

VERIFICAÇÃO DA QUALIDADE DE EXTRATOS SECOS DE *HYPERICUM PERFORATUM* L.

VERIFICATION OF THE QUALITY OF DRIED EXTRACTS OF *HYPERICUM PERFORATUM* L.

Letícia C. Zmuda¹

Edna S. Suyenaga²

RESUMO

O *Hypericum perforatum* L. é uma planta herbácea largamente empregada para a produção de medicamentos fitoterápicos, sendo utilizada no tratamento da depressão leve a moderada como uma alternativa eficaz aos antidepressivos sintéticos. O controle de qualidade das matérias-primas vegetais é de suma importância, uma vez que garante ao consumidor a eficácia, a segurança e a qualidade do produto final. No presente trabalho, realizou-se controle de qualidade físico-químico e biológico de amostras de extratos secos de *H. perforatum*, providas de farmácias de manipulação da região metropolitana de Porto Alegre-RS. Os resultados quanto às análises de identificação organoléptica, cromatografia em camada delgada e doseamento do teor de hipericinas totais em UV estiveram dentro dos parâmetros de conformidade. Porém, ensaios quanto à pesquisa de pureza, como o teor de cinzas totais, uma amostra apresentou limites fora da conformidade. Quanto à avaliação da atividade biológica, frente ao ensaio de labirinto em cruz elevado, os resultados não evidenciaram efeito ansiolítico ou ansiogênico em ratos Wistar.

Palavras-chave: *Hypericum perforatum*. Controle de qualidade. Labirinto em cruz elevado. Ansiedade.

ABSTRACT

Hypericum perforatum L. is a herbaceous plant widely used for the production of herbal medicines and is used in the treatment of mild to moderate depression, as an effective alternative to synthetic antidepressants. Quality control of raw vegetables is extremely important, since it guarantees the consumer the efficacy, safety and quality of the final product. In the present work is control of the physico-chemical and biological samples of dried extracts of *H. perforatum*, drawn from compounding pharmacies in the metropolitan area of Porto Alegre-RS. The results regarding the identification organoleptic analysis, thin

¹ Pesquisa e redação do artigo. Farmacêutica. Discente do Curso de Pós-Graduação *Lato sensu* em Garantia e Controle de Qualidade de Medicamentos. Universidade de Santa Cruz do Sul – UNISC, Avenida Independência, 2293, Santa Cruz do Sul-RS, Brasil. *E-mail:* leticia_zmuda@yahoo.com.br.

² Concepção do tema e orientação. Farmacêutica. Docente do Instituto de Ciências da Saúde – Curso de Farmácia. Universidade Feevale, *Campus* II, Rodovia RS-239, nº 2755, Novo Hamburgo - RS, Brasil. Mestre e Doutora em Ciências Farmacêuticas - Universidade Feevale. *E-mail:* suyenaga@feevale.br; ednafarm@yahoo.com.br.

layer chromatography and determination of total content hypericins UV, were within the parameters accordingly. But the research testing and purity, as the total ash content, one sample had limits out of compliance. Regarding the evaluation of biological activity against the test elevated plus maze, results did not show anxiolytic or anxiogenic in Wistar rats.

Keywords: *Hypericum perforatum*. Quality control. Elevated plus-maze. Anxiety.

1 INTRODUÇÃO

No início do século XIX, com a progressão da Química, as plantas passaram a representar a primeira fonte de substâncias para o desenvolvimento de medicamentos, sendo inúmeros os relatos que remontam aos benefícios terapêuticos dessas fontes naturais (MIGLIATO *et al.*, 2007). Desde então, princípios ativos e insumos farmacêuticos de origem vegetal têm sido muito utilizados pelas farmácias magistrais, indústrias farmacêuticas e de cosméticos (OLIVEIRA; BERETTA, 2007).

A atividade farmacêutica teve origem na preparação artesanal de medicamentos, posteriormente evoluindo para a fase industrial. Por motivos diversos, a manipulação teve uma retomada de interesse nas últimas décadas e hoje ocupa espaço expressivo no mercado brasileiro (TOBIAS *et al.*, 2007). Atualmente, as farmácias magistrais devem cumprir as normas de conformidade de qualidade de suas matérias-primas, segundo a RDC 67/2007 da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Segundo SOUZA e MACIEL (2010), os medicamentos fitoterápicos devem ser considerados com o mesmo rigor que os medicamentos sintéticos. A fiscalização e a obediência às instruções normativas devem ocorrer em todas as etapas de produção, diminuindo assim os riscos à saúde.

Dentre os diversos fitoterápicos, destaca-se o *Hypericum perforatum*, uma planta herbácea conhecida popularmente por erva-de-São João ou hipérico. Seu nome deve-se ao período em que ocorre sua floração, normalmente no mês de junho, próximo ao aniversário de São João Baptista. Seu nome científico vem da observação de que são formadas imagens pela passagem da luz através de pontos oleosos localizados em suas pétalas, a palavra *Hypericum*, que, em grego, significa *hyper* (acima) e *eikon* (imagem) (BAHLS, 2005).

Dentre os constituintes químicos encontrados nessa espécie vegetal, destacam-se: hipericina, pseudohipericina, hiperforina, adiperforina, quercetina, hiperosídeo, quercetrina, rutina, campferol, mirecetina, amentoflavona, procianidina, catequina, entre outros compostos (GREESON *et al.*, 2001).

O *Hypericum perforatum* L. é largamente utilizado na medicina como antidepressivo para o tratamento da depressão leve a moderada. No Brasil, está disponível individualmente ou em combinação em formas farmacêuticas sólidas, como comprimidos ou cápsulas, com doses de 300 a 600 mg de extrato seco por unidade (OLIVEIRA; DALLA COSTA, 2004). Os extratos secos de fitoterápicos são elaborados tecnologicamente, os quais apresentam vantagens em relação às formas fluidas, quanto à maior estabilidade farmacêutica e a possibilidade de melhor padronização, transporte e acondicionamento (OLIVEIRA; BOTT; SOUZA, 2006).

A taxa relativamente baixa de efeitos adversos e a boa tolerabilidade do paciente resultam em alta aceitação (TIWARI *et al.*, 2008). Preparações com *Hypericum perforatum* geralmente são padronizadas por “hipericinas totais” como um meio de ilustrar um grau de controle de qualidade ao consumidor. Essa padronização é realizada comumente por análise em UV, cuja metodologia é pouco específica, uma vez que estima a soma de dois compostos naftodiantronas (hipericina e pseudohipericina) (DRAVES; WALKER, 2003).

No transtorno de pânico, têm sido empregados antidepressivos tricíclicos, IMAOs (inibidores da monoamino oxidase) e benzodiazepínicos de alta potência. O emprego de medicamentos ansiolíticos em casos de depressão justifica-se pelo fato de essa doença estar frequentemente associada à ansiedade patológica, reforçando, assim, a relação entre alguns transtornos de ansiedade com a depressão (BRAVIN *et al.*, 2005).

Em alguns casos, foi verificado como efeito indesejado um aumento na ansiedade e na agitação em pacientes tratados com fluoxetina e sertralina, sendo mais frequente com a utilização de fluoxetina (TELLES-CORREIA *et al.*, 2007). A ansiedade não é doença ou sintoma de doença, mas sim uma emoção básica, essencial ao desempenho adequado do homem. No entanto, pode atingir graus patológicos, prejudicando esse mesmo desempenho e provocando sofrimento de tal intensidade que exige intervenção terapêutica (FUCHS *et al.*, 2006).

Destaca-se, no estudo de transtornos de ansiedade, o ensaio de labirinto em cruz elevado, que permite a avaliação da fuga, quando o animal é exposto aos braços abertos, e da esquivia inibitória, quando o animal é submetido ao braço fechado do modelo (medo condicionado). Existe uma probabilidade da relação existente entre a esquivia inibitória e a ansiedade generalizada, assim como entre a fuga dos braços abertos e o transtorno de pânico (BRAVIN *et al.*, 2005). Fármacos ansiolíticos aumentam a exploração dos braços abertos do labirinto, quanto aos ansiogênicos, tendem a diminuir (AQUINO, 2006).

O objetivo deste trabalho foi realizar análise físico-química referente ao controle de qualidade de amostras de extrato padronizado de *Hypericum perforatum* e avaliar seu efeito sobre a ansiedade em ratos pelo ensaio de labirinto em cruz elevado em ratos *Wistar*.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisadas três amostras de extrato seco de *H. perforatum* adquiridas comercialmente em farmácias magistrais da região metropolitana de Porto Alegre.

2.1 EXAME ORGANOLÉPTICO

Para a caracterização organoléptica, observaram-se a cor, o odor, o sabor e o aspecto das amostras. Os parâmetros seguiram os laudos do fabricante.

2.2 PERDA POR DESSECAÇÃO

Foi utilizada a metodologia da Farmacopeia Brasileira 4ª edição (FBIV, 1988), em que cerca de 1 g de cada amostra foi pesado em pesa-filtro pré-dessecado e submetido à secagem em estufa por cinco horas a 100-105 ° C. O teor de umidade foi determinado através da razão entre as massas da amostra dessecada e da amostra antes de dessecada. O procedimento foi executado em triplicata. O limite máximo preconizado pela FBIV (1988) é de 14% de umidade.

2.3 CINZAS TOTAIS

Exatamente cerca de 1 g de cada amostra foi pesado em cadinho previamente calcinado, resfriado e pesado. A amostra foi incinerada, aumentando gradativamente a temperatura, não ultrapassando 600 ° C, até que todo o carvão fosse eliminado e a massa permanecesse constante. O teor de cinzas totais foi determinado através da razão entre as

cinzas da amostra e a massa da amostra antes de incinerada. A FBIV (1988) admite limite máximo de 14% de cinzas totais.

2.4 CROMATOGRAFIA EM CAMADA DELGADA

Foi utilizada a metodologia da Farmacopeia Portuguesa (2005), em que as *soluções problemas* foram preparadas dissolvendo 500 mg de cada amostra em 10 mL de metanol R, durante 10 min em banho de água a 60 ° C, sob agitação, e, depois, filtrada. As *soluções dos padrões* foram preparadas com 5 mg de rutina R e 5mg de quercetina R em metanol até obter 5 mL.

Como fase estacionária, foi utilizada a placa de sílica-gel GF254 e, como fase móvel, foi utilizada a mistura de ácido fórmico anidro: água: acetato de etila (6: 9: 90 – V: V: V).

O cromatograma foi desenvolvido num percurso de 10 cm. A placa foi seca em estufa a 100-105 ° C durante 10 min. Para a revelação, a placa foi borrifada com difenilborato de aminoetanol R a 10g/L em metanol R e, depois, com solução de macrogol 400 R a 50 g/L em metanol R. Cerca de 30 min depois, foi examinada à luz ultravioleta de 254 nm.

2.5 TEOR DE HIPERICINAS TOTAIS

Foi utilizada a metodologia da Farmacopeia Portuguesa (2005), em que exatamente cerca de 800 mg de amostra foram transferidos para um balão de fundo redondo de 100 mL, junto com 60 mL de uma mistura água R e tetra-hidrofurano R (20: 80 – V: V). A solução foi aquecida até ebulição, com refluxo, em banho de água a 70 ° C, durante 40 min. O extrato obtido foi transferido para uma cápsula de porcelana e evaporado até a *secura*. O resíduo foi retomado com 15 mL de metanol R e transferido para um balão volumétrico de 25 mL, seu volume foi completado com o mesmo solvente. A solução foi filtrada com auxílio de seringa com filtro 0,2 µm acoplado. Foi transferido 5,0 mL desse filtrado para um balão volumétrico de 25,0 mL e completado o volume com metanol R. A absorvância da solução problema foi determinada em 590 nm em relação à solução de compensação, metanol R.

Para calcular o teor, em percentagem, de hipericinas totais, expresso em hipericina, foi utilizada a fórmula:

$$\frac{A \times 125}{m \times 870} \quad (1)$$

Utilizando 870 como valor de absorvância específica da hipericina,

A = absorvância em 590 nm,

m = massa da tomada de ensaio, em gramas.

2.6 LABIRINTO EM CRUZ ELEVADO EM RATOS

Foram utilizados ratos *Wistar*, machos, adultos, com peso médio entre 180 a 220 g, provindos do Biotério Central da Feevale (Nova Petrópolis). Os animais foram mantidos em condições normais de biotério, com livre acesso à água e ração, em temperatura a 25 +/- 2 °C, sob ciclo constante de 12 horas de luz e 12 horas de escuro, e umidade monitorada. A condução dos estudos obedeceu à Resolução Nº 714, de 20 de junho de 2002, do Conselho Federal de Medicina Veterinária.

Foi utilizado o modelo padronizado por PELLOW e colaboradores (1985), sendo utilizados oito animais por dose (300 e 600 mg/kg), cujo extrato padronizado foi ressuspendido em solução salina. Os animais controle receberam o mesmo veículo. Os animais foram tratados uma hora antes do ensaio, por via oral.

Para a análise estatística, foi utilizado o método não paramétrico Kruskal-Wallis, com significância de $p < 0,05$.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Através da análise organoléptica, verificou-se que todas as amostras apresentaram cor castanho-escuro, sabor adstringente e odor característico, seguindo a conformidade dos laudos do fabricante (dados não apresentados).

Para os ensaios relacionados à pureza das amostras, foi empregada a técnica de perda por dessecação e cinzas totais.

A Tabela 1 apresenta os resultados da perda de umidade. Todas as amostras analisadas foram aprovadas, estando de acordo com a FBIV (1988), cujos teores foram inferiores a 14%. Salienta-se a importância da armazenagem adequada, para evitar a perda da qualidade do material, pois a presença de água pode contribuir no desenvolvimento de fungos e bactérias, além de permitir a degradação enzimática de seus princípios ativos (FARIAS, 2004).

Tabela 1 – Resultados obtidos no ensaio de perda por dessecação

	Amostra 1	Amostra 2	Amostra 3
Perda por Dessecação	8,63 % ± 0,32	7,05 % ± 0,15	11,22 % ± 0,62
Limite permitido (FBIV)	≤ 14,0 %		
Resultado	Aprovado	Aprovado	Aprovado

Fonte: elaborado pelos autores.

Nota: Média de três determinações +/- desvio-padrão.

As cinzas totais referem-se à quantidade total de material inorgânico residual após a incineração, constituídos principalmente por carbonatos, fosfatos, silicatos e sílica (EVANS, 1996). A presença de cinzas pode indicar o mau processamento da amostra, devido à falta de controle de qualidade na produção do fitoterápico, quer seja na coleta inadequada, ou secagem do material em local inapropriado, o que pode ter favorecido a contaminação das amostras com materiais inorgânicos. Isso pode afetar a qualidade do produto final, principalmente na produção do fitoterápico e, conseqüentemente, na resposta farmacológica ao paciente. Apenas a amostra 3 foi reprovada, apresentando valor superior ao limite estabelecido (Tabela 2).

Tabela 2 – Resultados obtidos no ensaio de cinzas totais

	Amostra 1	Amostra 2	Amostra 3
Cinzas	8,59 % ± 0,41	9,18 % ± 0,23	15,87 % ± 1,02
Limite permitido (FBIV)	≤ 14,0 %		
Resultado	Aprovado	Aprovado	Reprovado

Fonte: elaborado pelos autores.

Nota: Média de três determinações +/- desvio-padrão

Os ensaios de identificação por cromatografia em camada delgada (CCD) (Tabela 3) indicaram a autenticidade das amostras, estando essas dentro dos parâmetros de conformidade, segundo a FBIV (1988). Todos os extratos secos de *H. perforatum* apresentaram os mesmos Rfs (fator de retenção), quando comparados às substâncias de referência, rutina e quercetina, com valores de 0,13 e 0,25, respectivamente.

Tabela 3 – Resultados obtidos pela análise de cromatografia em camada delgada (CCD)

Padrão	Amostra 1	Amostra 2	Amostra 3
Quercetina			
Laranja – Rf 0,25	Laranja – Rf 0,25	Laranja – Rf 0,26	Laranja – Rf 0,25
Rutina			
Amarela – Rf 0,13	Amarela – Rf 0,13	Amarela – Rf 0,13	Amarela – Rf 0,13
	Aprovado	Aprovado	Aprovado

Fonte: elaborado pelos autores.

Na análise de teor de hipericinas totais determinada por UV (Tabela 4), as amostras apresentaram teores dentro dos limites estabelecidos pela Farmacopeia Portuguesa (2005), exceto a amostra 3 (0,26%), que apresentou teor inferior ao limite mínimo exigido.

Tabela 4 – Resultados obtidos pela análise de teor de hipericinas totais em UV

	Amostra 1	Amostra 2	Amostra 3
Teor hipericinas totais (UV)	0,27 %	0,27 %	0,26 %
Limite superior permitido	0,33 %	0,33 %	0,33 %
Limite inferior permitido	0,27 %	0,27 %	0,27 %
Resultado	Aprovado	Aprovado	Reprovado

Fonte: elaborado pelos autores.

Através do ensaio de labirinto em cruz elevado, foram avaliados o tempo em que cada rato permaneceu no braço aberto (Tabela 5) e no braço fechado (Tabela 6), assim como o número de vezes em que cada rato entrou no braço aberto (Tabela 7) e no braço fechado (Tabela 8) do labirinto.

Tabela 5 – Tempo médio em que os ratos permaneceram no braço aberto do labirinto em cruz

Dose (mg)	Controle (minutos)	Amostra 1 (minutos)	Amostra 2 (minutos)	Amostra 3 (minutos)
300	118,00 ± 94,23	99,75 ± 98,46	120,75 ± 73,48	57,63 ± 62,50
600	118,00 ± 94,23	82,75 ± 91,72	133,00 ± 70,65	128,25 ± 58,34

Fonte: elaborado pelos autores.

Nota: Média ± desvio-padrão N= oito animais.

Tabela 6 – Tempo médio em que os ratos permaneceram no braço fechado do labirinto em cruz

Dose (mg)	Controle (minutos)	Amostra 1 (minutos)	Amostra 2 (minutos)	Amostra 3 (minutos)
300	153,00 ± 100,10	176,50 ± 77,81	148,25 ± 69,67	232,25 ± 69,89
600	153,00 ± 100,10	178,25 ± 117,85	142,88 ± 68,14	144,75 ± 67,18

Fonte: elaborado pelos autores.

Nota: Média ± desvio-padrão N= oito animais.

Tabela 7 – Número médio de vezes em que os ratos entraram no braço aberto do labirinto em cruz

Dose (mg)	Controle (minutos)	Amostra 1 (minutos)	Amostra 2 (minutos)	Amostra 3 (minutos)
300	5,00 ± 3,96	5,38 ± 4,90	5,88 ± 3,00	3,38 ± 3,46
600	5,00 ± 3,96	1,88 ± 1,14	5,63 ± 2,13	7,00 ± 3,51

Fonte: elaborado pelos autores.

Nota: Média ± desvio-padrão N= oito animais.

Tabela 8 – Número médio de vezes em que os ratos entraram no braço fechado do labirinto em cruz

Dose (mg)	Controle (minutos)	Amostra 1 (minutos)	Amostra 2 (minutos)	Amostra 3 (minutos)
300	5,25 ± 4,20	4,50 ± 4,54	4,38 ± 1,06	3,50 ± 3,46
600	5,25 ± 4,20	2,38 ± 1,41	4,63 ± 1,85	4,50 ± 2,00

Fonte: elaborado pelos autores.

Nota: Média ± desvio-padrão N= oito animais.

Verificou-se que não houve diferença significativa no tempo braço aberto ($p = 0,166$) e no tempo braço fechado ($p = 0,186$) entre as diferentes amostras e concentrações utilizadas.

Em relação ao número de entradas no braço aberto, a amostra 3 apresentou diferença significativa entre a dose de 600 mg e 300 mg. Esse resultado sugere a possível influência da presença de contaminantes inorgânicos, que foram evidenciados nos ensaios físico-químicos. Embora todas as amostras tenham sido aprovadas quanto ao teor de hipericinas totais, como já apresentado na Tabela 4, não se verificou efeito sobre a indução ou inibição da ansiedade. Contudo, cabe salientar que esse fitoterápico é recomendado para o tratamento da depressão e, segundo SCHULZ (2002), é recomendado que, para um extrato seco de *Hypericum* seja eficaz terapêuticamente como antidepressivo, deve conter aproximadamente 0,1-0,3 % de hipericinas.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A exigência da RDC 67/2007 vem ao encontro da necessidade de enfatizar a importância da qualificação de fornecedores de insumos farmacêuticos, bem como o cuidado na aquisição de matérias-primas, na validação da produção e nos processos tecnológicos envolvidos para a obtenção de extratos secos, o que vem propiciar segurança e eficácia ao paciente, bem como a confiança no produto adquirido. Através do presente estudo, verificou-se que uma das amostras não apresentou qualidade satisfatória, apresentando teor de impureza fora do limite permitido pela FBIV, bem como no teor mínimo de hipericinas totais, o que

pode prejudicar a qualidade do produto final, sugerindo serem necessárias as devidas providências para a desqualificação do fornecedor e/ou o rastreamento de toda a cadeia produtiva desse extrato seco, conforme recomenda a referida resolução da ANVISA supracitada.

Pelo ensaio de labirinto em cruz elevada, não se evidenciou efeito ansiolítico ou ansiogênico das amostras analisadas. Esse resultado sugere a não influência dos extratos padronizados de *H. perforatum* sobre a ansiedade, o que possivelmente demonstra ser vantajoso terapêuticamente em relação a alguns antidepressivos disponibilizados no mercado farmacêutico. Para dados conclusivos, são necessários estudos complementares.

Essa avaliação preliminar foi de grande importância no sentido de indicar parâmetros de qualidade de matérias-primas de extratos secos de *H. perforatum*.

AGRADECIMENTOS

À professora Dr.^a Patrícia Ardenghi, pela revisão das análises estatísticas, e aos bolsistas de iniciação científica, Tiago Fontanive e Cristine Kobayashi.

REFERÊNCIAS

AQUINO, R. S. **Avaliação pré-clínica das ações centrais da planta *Thitonia diversifolia* usada popularmente no tratamento da dependência a drogas**. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas), Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina, SC, 2006.

BAHLS, S. C. *Hypericum perforatum* no tratamento da depressão: uma atualização. **Arquivos Brasileiros de Psiquiatria, Neurologia e Medicina Legal**, Rio de Janeiro, RJ, v. 99, n. 4, p. 24-29, 2005.

BRASIL. **Farmacopéia Brasileira**. 4. ed. São Paulo, SP: Editora Atheneu, 1988. Parte 1.

BRASIL, Ministério da Saúde. ANVISA. **RDC 67/2007**. Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação em Farmácias, Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007.

BRAVIN, A. A. et al. Efeito da Administração aguda de imipramina, fluoxetina e buspirona no comportamento de roedores submetidos ao teste de campo aberto, labirinto em “T”

elevado e nado forçado. **Arquivos Brasileiros de Psiquiatria, Neurologia e Medicina Legal**, v. 99, n. 3, p. 37-42, jul./ago./set. 2005.

DRAVES, A. H.; WALKER, S. E. Analysis of the hypericin and pseudohypericin content of commercially available St John's Wort preparations. **Canadian Journal of Clinical Pharmacology**, v. 10, n. 3, p. 114-8, 2003.

EVANS, W. C. **Trease and Evans' Pharmacognosy**. 14. ed. London, UK: WB Saunders Company, 1996.

FARIAS, M. R. Avaliação da qualidade de matérias-primas vegetais. In: SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P. de; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. (Orgs.). **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5. ed. Porto Alegre, RS: Ed. da UFRGS; Florianópolis, SC: Ed. da UFSC, 2004.

FARMACOPEIA PORTUGUESA VIII. Lisboa, PT: Infarmed, 2005. (v. 1 e 2).

FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. **Farmacologia Clínica – Fundamentos da Terapêutica Racional**. 3. ed. Rio de Janeiro, RJ: Editora Guanabara Koogan, 2006.

GREESON, J. M.; SANFORD, B.; MONTI, D. A. St. John's wort (*Hypericum perforatum*) a review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature. **Psychopharmacology**, v. 153, p. 402-414, 2001.

MIGLIATO, K. F. *et al.* Controle de qualidade do fruto de *Syzygium cumini* (L.) Skeels. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, n.1 , p. 94-101, 2007.

OLIVEIRA, A.E.; DALLA COSTA, T. Interações farmacocinéticas entre as plantas medicinais *Hypericum perforatum*, *Ginkgo biloba* e *Panax ginseng* e fármacos tradicionais. **Acta Farmaceutica Bonaerense**, v. 23, n. 4, p. 567-78, 2004.

OLIVEIRA, A.H.; BERETTA, A. A. Avaliação da qualidade de insumos farmacêuticos a base de calêndula e própolis utilizados pelas farmácias magistrais. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 4, n. 2, p. 169-174, 2007.

OLIVEIRA, W.P.; BOTT, R.B.; SOUZA, C.R.F. Manufacture of standardized dried extracts from medicinal Brazilian plants. **Drying Technology**, v. 4, n. 4, p. 523-533, 2006.

PELLOW, S.; CHOPIN, P.; FILE, S.E.; BRILEY, M. Validation of open: closed arm entries in an elevated plus maze as a measure of anxiety in the rat. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 14, p. 149-167, 1985.

SOUZA, F.S.; MACIEL, C.C.S. Produtos fitoterápicos e a necessidade de um controle de qualidade microbiológico. **VEREDAS FAVIP - Revista Eletrônica de Ciências**, v. 3, n. 2, p. 22-30, 2010.

SCHULZ, V.; HÄNSEL, R.; TYLER, V. E. **Fitoterapia Racional**: um guia de fitoterapia para as ciências da saúde. 4. ed. São Paulo, SP: Editora Manole, 2002.

TELLES-CORREIA, D. et al. Diferenças Farmacodinâmicas e Farmacocinéticas entre os SSRI – Implicações na Prática Clínica. **Acta Medica Portuguesa**, v. 20, p. 167-174, 2007.

TEWARI, N. et al. Developing a new high performance thin layer chromatography method for quantitative estimation of Hyperforin in *Hypericum perforatum*. **Pharmacognosy Magazine**, v. 4, n. 16, oct./dec. 2008.

TOBIAS, M. L. et al. Controle de qualidade de drogas vegetais de farmácias de manipulação de Maringá (Paraná – Brasil). **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 4, n. 1, p. 95-103, 2007.

TORTORIELLO, J. et al. Determination of hypericin and hyperforin content in different phytopharmaceuticals and dietary supplements containing *Hypericum perforatum* extract. **Salud Mental**, v. 26, n. 4, 2003.