

## **A importância do controle de qualidade microbiológico em produtos fitoterápicos e plantas medicinais**

**The importance of microbiological quality control in phytotherapy products and medicinal plants**

**La importancia del control de calidad microbiológica en productos de fitoterapia y plantas medicinales**

Recebido: 15/07/2022 | Revisado: 26/07/2022 | Aceito: 29/07/2022 | Publicado: 07/08/2022

**Juliana dos Santos Carmo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5959-4822>

Instituto de Tecnologia em Fármacos, Brasil

E-mail: [jucarmo@hotmail.com](mailto:jucarmo@hotmail.com)

**Joseli Maria da Rocha Nogueira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4923-6500>

Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Brasil

E-mail: [joseli@ensp.fiocruz.br](mailto:joseli@ensp.fiocruz.br)

**Lílian Oliveira Pereira da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7788-5527>

Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Brasil

E-mail: [lops.fiocruz@gmail.com](mailto:lops.fiocruz@gmail.com)

### **Resumo**

Fitoterápicos e plantas medicinais vem sendo utilizados para tratamento de doenças há milhares de anos e a expansão de sua utilização fez aumentar a necessidade de um controle de qualidade microbiológico mais rigoroso, uma vez que a contaminação microbiana pode afetar a qualidade do produto e a saúde do indivíduo. A partir disso, o presente estudo teve como objetivo analisar diferentes metodologias aplicadas no controle de qualidade microbiológico de fitoterápicos e plantas medicinais, a fim de destacar sua importância. Trata-se, portanto, de uma revisão da literatura, em que foram analisados artigos publicados entre 2016 e 2022. Mais da metade dos artigos selecionados (55%) abordaram fitoterápicos ou plantas medicinais com elevada contaminação microbiana, o que pode ocasionar alterações das características químicas dos metabólitos vegetais, diminuindo sua eficácia terapêutica e gerando substâncias tóxicas, além do risco de infecções por potenciais patógenos, sendo extremamente prejudiciais ao paciente. Contudo, nem todos os artigos seguiram corretamente o controle microbiológico preconizado pela legislação, o que mostra a necessidade de realizar o controle de qualidade microbiológico rigoroso e a adequação dos procedimentos à legislação vigente, a fim de garantir maior qualidade, segurança e eficácia do produto que é dispensado ao paciente. Tendo em vista o exposto, considera-se que os medicamentos fitoterápicos devem ser analisados com o mesmo rigor que os medicamentos sintéticos, no qual o controle microbiológico deve ocorrer em todas as etapas do processo de produção, a fim de minimizar os riscos de contaminação no produto final e, conseqüentemente, comercializar produtos próprios para o consumo humano.

**Palavras-chave:** Controle de qualidade; Medicamento fitoterápico; Microbiologia; Plantas medicinais.

### **Abstract**

Phytotherapeutic drugs and medicinal plants have been used to treat diseases for thousands of years and the expansion of their use has increased the need for a more rigorous microbiological quality control, since microbial contamination can affect the quality of the product and the health of the individual. From this, the present study aimed to analyze different methodologies applied in the microbiological quality control of phytotherapics and medicinal plants, in order to highlight their importance. This is, therefore, a literature review, in which articles published between 2016 and 2022 were analyzed. More than half of the selected articles (55%) addressed Phytotherapeutic drugs or medicinal plants with high microbial contamination, which can cause changes chemical characteristics of plant metabolites, reducing their therapeutic efficacy and generating toxic substances, in addition to the risk of infections by potential pathogens, being extremely harmful to the patient. However, not all articles correctly followed the microbiological control recommended by the legislation, which shows the need to carry out rigorous microbiological quality control and the adequacy of procedures to current legislation, in order to guarantee greater quality, safety and effectiveness of the product that is delivered to the patient. In view of the above, it is considered that Phytotherapeutic drugs should be analyzed with the same rigor as synthetic medicines, in which microbiological control must occur at all stages of the production process, in order to minimize the risks of contamination in the product and, consequently, commercialize products suitable for human consumption.

**Keywords:** Quality control; Phytotherapeutic drugs; Microbiology; Medicinal plants.

## Resumen

Los fitoterápicos y las plantas medicinales se han utilizado para tratar enfermedades desde hace miles de años y la expansión de su uso ha aumentado la necesidad de un control de calidad microbiológico más riguroso, ya que la contaminación microbiana puede afectar la calidad del producto y la salud del ser humano. A partir de esto, el presente estudio tuvo como objetivo analizar diferentes metodologías aplicadas en el control de calidad microbiológico de fitoterápicos y plantas medicinales, con el fin de resaltar su importancia. Se trata, por tanto, de una revisión bibliográfica, en la que se analizaron artículos publicados entre 2016 y 2022. Más de la mitad de los artículos seleccionados (55%) abordaban fitoterápicos o plantas medicinales con alta contaminación microbiana, que pueden provocar cambios en las características de los metabolitos vegetales, reduciendo su eficacia terapéutica y generando sustancias tóxicas, además del riesgo de infecciones por potenciales patógenos, siendo extremadamente perjudicial para el paciente. Sin embargo, no todos los artículos siguieron correctamente el control microbiológico recomendado por la legislación, lo que pone de manifiesto la necesidad de realizar un riguroso control de calidad microbiológico y la adecuación de los procedimientos a la legislación vigente, con el fin de garantizar una mayor calidad, seguridad y eficacia del producto que se dispensa al paciente. En vista de lo anterior, se considera que los medicamentos fitoterápicos deben ser analizados con el mismo rigor que los medicamentos sintéticos, en los que el control microbiológico debe ocurrir en todas las etapas del proceso de producción, con el fin de minimizar los riesgos de contaminación en el producto final y, en consecuencia, comercializar productos aptos para el consumo humano.

**Palabras clave:** Control de calidad; Medicamento fitoterápico; Microbiología; Plantas medicinales.

## 1. Introdução

A utilização de plantas medicinais e fitoterápicos para o tratamento de enfermidades é milenar e encontra-se em expansão por todo o mundo, o que gerou um amplo conhecimento tanto sobre os efeitos terapêuticos, quanto sobre a toxicidade de determinadas espécies de plantas (de Cabral Sobreira et al., 2019). Fitoterápico consiste em um produto obtido de matéria-prima ativa vegetal, exceto substâncias isoladas, com finalidade profilática, curativa ou paliativa, podendo ser simples, quando o ativo é proveniente de uma única espécie vegetal medicinal, ou composto, proveniente de mais de uma espécie vegetal (Brasil, 2014).

No Brasil, a vasta utilização de fitoterápicos para tratamento de doenças impulsionou o governo a estabelecer oficialmente políticas voltadas ao uso e estudo da utilização de plantas medicinais e fitoterápicos (Valeriano et al., 2017). Como por exemplo, a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, criada pelo Ministério da Saúde em 2006 e que tem como objetivo “garantir à população brasileira o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos, promovendo o uso sustentável da biodiversidade, o desenvolvimento da cadeia produtiva e da indústria nacional” (Brasil, 2006). Consequentemente, as autoridades regulatórias se voltaram para a normatização dos medicamentos fitoterápicos, o que propicia a avaliação da indicação e efetividade terapêutica, além da eficácia e segurança de uso desses medicamentos (Montes et al., 2017).

Para alcançar um padrão de qualidade nos fitoterápicos, é necessário que sejam realizadas análises físico-químicas e microbiológicas de matérias-primas e do produto acabado, assim como ocorre para os demais medicamentos não estéreis, garantindo o seu uso seguro e eficaz (Passarinho et al., 2018). A legislação brasileira atual determina que, para que a indústria farmacêutica solicite o registro do medicamento fitoterápico ou produto tradicional fitoterápico frente a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), seja realizado o controle microbiológico desde a droga vegetal até o produto acabado (Brasil, 2014).

O controle microbiológico de fitoterápicos nas indústrias também deve ser realizado antes da liberação de cada lote e a pesquisa de patógenos deve estar de acordo com especificações da farmacopeia. Esta irá determinar os limites microbianos específicos, entre bactérias e fungos, para produtos de origem vegetal de diversas formas farmacêuticas e com vias de administração distintas (Brasil, 2019).

A contaminação microbiana em qualquer medicamento pode comprometer a eficácia terapêutica do mesmo, além de causar efeitos adversos prejudiciais, bem como acarretar danos maiores à saúde do indivíduo. Sendo assim, é de extrema

importância a realização do controle da qualidade microbiológico, garantindo a segurança, eficácia e aceitabilidade desses produtos (de Cabral Sobreira et al., 2019).

Diante disto, o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão referente às técnicas utilizadas para avaliação microbiológica de fitoterápicos e plantas medicinais, além da metodologia aplicada e os resultados obtidos, a fim de destacar a importância do controle de qualidade microbiológico em tais produtos.

## 2. Metodologia

Realizou-se uma revisão narrativa da literatura sobre o controle de qualidade microbiológico de fitoterápicos e plantas medicinais. Este tipo de revisão não exige um protocolo rígido para sua confecção, apresenta uma temática mais aberta e permite a seleção de artigos de maneira arbitrária (Cordeiro et al., 2007). A pesquisa foi realizada na base de dados Scopus (acessível em: <https://www.scopus.com/home.uri>), no Portal de Periódicos Capes (acessível em: <https://www.periodicos.capes.gov.br>) e no Google acadêmico (acessível em: <https://scholar.google.com.br/?hl=pt>).

A busca foi realizada no período de junho de 2021 até maio de 2022, com levantamento de artigos publicados entre 2016 e 2022, utilizando as seguintes palavras-chave: medicamento fitoterápico; controle de qualidade microbiológico; controle microbiológico; controle de qualidade; microbiologia; plantas medicinais; *medicinal plants*; *microbiological quality control*; *medicinal plants*; *microbiology*; *microbiological*; *quality control*; *herbal*; *phytotherapeutic drugs*. Também foi utilizado o operador booleano AND entre as palavras-chave para auxiliar na pesquisa.

Os critérios de seleção utilizados inicialmente foram a leitura dos títulos e dos resumos, sendo excluídos aqueles que apresentavam informações irrelevantes para o estudo e os artigos em duplicidade. Foram selecionados os artigos que estavam até a terceira página de cada base de dados, que abordavam sobre controle microbiológico em plantas medicinais e fitoterápicos e as técnicas utilizadas. Todos os artigos selecionados foram lidos na íntegra.

## 3. Resultados

A contaminação microbiana de um produto pode acarretar alterações em suas propriedades físicas (cor e viscosidade) e químicas (inativação do princípio ativo) e ainda caracteriza risco de infecção para o usuário. “A garantia da qualidade e o controle de fabricação previstos nas boas práticas devem garantir que o produto cumpra as especificações determinadas, isto é, que atendam além de outros parâmetros, aos limites aceitáveis para microrganismos” (Brasil, 2019).

O teste de contagem do número total de microrganismos mesofílicos possibilita determinar o número total de bactérias mesofílicas e fungos em produtos e matérias-primas não estéreis e é aplicado para determinar se o produto satisfaz às exigências microbiológicas farmacopeicas (Brasil, 2019). Segundo a Farmacopeia Brasileira (2019), esse teste consiste na contagem da população de microrganismos que apresentam crescimento visível, em até cinco dias, em Ágar caseína-soja a  $(32,5 \pm 2,5)$  °C e em até sete dias, em Ágar Sabouraud-dextrose a  $(22,5 \pm 2,5)$  °C. Os métodos mais utilizados para realização desse teste são semeadura em profundidade ou semeadura em superfície de meios sólidos em placas de Petri.

No presente estudo, ao final da busca por publicações, foram selecionados 20 artigos que se enquadraram no tema pesquisado e estão compilados no Quadro 1, no qual foram analisados o fitoterápico ou planta medicinal estudada, o método de controle de qualidade microbiológica utilizado, os resultados obtidos e os limites preconizados pela legislação (OMS, 2007; Brasil, 2010; Brasil, 2019; USP, 2019). Destaca-se o fato de que os limites microbiológicos apresentados pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição não diferem dos limites apresentados pela Farmacopeia Brasileira 6ª edição em relação ao medicamento fitoterápico (produto acabado), porém em relação à planta medicinal, a Farmacopeia Brasileira 6ª edição apresentou-se mais rígida, exigindo ausência de *Escherichia coli* e um limite menor para bactérias Gram negativas bile tolerantes (Brasil, 2010; Brasil, 2019).

**Quadro 1** – Levantamento de técnicas de controle de qualidade microbiológicas utilizadas em fitoterápicos ou plantas medicinais.

Fitoterápico/ Planta medicinal	Técnica	Metodologia	Microrganismos pesquisados	Legislação e limites microbiológicos	Resultado	Conclusão	Fonte
<b>Pomada orabase de <i>Libidibia ferrea</i> 10%</b>	Determinação do número total de microrganismos aeróbios.	Diluição da amostra em água peptonada. Semeadura em superfície de ágar caseína-soja e ágar Sabouraud-dextrose.	<i>Escherichia coli</i> ; <i>Staphylococcus aureus</i> ; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; leveduras.	Farmacopeia Brasileira 5ª edição Bactérias: 10 <sup>2</sup> UFC/g Fungos: 10 <sup>1</sup> UFC/g Ausência de <i>S. aureus</i> e <i>P. aeruginosa</i>	Bactéria: < 10 UFC/mL Fungo: foi observado macroscopicamente o crescimento de colônias algodonosas compatível com colônias de fungos.	Inconclusivo, uma vez que o crescimento fúngico não foi quantificado.	Matos (2016)
<b>Produtos à base de plantas medicinais</b>	Contagem total de bolores/leveduras.	Diluição em água destilada estéril. Semeadura em superfície de ágar Sabouraud-dextrose com cloranfenicol.	Fungos	Farmacopeia Americana Limite para contagem de fungos: 10 <sup>5</sup> / 10 <sup>4</sup> UFC/mL	Após 72 horas de incubação, 72% das amostras apresentaram contaminação fúngica por espécies de <i>Penicillium</i> sp., <i>Rhodotorulla</i> sp., <i>Aspergillus</i> sp., <i>Saccharomyces</i> sp. e <i>Candida</i> sp.	69% dos fitoterápicos apresentaram-se impróprios para uso.	Keter et al. (2017)
<i>Arnica Montana</i> , <i>Bauhinia forficata</i> , <i>Cassia angustigolia</i> , <i>Centella asiática</i> , <i>Cymbopogon citratus</i> , <i>Equisetum arvense</i> , <i>Matricaria chamomilla</i> , <i>Melissa officinalis</i> , <i>Peumus boldus</i> e <i>Schinus aroeira</i> .	Contagem total de bactérias e fungos.	Diluição em tampão NaCl-peptona e incubadas por 48 horas para posterior semeadura em superfície de ágar APC e ágar Sabouraud-dextrose.	<i>E. coli</i> <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Salmonella</i> spp.	Farmacopeia Brasileira 5ª edição Bactérias: 10 <sup>7</sup> UFC/g Fungos: 10 <sup>4</sup> UFC/g Máximo de 10 <sup>2</sup> UFC/g de <i>E. coli</i> ; Máximo 10 <sup>4</sup> UFC/g de bactéria Gram negativa bile tolerante; Ausência de <i>Salmonella</i> em 10g.	Fungos: 60% das amostras apresentaram-se acima do limite permitido. Bactérias: 90% das amostras estavam acima do limite permitido. Foram identificados: <i>P. aeruginosa</i> ; <i>S. aureus</i> e <i>E. coli</i> .	95 % das amostras apresentaram-se impróprios para uso.	Montes et al. (2017)
<b>Xarope de <i>Mikania glomerata</i></b>	Contagem total de bactérias, bolores e leveduras.	Diluição da amostra em solução diluente neutralizante (10 <sup>-1</sup> ) e em caldo caseína soja (10 <sup>-2</sup> ). Semeadura em profundidade de ágar caseína-soja e ágar Sabouraud-dextrose.	<i>E. coli</i> <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Salmonella</i> spp.	Farmacopeia Brasileira 5ª edição Bactérias: 10 <sup>4</sup> UFC/mL Fungos: 10 <sup>2</sup> UFC/mL Máximo 10 <sup>2</sup> UFC/mL de bactéria Gram negativa bile tolerante; Ausência de <i>Salmonella</i> em 10mL; Ausência de <i>E. coli</i> e <i>S. aureus</i> em 1mL.	Não houve crescimento microbiano nas amostras analisadas.	De acordo com limites preconizados pela Farmacopeia.	Oliveira (2017)

**Continuação Quadro 1** – Levantamento de técnicas de controle de qualidade microbiológicas utilizadas em fitoterápicos ou plantas medicinais.

<b>Fitoterápico a base de <i>Spondias dulcis</i></b>	Contagem total de microrganismos mesofílicos e contagem de fungos.	Diluição da amostra em tampão fosfato. Semeadura em profundidade de ágar tioglicolato suplementado com fluconazol e ágar Sabouraud-dextrose	<i>E. coli</i> <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Salmonella</i> sp.	Organização Mundial da Saúde (OMS) Limite de 10 <sup>5</sup> UFC/mL para fitoterápicos Ausência de <i>Salmonella</i> sp. e <i>Clostridium</i> sp.	Bactérias: 4 x 10 <sup>2</sup> UFC/mL Fungos: 10 <sup>4</sup> UFC/mL Ausência dos microrganismos patogênicos pesquisados.	De acordo com as normas vigentes estabelecidas pela OMS.	Fernandes et al. (2018)
<b>Folhas de <i>Mikania glomerata</i></b>	Contagem total de aeróbios em placa.	Diluição da amostra em solução salina peptonada. Semeadura em ágar APC e ágar extrato levedura peptona dextrose.	Enterobacteriaceae <i>E. coli</i> <i>S. aureus</i> <i>Salmonella</i> spp. <i>P. aeruginosa</i> Bolors e leveduras	Farmacopeia Brasileira 5 <sup>a</sup> edição Bactérias: 10 <sup>7</sup> UFC/g Fungos: 10 <sup>4</sup> UFC/g Máximo de 10 <sup>2</sup> UFC/g de <i>E. coli</i> ; Máximo 10 <sup>4</sup> UFC/g de bactéria Gram negativa bile tolerante; Ausência de <i>Salmonella</i> em 10g.	Bactérias: 1,77 x 10 <sup>5</sup> UFC/g Fungos: 1,98 x 10 <sup>5</sup> UFC/g. Nenhum microrganismo selecionado pelos autores para serem pesquisados foi identificado.	Estão impróprias para uso, uma vez que ultrapassou o limite para contagem de fungos.	Gouvêa et al. (2018)
<b>Tintura <i>Boerhavia diffusa</i> L.</b>	Determinação do número total de microrganismos mesófilos.	Diluição da amostra em solução tampão. Semeadura em superfície de ágar caseína-soja e Sabouraud-dextrose.	<i>E. coli</i> <i>S. aureus</i> <i>Salmonella</i> spp.	Farmacopeia Brasileira 5 <sup>a</sup> edição  Bactérias: 10 <sup>4</sup> UFC/g Fungos: 10 <sup>3</sup> UFC/g	Contagem de bactéria: 2,0 x 10 <sup>2</sup> UFC/mL 6,7 x 10 <sup>2</sup> UFC/mL 1,1 x 10 <sup>3</sup> UFC/mL  Contagem de fungo: 2,0 x 10 <sup>2</sup> UFC/mL 5,3 x 10 <sup>2</sup> UFC/mL 1,6 x 10 <sup>2</sup> UFC/mL	De acordo com limites preconizados pela Farmacopeia.	Lima (2018)
<b>Cápsula de <i>Passiflora incarnata</i></b>	Contagem total de bactérias, bolors e leveduras.	Diluição da amostra em solução tampão. Semeadura em profundidade em ágar caseína-soja e Sabouraud-dextrose.	N/A	Farmacopeia Brasileira 5 <sup>a</sup> edição Bactérias: 10 <sup>4</sup> UFC/g Fungos: 10 <sup>2</sup> UFC/g Máximo 10 <sup>2</sup> UFC/g de bactéria Gram negativa bile tolerante; Ausência de <i>Salmonella</i> em 10g; Ausência de <i>E. coli</i> e <i>S. aureus</i> em 1g.	Duas amostras estavam incontáveis em relação a contagem de bactérias. Não houve crescimento de fungos.	2 amostras impróprias para uso.	Passarinho et al. (2018)

**Continuação Quadro 1** – Levantamento de técnicas de controle de qualidade microbiológicas utilizadas em fitoterápicos ou plantas medicinais

<b>Xaropes de <i>Mikania glomerata</i> comercializados por raizeiros e farmácias de manipulação</b>	Contagem de bactérias, bolores e leveduras.	Diluição da amostra em água peptonada a 0,1%. Semeadura em superfície de ágar nutriente, ágar Sabouraud-dextrose, ágar MacConkey e ágar EMB (Ágar Eosina Azul de Metileno).	N/A	Farmacopeia Brasileira 5ª edição Bactérias: 10 <sup>4</sup> UFC/mL Fungos: 10 <sup>2</sup> UFC/mL Máximo 10 <sup>2</sup> UFC/mL de bactéria Gram negativa bile tolerante; Ausência de <i>Salmonella</i> em 10mL; Ausência de <i>E. coli</i> e <i>S. aureus</i> em 1mL.	Xaropes dos raizeiros: incontáveis UFC no meio de cultura EMB, além de 5 UFC/mL e 1 UFC/mL no ágar Sabouraud.  Xaropes das farmácias: não houve crescimento microbiano.	Os xaropes comercializados por raizeiros apresentaram-se impróprios para consumo.	Ramos et al. (2018)
<b>Folhas de <i>Hancornia speciosa</i></b>	Contagem total de microrganismos mesófilos, bolores e leveduras. Contagem de coliformes totais, <i>E. coli</i> e <i>S. aureus</i> .	Diluição das amostras em caldo caseína. Semeadura em profundidade de ágar APC e ágar batata dextrose.	Clostridium sulfito redutor <i>Salmonella</i> spp.	Organização Mundial da Saúde  Limite de 10 <sup>5</sup> UFC/g para fitoterápicos  Ausência de <i>Salmonella</i> sp. e <i>Clostridium</i> sp.	Bactérias: 6,25 x 10 <sup>4</sup> UFC/g Fungos: 6,82 x 10 <sup>3</sup> UFC/g Coliformes: 12,4 x 10 <sup>3</sup> UFC/g <i>E. coli</i> : < 1 UFC/g <i>S. aureus</i> : < 10 UFC/g  Ausência de <i>Clostridium</i> sp., <i>Salmonella</i> sp., <i>E. coli</i> e <i>S. aureus</i> .	Estão de acordo com as normas vigentes estabelecidas pela OMS.	dos Santos et al. (2018)
<b>Extrato fluido de folhas de <i>Mikania glomerata</i> Sprengl</b>	Contagem de microrganismos viáveis.	Diluição da amostra em soro fisiológico 0,9%. Semeadura em profundidade de ágar nutriente.	N/A	Farmacopeia Brasileira 5ª edição  Bactérias: 10 <sup>4</sup> UFC/mL Fungos: 10 <sup>3</sup> UFC/mL	A amostra analisada encontrava-se em conformidade com os padrões estabelecidos, não havendo crescimento de microrganismos viáveis após o período de incubação.	De acordo com limites preconizados pela Farmacopeia.	da Silva et al. (2019)
<b>Xarope à base de <i>Annona muricata</i> L.</b>	Contagem de microrganismos viáveis.	Diluição da amostra em caldo caseína-soja. Semeadura em profundidade de ágar não especificado pelo autor.	<i>E. coli</i> <i>S. aureus</i> <i>Salmonella</i> spp.	Farmacopeia Brasileira 5ª edição  Bactérias: 10 <sup>4</sup> UFC/mL Fungos: 10 <sup>2</sup> UFC/mL Máximo 10 <sup>2</sup> UFC/mL de bactéria Gram negativa bile tolerante; Ausência de <i>Salmonella</i> em 10mL; Ausência de <i>E. coli</i> e <i>S. aureus</i> em 1mL.	Bactérias: 3,33 x 10 <sup>2</sup> a 3,35 x 10 <sup>2</sup> UFC/mL Fungos: 1,7 x 10 <sup>1</sup> a 4,27 x 10 <sup>2</sup> UFC/mL  Microrganismos pesquisados não foram identificados.	De acordo com limites preconizados pela Farmacopeia.	de Cabral Sobreira et al. (2019)

**Continuação Quadro 1** – Levantamento de técnicas de controle de qualidade microbiológicas utilizadas em fitoterápicos ou plantas medicinais.

<p><b>Fitoterápicos em várias formas farmacêuticas: xaropes, produtos de uso tópico, colírios e sólidos orais</b></p>	<p>Contagem total de bactérias aeróbias, bolores e leveduras.</p>	<p>Diluições seriadas em caldo caseína e semeadura em profundidade de ágar caseína-soja e ágar Sabouraud-dextrose.</p>	<p><i>Bacillus</i> spp.  <i>Pseudomonas</i> sp.  <i>S. aureus</i>  <i>E. coli</i>  <i>Enterobacter</i> sp.  <i>Klebsiella</i> sp.  <i>Salmonella</i> spp.  <i>Aspergillus</i>  <i>Candida</i></p>	<p>Farmacopeia Americana (USP 42).                  Limites:  <b>Líquidos orais e produtos de uso tópico</b> (UFC/mL):                  Contagem de bactéria: <math>\leq 10^2</math>                  Contagem de fungos: <math>\leq 10^1</math>  <b>Sólidos orais</b> (UFC/g):                  Contagem de bactéria: <math>\leq 10^3</math>                  Contagem de fungos: <math>\leq 10^2</math>  <b>Produtos orais:</b> Ausência <i>E. coli</i>  <b>Produtos tópicos:</b> Ausência <i>P. aeruginosa</i> e <i>S. aureus</i>.  <b>Colírios:</b> Estéreis</p>	<p>17% dos xaropes, 27% dos produtos tópicos, 43% dos sólidos orais e 80% dos colírios não atenderam aos limites microbiológicos para bactérias, enquanto 33% dos xaropes, 7% dos produtos tópicos, 36% dos sólidos orais e 20% dos colírios não atenderam aos limites microbiológicos para bolores e leveduras. Microrganismos identificados: <i>B. subtilis</i>, <i>B. cereus</i>, <i>Pseudomonas</i> sp., <i>Staphylococcus</i> sp., <i>E. coli</i>, além de fungos do gênero <i>Aspergillus</i> e <i>Candida</i>.</p>	<p>46% dos produtos ultrapassaram os limites para contagem de microrganismos aeróbios e 24%, para bolores e leveduras.</p>	<p>Carrasco et al. (2020)</p>
<p><b>Fitoterápicos de administração oral ou tópica</b></p>	<p>Contagem total de bactérias e fungos</p>	<p>Diluição das amostras em caldo caseína. Semeadura em profundidade de ágar caseína-soja e ágar Sabouraud-dextrose.</p>	<p><i>E. coli</i>  <i>Salmonella</i> spp.  <i>P. aeruginosa</i>  <i>S. aureus</i></p>	<p>Organização Mundial da Saúde (OMS)                  Limite de <math>10^5</math> UFC/g ou mL para fitoterápicos</p>	<p>16,7% dos fitoterápicos caseiros e 15,1% dos fitoterápicos comerciais estavam acima do limite preconizado pela OMS. Os microrganismos mais comumente isolados dos fitoterápicos foram <i>S. aureus</i> (49,2%), seguido de <i>Salmonella</i> spp. (34,8%), <i>E. coli</i> (25,8%) e <i>P. aeruginosa</i> (14,4%).</p>	<p>31,8% das amostras estavam impróprias para uso.</p>	<p>de Sousa Lima et al. (2020)</p>
<p><b>Xarope fitoterápico com seis plantas medicinais e 1 xarope base</b></p>	<p>Contagem total de bactérias aeróbias, bolores e leveduras.</p>	<p>Diluição da amostra em caldo Mueller Hinton. Semeadura em profundidade de ágar caseína-soja e ágar Sabouraud-dextrose.</p>	<p>N/A</p>	<p>Farmacopeia Brasileira 6ª edição                  Bactérias: <math>10^4</math> UFC/mL                  Fungos: <math>10^2</math> UFC/mL                  Máximo <math>10^2</math> UFC/mL de bactéria Gram negativa bile tolerante;                  Ausência de <i>Salmonella</i> em 10mL; Ausência de <i>E. coli</i> e <i>S. aureus</i> em 1mL.</p>	<p>Ausência de bactérias; Crescimento de fungos nos dois xaropes, porém, abaixo dos limites preconizados pela farmacopeia.</p>	<p>De acordo com limites preconizados pela Farmacopeia.</p>	<p>Pirani et al. (2020)</p>

**Continuação Quadro 1** – Levantamento de técnicas de controle de qualidade microbiológicas utilizadas em fitoterápicos ou plantas medicinais.

<p><b>Gargarejo à base de associação de plantas medicinais (romã, gengibre e tansagem) provenientes da Oficina de Remédios Caseiros.</b></p>	<p>Contagem de microrganismos viáveis</p>	<p>Diluições seriadas em caldo caseína. Semeadura em profundidade de ágar caseína-soja e ágar Sabouraud-dextrose.</p>	<p><i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> Fungos</p>	<p>Farmacopeia Brasileira 6ª edição  Bactérias: 10<sup>4</sup> UFC/mL Fungos: 10<sup>2</sup> UFC/mL Máximo 10<sup>2</sup> UFC/mL de bactéria Gram negativa bile tolerante Ausência de: <i>S. aureus</i>, <i>P. aeruginosa</i> e <i>Clostridium</i> sp.</p>	<p>A contagem de bactérias variou de 1,0 x 10<sup>2</sup> UFC/mL a 1,6 x 10<sup>3</sup> UFC/mL  A contagem de fungos variou de 2,0 x 10<sup>1</sup> UFC/mL a 3,7 x 10<sup>2</sup> UFC/mL.</p>	<p>Satisfatório, segundo autor. Porém, uma amostra apresentou contagem de fungos acima do limite.</p>	<p>Freitas et al. (2021)</p>
<p><b>Solução fitoterápica contendo extrato de seis plantas medicinais: <i>Rehmannia radix preparata</i>, <i>Fructus corni officinalis</i>, <i>Radix dioscorea oppositae</i>, <i>Sclerotiumporia cocos</i>, <i>Cortex moutan radidis</i> e <i>Rhizoma alismatis orientalis</i>.</b></p>	<p>Contagem total de bactérias aeróbias, bolores e leveduras.</p>	<p>Diluição das amostras em caldo Müller-Hinton. Semeadura em profundidade de ágar caseína-soja e ágar Sabouraud-dextrose.</p>	<p>N/A</p>	<p>Farmacopeia Brasileira 6ª edição  Bactérias: 10<sup>4</sup> UFC/g Fungos: 10<sup>2</sup> UFC/g Ausência de <i>E. coli</i> em 1 g. Ausência de <i>Salmonella</i> em 10 g.</p>	<p>Ausência de crescimento de bactérias e fungos durante as análises.</p>	<p>De acordo com limites preconizados pela Farmacopeia.</p>	<p>Machado et al. (2021)</p>
<p><b>Extratos secos de: <i>Cymbopogon citratus</i>, <i>Baccharis trimera</i>, <i>Aesculus hippocastanum</i>, <i>Equisetum arvense</i>, <i>Ginkgo biloba</i>, <i>Echinodorus grandiflorus</i>, <i>Curcuma longa</i>, <i>Piper methysticum</i>, <i>Melissa officinalis</i> e <i>Passiflora incarnata</i>.</b></p>	<p>Contagem total de bactérias, bolores e leveduras.</p>	<p>Diluições seriadas em solução salina. Posteriormente foi realizado semeadura em profundidade de ágar APC e semeadura em superfície de ágar batata dextrose.</p>	<p><i>Salmonella</i> sp. <i>Shigella</i> sp.</p>	<p>Farmacopeia Brasileira 6ª edição.  Bactérias: 10<sup>4</sup> UFC/g Fungos: 10<sup>2</sup> UFC/g Ausência de <i>E. coli</i> em 1g e <i>Salmonella</i> em 10g.</p>	<p>Contagem de bactérias: &lt;10 UFC/g  Ausência de: <i>Salmonella</i> sp. e <i>Shigella</i> sp.  Contagem de fungos: &lt; 10<sup>3</sup> UFC/g</p>	<p>O autor segue metodologia descrita por Barbosa et al. (2014), porém utiliza limites descritos pela Farmacopeia Brasileira 6ª edição. Estão próprios para uso.</p>	<p>Meotti et al. (2021)</p>



**Continuação Quadro 1** – Levantamento de técnicas de controle de qualidade microbiológicas utilizadas em fitoterápicos ou plantas medicinais.

<p><b>Plantas Mediciniais: <i>Cynara scolymus</i> L. e <i>Matricaria chamomilla</i> L.</b></p>	<p>Contagem total de bactérias mesófila, bolores e leveduras. Contagem de coliformes e contagem de Salmonella.</p>	<p>Diluições seriadas em solução salina. Semeadura em superfície de ágar Müller-Hinton, ágar Sabouraud-dextrose, ágar MacConkey e ágar <i>Salmonella-Shigella</i>.</p>	<p>N/A</p>	<p>Farmacopeia Brasileira 5ª edição  Bactérias: 10<sup>7</sup> UFC/g Fungos: 10<sup>4</sup> UFC/g Máximo de 10<sup>2</sup> UFC/g de <i>E. coli</i>; Máximo 10<sup>4</sup> UFC/g de bactéria Gram negativa bile tolerante; Ausência de <i>Salmonella</i> em 10g.</p>	<p><b>Bactérias:</b> Camomila: Ausente Alcachofra: 1,0 x 10<sup>3</sup> UFC/g <b>Fungos:</b> Camomila: Ausente Alcachofra: 2,2 x 10<sup>3</sup> UFC/g <b>Coliformes:</b> Camomila: 2,0 x 10<sup>4</sup> UFC/g Alcachofra: Ausente <b>Salmonella:</b> Camomila: Ausente Alcachofra: Ausente</p>	<p>As amostras de camomila estavam impróprias para uso, devido a presença de coliformes.</p>	<p>dos Santos Mascarenhas et al. (2021)</p>
<p><b>Folhas de <i>Arrabidaea chica</i></b></p>	<p>Contagem total de bactérias aeróbias mesófilas e contagem total de fungos e leveduras</p>	<p>Diluições seriadas em água peptonada 0,1%. Para contagem de bactérias foi utilizado semeadura em profundidade de ágar APC. Para contagem de fungos foi utilizado a metodologia de espalhamento em placa contendo ágar batata dextrose acrescido de 0,1% de Cloranfenicol.</p>	<p>N/A</p>	<p>Farmacopeia Brasileira 5ª edição  Bactérias: 10<sup>7</sup> UFC/g Fungos: 10<sup>4</sup> UFC/g  Máximo de 10<sup>2</sup> UFC/g de <i>E. coli</i>; Máximo 10<sup>4</sup> UFC/g de bactéria Gram negativa bile tolerante; Ausência de <i>Salmonella</i> em 10g.</p>	<p>A contagem de bactérias variou de &lt;10 a 1,72 x 10<sup>5</sup> UFC/g.  A contagem de fungos variou de &lt;10 a 2,27 x 10<sup>4</sup> UFC/g.</p>	<p>2 amostras (14%) apresentaram-se insatisfatórias em relação a contagem de fungos.</p>	<p>de Souza et al. (2022)</p>

Nota: UFC = Unidade Formadora de Colônia; N/A = não se aplica; APC = Ágar Plate Count. Fonte: Autoras (2022).

#### 4. Discussão

Os produtos de origem vegetal podem apresentar uma elevada contaminação microbiana, como bactérias, fungos e vírus. Os microrganismos são geralmente provenientes do solo, que é a microbiota natural ou mesmo introduzidos durante a manipulação inadequada da colheita, secagem e armazenamento desses produtos, podendo ser uma fonte de contaminação secundária (OMS, 2007). Esses e outros fatores, como poluição na água de irrigação e atmosfera, são importantes e devem ser considerados no controle de qualidade da planta medicinal, para que não possa afetar na qualidade do produto final, que será o medicamento fitoterápico.

Por mais que esses produtos sejam classificados como não estéreis, ao apresentarem elevada carga microbiana, isso poderá comprometer a estabilidade e conseqüentemente causar a perda da eficácia desses fitoterápicos. Devido à preocupação com esses parâmetros, a regulação sanitária brasileira publicou no ano de 2010 a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 14, atualmente revogada pela RDC nº 26/2014, no qual determina que medicamentos fitoterápicos devem ser registrados conforme as normas da Anvisa e a pesquisa de contaminantes microbiológicos deve estar de acordo com especificações da Farmacopeia (Brasil, 2010; Brasil, 2014; Brasil, 2019).

Nos resultados obtidos no presente estudo (Quadro 1), observou-se que, dos 20 artigos analisados, apenas nove apresentaram resultados satisfatórios, ou seja, abaixo dos limites microbiológicos preconizados em compêndios oficiais, para todas as amostras analisadas pelos autores.

Porém, a maioria dos estudos encontrados (55%) apresentou crescimento microbiológico em seus produtos analisados, como por exemplo, a pesquisa desenvolvida por Matos (2016) que, ao analisar microbiologicamente amostras de pomada oral base de *Libidibia ferrea*, observou macroscopicamente o crescimento de colônias de fungos. Contudo, o autor não determinou o quantitativo de fungos encontrados, não dando, portanto, uma conclusão à sua pesquisa em relação a este quesito, uma vez que nesse tipo de produto pode haver uma quantidade aceitável de bolores e leveduras. Um controle de qualidade microbiológico mais rigoroso seria de extrema importância para os leitores que buscam sobre o tema e até mesmo para a contribuir com a regulação sanitária.

Keter (2017) realizou a técnica de contagem apenas de fungos em diversos produtos à base de plantas medicinais. Para realização da contagem foi utilizado Ágar Sabouraud-dextrose suplementado com o antibiótico cloranfenicol, para certificar que apenas colônias fúngicas cresceriam no meio de cultura, uma vez que, por ser um antibiótico de amplo espectro, iria dificultar o crescimento bacteriano. Em seu resultado, foi observado que 72% das amostras apresentaram contaminação fúngica dos gêneros *Penicillium* sp., *Rhodotorulla* sp., *Aspergillus* sp., *Saccharomyces* sp. e *Candida* sp.. Porém, desse total de amostras contaminadas, 69% dos produtos estavam impróprios para uso, pois apresentaram contagem de fungos acima dos limites preconizados pela Farmacopeia Americana. Entretanto, essa técnica utilizada pelo autor não corrobora com o que a Farmacopeia Americana sugere, pois além de determinar o quantitativo de fungos, deve-se também determinar o número de bactérias nesses tipos de produtos.

A contaminação por fungos em fitoterápicos pode acarretar o desenvolvimento de micotoxinas. As micotoxinas são um grupo de cerca de 400 metabólitos secundários tóxicos produzidos por espécies de fungos toxigênicos pertencentes aos gêneros *Aspergillus*, *Penicillium*, *Alternaria* e *Fusarium* (Ałtyn & Twaruzek, 2020). As micotoxinas mais prejudiciais à saúde dos humanos são as aflatoxinas, ocratoxina A, fumonisinas, zearalenona e desoxinivalenol. Essas micotoxinas foram identificadas como cancerígenas, teratogênicas e mutagênicas. Além disso, podem danificar células, rim, sistema reprodutivo, sistema imunológico e sistema nervoso central (Zhang et al., 2018).

No estudo desenvolvido por Ramos e colaboradores (2018), houve uma análise comparativa entre amostra de xarope de guaco (*Mikania glomerata*) preparado de forma artesanal e xarope produzido em farmácia de manipulação. Nos resultados

observados, o xarope produzido pela farmácia de manipulação não apresentou contaminação microbiana, enquanto o xarope produzido artesanalmente apresentou crescimento maciço de bactérias Gram negativas em ágar eosina azul de metileno (EMB), porém não foi descrito a presença de coloração verde metálica nas colônias bacterianas, o que caracterizaria presença de *Escherichia coli*. No entanto, esses resultados demonstram que, quando há um controle de qualidade mais rigoroso, aumenta a probabilidade de que os produtos farmacêuticos possuam um limite aceitável de microrganismos ou até mesmo a ausência destes.

Este estudo desenvolvido por Ramos e colaboradores (2018) corrobora com os resultados encontrados no estudo desenvolvido por Ferreira (2016), no qual foi avaliado a qualidade microbiológica de fitoterápicos a base de *Curcuma longa* desde a matéria prima até o produto final, com as amostras provenientes de diferentes agricultores. Em dois anos de estudo, 86% das amostras analisadas estavam impróprias para uso em todas as etapas, com contagem de bactérias e fungos acima dos limites estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira, além da presença de microrganismos como *E. coli*, *S. aureus* e *Salmonella* spp. Após o acompanhamento da própria autora e orientação aos agricultores em relação às boas práticas de fabricação, foi visto uma redução significativa da carga microbiana nas amostras analisadas, fortalecendo a importância de um controle de qualidade rigoroso para minimização de riscos de contaminação no produto.

Microrganismos potencialmente patogênicos, como *E. coli*, *S. aureus* e *Salmonella* spp., podem causar uma série de agravos à saúde humana como gastroenterite, bacteremia, endocardite, infecção nos tratos urinários e respiratórios, podendo levar ao óbito. As etapas durante a produção de medicamentos fitoterápicos que mais apresentam risco de contaminação microbiana são as de cultivo e colheita da planta medicinal (Dal Molim et al., 2016). Logo, a inclusão da avaliação microbiológica durante todas as fases do processo é de extrema importância para garantir a qualidade do produto final.

Uma técnica apresentada por Gouvêa e colaboradores (2018), foi a utilização de irradiação gama como agente físico descontaminante em produtos fitoterápicos, melhorando a qualidade microbiológica das matérias primas e a segurança dos produtos finais. Foi observado no estudo que ao analisar microbiologicamente folhas de guaco antes da irradiação gama, as mesmas apresentaram contaminação bacteriana elevada e contaminação fúngica acima do limite estabelecido pela Farmacopeia Brasileira. Porém, ao utilizar diferentes doses de irradiação gama nessas folhas (2.0, 3.5, e 5.0 kGy), a carga microbiana foi satisfatoriamente reduzida, levando à esterilização da matéria prima na maior dose utilizada. Além disso, os efeitos genotóxicos e citotóxicos não foram aumentados nos modelos *in vitro* e *in vivo*, sugerindo que essa técnica é segura e eficaz para fins de controle microbiológico.

Meotti e colaboradores (2021) realizaram análise microbiológica de extrato seco de diversas plantas medicinais utilizando metodologia descrita por Barbosa e colaboradores (2014), no qual foi realizado análise em alimentos e não medicamentos, sendo metodologias e limites microbiológicos diferentes. No entanto, os autores concluíram que seus resultados obtidos atendem aos valores preconizados pela Farmacopeia Brasileira (6ª edição). Para obter uma conclusão mais fidedigna seria interessante que o estudo se baseasse na metodologia que é preconizada pela farmacopeia, no qual utiliza meios de cultura, temperatura e período de incubação diferentes da metodologia adotada por Barbosa e colaboradores (2014), o que pode influenciar no resultado final da análise microbiológica.

Em 2015, um estudo desenvolvido por Gonçalves e colaboradores, abordava sobre a presença de contaminantes microbiológicos em plantas medicinais ou fitoterápicos. Foi relatado que, quando a quantidade de microrganismos presentes nesses produtos era superior aos limites estabelecidos pela legislação vigente, poderia causar riscos para o consumidor uma vez que a maioria destes, são potencialmente patogênicos ao homem. Além disso, podem causar alteração das características químicas dos compostos resultantes do metabolismo vegetal, podendo diminuir a eficácia terapêutica ou mesmo levar à formação de substâncias tóxicas (Gonçalves et al., 2015). Contudo, mesmo em estudos mais recentes, como por exemplo,

desenvolvidos por dos Santos Mascarenhas e colaboradores (2021) e Souza e colaboradores (2022), ainda foi possível encontrar amostras de plantas medicinais contaminadas com microrganismos.

Visto isso, os resultados obtidos no presente estudo demonstraram a necessidade e a importância de realizar o controle da qualidade microbiológica seja em plantas medicinais, drogas vegetais ou medicamentos fitoterápicos, para garantir maior qualidade, segurança e eficácia. Além disso, nem todos os artigos ou trabalhos acadêmicos analisados seguem corretamente o controle que deve ser realizado e por isso carecem de uma maior sensibilização quanto a essa prática.

## 5. Conclusão

Fitoterápicos e plantas medicinais vem sendo utilizados para tratamento de diversas doenças há milhares de anos. O controle da qualidade microbiológica desses produtos deve ser realizado com bastante rigor, visto que produtos de origem vegetal naturalmente abrigam vários microrganismos que podem afetar na qualidade do produto final e, sobretudo, agravar a saúde do indivíduo que utiliza um produto contaminado. Neste estudo foi discutida a importância do controle de qualidade microbiológico nesses produtos. Tendo em vista o exposto, considera-se que os medicamentos fitoterápicos devem ser considerados com o mesmo rigor que os medicamentos sintéticos. O controle da qualidade microbiológica deve ocorrer em todas as etapas do processo de produção, a fim de minimizar os riscos de contaminação no produto final, consequentemente, comercializar produtos próprios para o consumo humano.

Em consideração aos futuros artigos que se adentram sobre o assunto, sugere-se que estudos mais criteriosos acerca do tema sejam realizados. O amplo entendimento sobre controle microbiológico em medicamentos fitoterápicos e plantas medicinais irá favorecer não só a comercialização de um produto de qualidade, mas, principalmente, garantir a saúde do indivíduo.

## Referências

- Altyn, I., & Twaruzek, M. (2020). Mycotoxin contamination concerns of herbs and medicinal plants. *Toxins*, 12(3), 182.
- Brasil. (2010). Farmacopeia Brasileira 5. ed. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Brasília, DF.
- Brasil. (2019). Farmacopeia Brasileira 6. ed. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Brasília, DF.
- Brasil. (2006). Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica. Brasília, DF.
- Brasil. (2014). RDC 26-Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. ANVISA. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. Brasília, DF.
- Carrasco, D., Espinoza, R., Alejandro, G., Martínez, J., Santamaría-Aguirre, J., Zúñiga, F., ... & Terán, R. (2020). Evaluation of the microbiological quality of natural processed products for medicinal use marketed in Quito, Ecuador. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 37, 431-437.
- Cordeiro, A. M., Oliveira, G. M. D., Rentería, J. M., & Guimarães, C. A. (2007). Revisão sistemática: uma revisão narrativa. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 34, 428-431.
- Dal Molim, G., de Souza Braga, M., Satiko Kikuchi, I., R Nemțanu, M., Dua, K., & de Jesus Andreoli Pinto, T. (2016). The microbial quality aspects and decontamination approaches for the herbal medicinal plants and products: an in-depth review. *Current pharmaceutical design*, 22(27), 4264-4287.
- da Silva, C. B. (2019). Controle microbiológico de produto fitoterápico não estéril. *Anais da III semana de estudos farmacêuticos e II mostra científica de farmácia da FACENE*, 44.
- de Cabral Sobreira, A. L., da Costa, D. A., Carmo, E. S., & de Souza, J. B. P. (2019). Aspectos legais e qualidade de um produto fitoterápico à base de graviola (*Annona Muricata* Linn). *Infarma-Ciências Farmacêuticas*, 31(4), 305-316.
- de Souza, G. H. C., Andrade, V. M., de Resende Machado, A. M., & Gomes, F. D. C. O. (2022). Análise da qualidade de amostras de Pariri (*Arrabidaea chica*) comercializadas em Belo Horizonte-MG. *Research, Society and Development*, 11(3), e29711326663-e29711326663.

- de Sousa Lima, C. M., Fujishima, M. A. T., de Paula Lima, B., Mastroianni, P. C., de Sousa, F. F. O., & da Silva, J. O. (2020). Microbial contamination in herbal medicines: a serious health hazard to elderly consumers. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 20(1), 1-9.
- dos Santos Mascarenhas, L., dos Santos Souza, S., de Oliveira, V. J. S., & de Brito, N. M. (2021). Controle de Qualidade das Plantas Medicinais *Cynara scolymus* L. e *Matricaria chamomilla* L., Comercializadas em Santo Antônio de Jesus-BA. *Ensaios e Ciência C Biológicas Agrárias e da Saúde*, 25(3), 346-351.
- dos Santos, U. P., Tolentino, G. S., Morais, J. S., de Picoli Souza, K., Estevinho, L. M., & Dos Santos, E. L. (2018). Physicochemical characterization, microbiological quality and safety, and pharmacological potential of *Hancornia speciosa* Gomes. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018.
- Fernandes, F. H. A., Boylan, F., & Salgado, H. R. N. (2018). Quality standardization of herbal medicines of *Spondias dulcis* Parkinson using analytical and microbiological analysis. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 134(3), 1923-1928.
- Ferreira, J. A. B. (2016). Determinação da qualidade microbiológica de *Schinus terebinthifolius* e *Curcuma longa*, da matéria prima até o produto final. [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro. Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde. 144p.
- Freitas, L. C., de Cabral Sobreira, A. L., de Andrade Júnior, F. P., Santos Carmo, E., & Pereira de Souza, J. B. (2021). Caracterização físico-química, fitoquímica e avaliação da eficácia antimicrobiana de um gargarejo fitoterápico. *Revista Colombiana de Ciências Químico-Farmacêuticas*, 50(1), 253-268.
- Gonçalves, V. S., de Holanda Braz, P., de Melo, T. L., Brandão, R. S., & Pinto, M. V. (2015). Análise microbiológica de preparações medicinais adquiridas em raizeiro na cidade de Sanclerlândia, Goiás. *Revista Eletrônica Faculdade Montes Belos*, 8(1).
- Gouvêa, M. M., Ferreira-Machado, S. C., da Silva, T. M., Lima, J. S., Lau, C. S. C., Esper, L. M. R., ... & de Freitas Peregrino, C. A. (2018). Decontamination of *Mikania glomerata* leaves by gamma irradiation: coumarin determination by HPLC-DAD, microbiological control and genotoxicological studies. *Planta Medica*, 84(01), 65-72.
- Keter, L., Too, R., Mwikwabe, N., Mutai, C., Orwa, J., Mwamburi, L., ... & Korir, R. (2017). Risk of fungi associated with aflatoxin and fumonisin in medicinal herbal products in the Kenyan market. *The Scientific World Journal*, 2017.
- Lima, B. T. D. M. (2018). Caracterização microbiológica, eficácia antimicrobiana e determinação de parâmetros físico-químicos de tintura de pega-pinto (*Boerhavia diffusa* L.). [Trabalho de Conclusão de Curso]. Paraíba. Universidade Federal de Campina Grande. 45p.
- Machado, B. I., de Lima, C. B., Guidi, A. C., Teston, A. P. M., Romanichen, F. M. D. F., de Mello, J. C. P., & de Medeiros Araújo, D. C. (2021). Estudo de estabilidade acelerada de solução contendo extrato de plantas da Medicina Tradicional Chinesa. *Research, Society and Development*, 10(14), e31101421624-e31101421624.
- Matos, A. J. P. (2016). Controle de qualidade físico-químico de uma formulação de pomada orabase de *Libidibia ferrea* ex. *Caesalpinia ferrea* L. [Dissertação de Mestrado]. Amazonas. Universidade Federal do Amazonas. 64p.
- Meotti, F. L., da Silva, A. C. P., Gumy, M. P., Duarte, A. F., Carneiro, V. P. P., Benedetti, V. P., & Velasquez, L. G. (2021). Avaliação físico-química e microbiológica de fitoterápicos utilizados em uma farmácia municipal de manipulação. *Research, Society and Development*, 10(8), e45710817557-e45710817557.
- Montes, R. A., Souza, R. O., Moraes, S. R., Miranda, M. G., Friede, R., Lima, A. L. S., & Avelar, K. (2017). Qualidade microbiológica de drogas vegetais utilizadas na fitoterapia popular. *Rev Espacios (Caracas)*, 38(11), 12-20.
- Oliveira, L. B. D. B. (2017). Avaliação microbiológica de xaropes fitoterápicos contendo *Mikania glomerata* S., comercializados no município de Santo Antônio de Jesus-Ba. [Trabalho de Conclusão de Curso]. Bahia. Faculdade Maria Milza. 47p.
- OMS. Organização Mundial da Saúde. Guidelines for Assessing Quality of Herbal Medicines with Reference to Contaminants and Residues, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2007.
- Passarinho, A. M., Silva, R. F., Coêlho, M. L., de Castro, A. D. M., & de Sousa, V. F. (2018). Análise Total da Qualidade em Cápsulas de *Passiflora incarnata* L./Total Analysis of Quality in Capsules of *Passiflora incarnata* L. *Saúde em Foco*, 64-77.
- Pirani, A. C., Guidi, A. C., Romanichen, F. M. D. F., Ortiz, M. A. L., Teston, A. P. M., de Mello, J. C. P., & de Medeiros Araújo, D. C. (2020). Estudo de estabilidade acelerada de xarope fitoterápico. *Brazilian Journal of Development*, 6(9), 69918-69930.
- Ramos, A. S., de Moraes Leite, E., de Magalhães, K. S., Scapini, L. A., & Duarte, J. M. A. (2018). Comparação microbiológica dos xaropes de guaco (*Mikania glomerata* spreng). Comercializados por raizeiros e em farmácia de manipulação de Várzea Grande-MT. *Seminário Transdisciplinar da Saúde*, (06).
- USP. (2019). The United States Pharmacopeial Convention. Vol. 4. En: *United States Pharmacopeia* USP 42. Rockville (MD).
- Valeriano, A. C. D. F. R., da Silva Junior, E. X., Bedor, C. N. G., & da Costa, M. M. (2017). O Uso da Fitoterapia na medicina por Usuários do SUS, Uma Revisão Sistemática. *ID on line. Revista de psicologia*, 10(33), 219-236.
- Zhang, L., Dou, X. W., Zhang, C., Logrieco, A. F., & Yang, M. H. (2018). A review of current methods for analysis of mycotoxins in herbal medicines. *Toxins*, 10(2), 65.