inibição foi verificada em ambos os testes de CIM (extrato bruto e formulação) também não incorreram em formação de biofilme no período de 24h, os exemplares foram deixados na estufa para serem observados novamente após 48h e os resultados se mantiveram tal qual descrito na tabela 3. Semelhante ao resultado do primeiro teste (CIM), a formulação teve



menor atividade do que o extrato bruto, conforme indica a tabela 4, porém com resultado satisfatório em relação à não formação de biofilme em 7 das 12 espécies.

O teste de inibição da formação de Biofilmes é importante, pois é um mecanismo de proteção que favorece o desenvolvimento de diversos microrganismos em vários ambientes<sup>(14)</sup>.

Em relação à formação de Biofilme pela *C. albicans*, foi observado um resultado oposto ao encontrado por Ribeiro<sup>(15)</sup>. Onde algumas cepas de *C. albicans* apresentaram maior capacidade de formação do mesmo frente a carboximetilquitosana.

No que concerne ao impedimento da formação por *S. aureus*, houve concordância entre a presente pesquisa e o estudo conduzido por Sarkisian<sup>(16)</sup>. Em que ocorreu inibição da placa bacteriana, diante de metabólitos isolados do gênero *Hypericum*.

No ensaio de toxicidade, após 24 horas de exposição da *Artemia salina* Leach, observou-se um baixo número de mortes em todas as concentrações testadas da amostra de *Eugenia uniflora* L. Assim, após análise computacional, foi constatado que a amostra apresentou CL<sub>50</sub> de 687.404115 µg/mL, revelando relativamente uma baixa toxicidade, visto que quanto mais distante de zero a CL<sub>50</sub>, menos tóxico o extrato, de acordo com tabela de comparação do próprio *software* utilizado para a contabilização.

Tal resultado confere com o que consta na literatura, onde estudos como o de Auricchio<sup>(17)</sup> apresentou resultados de baixa toxicidade em ensaios com camundongos que indicou dose CL<sub>50</sub> igual a 5,93g/Kg de peso do animal.

A incorporação do extrato bruto nas maiores concentrações alterou alguns parâmetros avaliados após exposição à temperatura ambiente e à estufa, como a cor, a consistência e o pH. Inicialmente, o pH da

formulação era igual a 7,0. Após sete dias, as formulações acondicionadas à temperatura ambiente e em estufa sofreram um leve aumento para 7,5. Ao final do teste, o pH se manteve constante. Em relação a cor, as amostras de concentrações 50%, 75% e 100% apresentaram escurecimento gradativo quando armazenadas em estufa e à temperatura ambiente. Referente ao aspecto, as formulações em todas as concentrações apresentaram diferenças significativas, com formações bolhosas em todo o seu conteúdo. Já nas amostras acondicionadas em geladeira, não houve alterações significativas de cor, textura, odor e pH, conforme pode ser visto nas tabelas 5, 6 e 7.

Estes resultados corroboram com os fatores que influenciam a estabilidade de um produto descritos pelo Guia de estabilidade de produtos cosméticos<sup>(18)</sup>, visto que, temperaturas elevadas aceleram reações físico-químicas e químicas, as quais ocasionam alterações de aspecto, cor e odor, dentre outras.

Assim como no presente trabalho, não houveram alterações de cor e nem de odor nas três condições de armazenamento testadas para o dentífrico formulado por Torres<sup>(19)</sup>, em que foi utilizado o mesmo extrato bruto seco de *E. uniflora* L.

No tocante ao aspecto, à formulação acondicionada em estufa apresentou mudanças significativas, indo de encontro ao demonstrado por Ferreira e Frasson<sup>(20)</sup>, onde o creme por eles desenvolvido apresentou gotículas na superfície e separação de fases transcorridos dois meses da avaliação de estabilidade.

Quanto ao pH das preparações acondicionadas em geladeira, estufa e temperatura ambiente, notou-se um comportamento oposto ao observado por Chorilli, Campos e Bolfarini<sup>(21)</sup>. Nestas mesmas condições de armazenamento, os autores obtiveram redução do pH de todas as emulsões produzidas em seu trabalho.

## **Conclusão**

A orobase apresentou resultados satisfatórios em relação à sua atividade antimicrobiana considerando microrganismos incidentes, principalmente na cavidade oral, finalidade principal dos testes.

Além de ter evidenciado baixa toxicidade, trazendo maior segurança ao usuário, agregando, desta forma, o conhecimento popular com o conhecimento científico a respeito da espécie testada.

Em relação a formulação desenvolvida, observou-se que a mesma se apresenta pertinente para utilização, desde que seja armazenada corretamente.

Ficou evidenciado que a *Eugenia uniflora L.* é uma alternativa promissora no tratamento de determinadas infecções, não se excluindo a necessidade do desenvolvimento de testes clínicos conforme legislação vigente.

## Referências

- 1- MALAQUIAS, G. *et al*, Utilização na medicina popular, potencial terapêutico e toxicidade em nível celular das plantas *Tosmarinus officinalis* L., *Salvia officinalis* L. e *Mentha piperita* L. (Família Lamiaceae). **Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade**. V. 7, n. 3, p, 50-68, out. 2014.
- 2- MESSIAS, M.C.T.B. *et al*. Uso popular de plantas medicinais e perfil socioeconômico dos usuários: um estudo em área urbana em Ouro Preto, MG, Brasil. **Rev. bras. plantas med. [online]**. 2015, vol.17, n.1, pp.76-104. ISSN 1516-0572. [http://dx.doi.org/10.1590/1983-084X/12\\_139](http://dx.doi.org/10.1590/1983-084X/12_139). [Acesso em: 23 set. 2018].
- 3- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Programa Nacional de plantas medicinais e fitoterápicos**. 1ª edição. Brasília, ed. MS, 2009.
- 4- SILVEIRA, P. F., *et al*. Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. Ceará. v. 18, n. 4, p: 618-626. Out/dez 2008.
- 5- BADKE, M. R. *et al*. Plantas medicinais: o saber sustentado na prática do cotidiano popular. **Escola Anna Nery**. Rio Grande do Sul, v. 15, n. 1, p:132-139, 2011.
- 6- SANTOS, S. C. *et al*. Antifungal activity of *Eugenia uniflora* L. fractions against *Paracoccidioides brasiliensis* (Splendore) Almeida. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**. Botucatu: v. 7, n.1, p. 30-33, 2004.
- 7- AURICCHIO, M. T., BACCHI, E. M. Folhas de *Eugenia uniflora* L. (pitanga): propriedades farmacobotânicas, químicas e farmacológicas. **Ver. Inst. Adolfo Lutz**. São Paulo: v. 62, n.1, p:55-61, 2003.

- 8- MUZITANO, M. F.; COSTA, S. S. Natural Products and Apoptosis: a Promising Approach for Drug Discovery. **Revista Fitos**. V. 2, n. 82, set. 2006.
- 9- SOUSA, I. J. O., *et al.* Análise da toxicidade do extrato hidroalcoólico da poupa do fruto seco de luffa operculata frente a náuplios de artemia salina e meristemas de allium cepa. **Revista Eletrônica de Farmácia**. Goiânia: v. 14, n. 4, p. 66-75. 2017.
- 10- ISAAC, V. L. B., *et al.* Protocolo para ensaios físico-químicos de estabilidade de fitocosméticos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. v. 29, n. 1, p. 81-96, 2008.
- 11- COCA, K. P.. *et al.* Avaliação do efeito da lanolina na cicatrização dos traumasmamilares. **Revista Acta Paulista de Enfermagem**. v.21, n. 1, p. 11-16. 2008.
- 12- PALA, L. A. G. Avaliação do efeito da lanolina na **cicatrização dos traumasmamilares [thesis]**. Riobamba: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Escuela de Ingeniería zotécnica. 2009.
- 13- CAPELLETTI, R. V. **Avaliação da atividade de biocidas em biofilmes formados a partir de fluido de corte utilizado na usinagem de metais**. Dissertação de mestrado, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2006.
- 14- RIBEIRO, C. L.; BUKZEN, A. L.; RIBEIRO, E. L.; SILVA, M. R. R.; SIGNINI, R.; NAVES, P. L. F. Síntese, Toxicidade e atividade da Carboximetilquitosana na formação de Biofilme por Candida sp. **Revista virtual de Química**. Anápolis: v. 7 n. 6. 2015.
- 15- SARKISIAN, S. A.; JANSSEN, M. J.; MATTA, H.; HENRY, G. E.; LAPLANTE, K. L.; ROWLEY, D. C. Inhibition of bacterial growth and biofilm production by Constituents from Hypericum spp. **Phytotherapy Research**, jul. v. 26 (7), p. 2012-1016, 2012.

- 16- AURICCHIO, M. T., et al. Atividades Antimicrobiana e Antioxidante e Toxicidade de Eugenia uniflora. **Latin American Journal of Pharmacy**. v. 26, n. 1, p.76-81. 2007.
- 17- Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de estabilidade de produtos cosméticos**. 1. Ed. Brasília: ANVISA, 2004. Disponível em:  
<http://portal.anvisa.gov.br/documents/106351/107910/Guia+de+Estabilidade+de+Produtos+Cosm%C3%A9ticos/49cdf34c-b697-4af3-8647-dcb600f753e2> . [Acesso em: 23 set. 2018].
- 18- TORRES, V.M. **Estudo Microbiológico e Galênico de formas Farmacêuticas para uso odontológico contendo Eugenia uniflora L.** 2013. 72 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Farmácia, Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, Recife, 2013.
- 19- PEREIRA, D. C.; FRASSON, A. P. Z. USO DA ALOE VERA EM PRODUTOS FARMACÊUTICOS E ANÁLISE DA ESTABILIDADE FÍSICO-QUÍMICA DE CREME ANIÔNICO CONTENDO EXTRATO GLICÓLICO DESTA PLANTA. **Revista Contexto & Saúde**. v. 7, n. 12, p. 27-34, jun. 2013.
- 20- CHORILLI, M.; CAMPOS, G. R.; BOLFARINI, P. M. L. Desenvolvimento e estudo de estabilidade físico-química de emulsões múltiplas A/O/A e O/A/O acrescidas de filtros químicos e manteiga de karité. **Latin American Journal of Pharmacy**. V. 28, n. 6, p.938-40, 2009.