

Desenvolvimento de comprimido a base do óleo essencial de *Lippia alba*

Development of a pill based on the essential oil of *Lippia alba*

Desarrollo de la tableta a base de aceite esencial de *Lippia alba*

Recebido: 25/04/2020 | Revisado: 26/04/2020 | Aceito: 26/04/2020 | Publicado: 01/05/2020

Alan Rodrigues da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9633-363X>

Universidade de Fortaleza, Brasil

E-mail: alan_rodrigues.2010@yahoo.com.br

Leandro Pereira Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2010-8575>

Universidade de Fortaleza, Brasil

E-mail: leopereiralima1@gmail.com

Charlie Pinheiro Pazini

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7723-5399>

Universidade de Fortaleza, Brasil

E-mail: pazinic@hotmail.com

Camila de Lima Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8511-3677>

Universidade de Fortaleza, Brasil

E-mail: camilalimapetunifor@gmail.com

Thais Maria Sousa Andrade

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9012-1364>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: Thaysandrade230@gmail.com

Lissandra de Sousa Rocha Barros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2245-0646>

Centro universitário santo Agostinho, Brasil

E-mail: lissrb@gmail.com

Lucas de Freitas Leite de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1287-9011>

Faculdade Diferencial Integral, Brasil

E-mail: lukascontawp@live.com

Fabiana Pereira Soares

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6495-9793>

Universidade de Fortaleza, Brasil

E-mail: fabiana@unifor.br

Angelo Roncalli Alves e Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0791-8696>

Universidade de Fortaleza, Brasil

E-mail: angelor@unifor.br

Resumo:

A erva-cidreira (*Lippia alba* quimiotipo II; Verbenaceae), espécie vegetal que faz parte do elenco de plantas medicinais do programa Farmácia Viva do Ceará, possui em suas folhas óleo essencial rico em citral, que responde pela sua propriedade ansiolítica. A realização da presente pesquisa objetivou a implementação de uma nova forma farmacêutica à base de erva cidreira em farmácias vivas, que possa ser utilizada para o tratamento da ansiedade. O óleo essencial foi obtido por hidrodestilação. A base do comprimido se constituiu em lactose, celulose, álcool, solução de amido a 10% e óleo essencial de *L. alba*. O granulado foi avaliado através da densidade aparente, densidade compactada, Proporção de Hausner, Índice de Carr, ângulo de repouso, velocidade de escoamento, propriedade organoléptica e umidade. A mistura obtida apresentou fluxibilidade adequada de acordo com os parâmetros de análise. O comprimido foi avaliado através do peso médio, dureza, friabilidade, desintegração e cromatografia em camada delgada.

Palavras-chaves: Erva-cidreira; Comprimido; Ansiolítico.

Abstract:

The lemongrass (*Lippia alba* quimiotipo II; Verbenaceae), a plant species that is part of the list of medicinal plants of the program Live Pharmacy of Ceará, has in its leaves essential oil rich in citral, which accounts for its anxiolytic property. The accomplishment of the present research will aim at the implementation of a new pharmaceutical form based on lemongrass in “Farmácias Vivas” that can be used for the treatment of anxiety. This oil will be obtained by hydrodistillation method. The base of the tablet will consist of lactose, cellulose, alcohol, 10%

starch solution and *L. alba* essential oil. The granulate was evaluated by the apparent density, compacted density, Hausner Ratio, Carr Index, resting angle, flow velocity, organoleptic property and humidity. The obtained mixture presents adequate flowability according to the analysis parameters. The tablet was evaluated by weight average, hardness, friability, disintegration and thin layer chromatography.

Keywords: Lemongrass; Tablet; Anxiolytic.

Resumen:

La hierba de limón (*Lippia alba* quimiotipo II; Verbenaceae), una especie de planta que forma parte de la lista de plantas medicinales del programa Farmacia en vivo de Ceará, tiene en sus hojas un aceite esencial rico en citral, lo que explica su propiedad ansiolítica. La realización de la presente investigación tendrá como objetivo la implementación de una nueva forma farmacéutica basada en limoncillo en “Farmácias Vivas” que puede usarse para el tratamiento de la ansiedad. Este aceite se obtendrá por método de hidrodestilación. La base de la tableta consistirá en lactosa, celulosa, alcohol, solución de almidón al 10% y aceite esencial de *L. alba*. El granulado se evaluó por la densidad aparente, la densidad compactada, la relación de Hausner, el índice de Carr, el ángulo de reposo, la velocidad de flujo, la propiedad organoléptica y la humedad. La mezcla obtenida presenta una capacidad de flujo adecuada de acuerdo con los parámetros de análisis. La tableta se evaluó por promedio de peso, dureza, friabilidad, desintegración y cromatografía en capa fina.

Palabras clave: Lemongrass; Tableta; Ansiolítico.

1. Introdução

A descoberta de novos medicamentos tem tido avanços devido a compreensão das vias bioquímicas e fisiológicas, alvos moleculares e de mecanismos que levam ao surgimento e desenvolvimento de doenças. As bases medicamentosas são oriundas de fontes como síntese orgânica, modificações moleculares de ativos existentes na terapêutica e de recursos naturais (vegetal, animal e micro-organismos) (Robbers et al., 1997); e com relação a estes últimos, houve um aumento na procura por terapias complementares e produtos naturais como recursos terapêuticos. O interesse por medicamentos à base de drogas vegetais relaciona-se a diversos fatores, entre eles: os efeitos indesejáveis e prejuízos causados pelo uso abusivo e incorreto de medicamentos sintéticos (Rates, 2001).

Dentre os vários programas de fitoterapia voltados para a atenção básica a saúde, encontra-se a Farmácia Viva, instituída no Sistema único de Saúde (SUS) pela Portaria nº. 886/GM/MS, de 20 de abril de 2010, que também definiu como um local para o ato de manipular plantas medicinais e fitoterápicos (Brasil, 2010).

A espécie *Lippia alba* (Mill.) N.E.BR ex P. Wilson (Verbenaceae) compõe o elenco das plantas do programa Farmácias Vivas, sendo disponibilizada na forma de droga vegetal para chás e elixir ansiolítico. Possui em sua composição química, óleo essencial que, dependendo do quimiotipo, recebe as designações de acordo com os constituintes majoritários (Matos et al., 1996; Matos, 2000; Jannuzzi, 2006; Lorenzi & Matos, 2002).

Em ensaios não-clínicos, as substâncias citral (geranial (2E) -3,7-dimetilocta-2,6-dienal e neral (2Z) -3,7-dimetilocta-2,6-dienal), mirceno e limoneno, oriundos do óleo essencial da *L. alba*, demonstraram atividade sobre o sistema nervoso central, revelando que todos estes constituintes possuem efeitos sedativos e relaxante motor (Vale et al., 2002).

Foram realizados estudos em peixes para comprovar a ação anestésica do óleo essencial de *Lippia alba*, que tem como mecanismo de ação, modular o sistema GABAérgico o qual é o principal neurotransmissor inibidor do sistema nervoso central (Heldwein et al., 2012; Silva et al, 2012). Os efeitos sedativos, hipnóticos, miorelaxantes, anestésicos e ansiolíticos são conferidos ao aumento da neurotransmissão GABAérgica (Foster & Kemp, 2006)

O desenvolvimento de comprimidos à base de *L. alba* para a Farmácia Viva surgiu da necessidade de uma forma farmacêutica diferente do elixir, ou seja, não líquida, e ainda sem adição de açúcar, que pudesse atender também às necessidades de pacientes diabéticos. (Moreira, 2007). As formas farmacêuticas sólidas apresentam vantagens em relação às líquidas por serem produzidas em larga escala e por apresentarem uma melhor estabilidade química, física e microbiológica. Dentre várias formas farmacêuticas os comprimidos são leves, compactos, apresentam doses precisas e são bem aceitos pela população (Mamede et al., 2006; Moreira, 2007; Maximiano et al., 2010).

Neste sentido, o presente trabalho teve como objetivo desenvolver comprimidos a base de óleo essencial de *Lippia alba*, quimiotipo II, para a introdução de uma nova forma farmacêutica em farmácias vivas no auxílio do tratamento da ansiedade.

2. Materiais e Métodos

A pesquisa foi realizada nos laboratórios de Farmacognosia, Química e de Desenvolvimento Farmacotécnico da Universidade de Fortaleza (UNIFOR). Como afirma Pereira et al. (2018), as pesquisas laboratoriais se caracterizam pelas condições controladas para a realização dos experimentos.

O material vegetal, erva-cidreira (*Lippia alba* (Mill.) N.E.BR ex P. Wilson), foi coletado entre os meses de agosto e setembro de 2018, às 9 h, em área residencial do município de Eusébio, tratando-se de exemplar oriundo do Horto Oficial de Plantas Medicinais da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará.

Os ramos foliares foram secos à temperatura ambiente e grosseiramente triturados logo após. Foi utilizado o sistema de extração de óleo essencial por Clevenger (Farmacopeia brasileira, 2010). Foi introduzida 340,3 g da droga vegetal triturada em um balão de fundo redondo de cinco litros, contendo um volume de 3,5 litros de água destilada e pedras de ebulição. O aquecimento da manta foi acionado para o processo de destilação. Após o término do procedimento, com rendimento de 18% de óleo essencial foi separado, tratado com sulfato de sódio anidro para retirada total de água e conservado em refrigerador a 5°C.

Na produção do comprimido, primeiramente, foi utilizado 216 mg do óleo essencial no preparo do granulado a úmido, onde também foram empregadas as seguintes matérias-primas: lactose (77,4%), celulose (20%), estearato de magnésio (1%), dióxido de silício (1%), álcool (q.s) e solução de amido a 10%.

O granulado a úmido foi manipulado por meio de uma mistura geométrica dos componentes, tamisado em malha 60 e levado para estufa a uma temperatura de 40 a 45°C por um intervalo de tempo de 2 horas.

Com o objetivo de verificar se o granulado obtido apresentou as propriedades adequadas para uma ideal compressão, foram determinados os seguintes parâmetros tecnológicos:

2.1. Densidade aparente

Após a pesagem e tamisação do granulado, foi transferido para uma proveta de 100 mL, evitando movimentos bruscos. Em seguida foi realizada a leitura do volume ocupado pelo granulado. A partir da relação entre a massa e o volume ocupado pelo pó foi calculado a densidade aparente.

2.2 . Densidade compactada

O ensaio foi realizado de acordo com a Farmacopeia Americana (USP, 2006). Após a pesagem e tamisação do granulado foi transferido para uma profeta de 100 mL, sendo submetido a 300 batidas/minuto. Em seguida foi calculado a densidade compactada a partir da relação entre massa e volume ocupado pelo pó.

2.3. Proporção de Hausner (PH)

Utilizado para avaliar indiretamente as propriedades de fluxo de pós, calculado por: $PH = \text{densidade compactada} / \text{densidade aparente}$ (USP, 2006). Valores de PH entre 1,00 a 1,11 indicam excelente fluxo; PH entre 1,12 a 1,18 fluxo bom; PH entre 1,19 a 1,25 fluxo fraco; PH entre 1,26 a 1,45 fluxo pobre; $PH > 1,50$ fluxo muito pobre.

2.4. Índice de Carr (IC)

Trata-se de um método simples para avaliar indiretamente as propriedades de fluxo de pós, sendo IC calculado por: $IC = (\text{densidade compactada} - \text{densidade aparente} / \text{densidade compactada}) \times 100$. Valores de IC $< 10\%$ indicam excelente fluxo; IC de 11 a 15% fluxo bom; IC de 16 a 20% fluxo fraco; IC de 21 a 31 fluxo pobre; $IC > 32\%$ fluxo muito pobre (Wells, 2005; USP, 2006).

2.5. Ângulo de repouso

Cerca de 50,0 g da amostra foi transferida para interior de um funil de 250 ml com abertura de 11,3 mm, altura de 14 cm e base fixa. A partir da tangente determinada pela altura e raio formado pelo cone do granulado, foi obtido o resultado do ângulo de repouso. Sendo classificados da seguinte forma: ângulo de repouso de 25-30° fluxo excelente; 31-35° fluxo bom; 36-40° fluxo aceitável; 41-45° fluxo passável; 46-55° fluxo pobre; 56-65° fluxo muito pobre; 65° fluxo extremamente pobre. (Wells, 2005; USP, 2006)

2.6. Velocidade de escoamento

Foram utilizadas alíquotas de 10 g, 20 g, 30 g, 40 g e 50 g do granulado, sendo transferido para um funil de 250 mL, com abertura de 11,3 mm, altura de 14 cm e base fixa, determinando-se a seguir a velocidade de escoamento. (USP, 2006). No intuito de estabelecer especificações para o granulado produzido, também foram avaliados: propriedades organolépticas e umidade residual.

Após os testes realizados no granulado, foi feito a compressão de 50 g do granulado no equipamento realizando o ajuste para a quantidade de pó de 500 mg, obtendo assim 100 comprimidos

A determinação das características físicas dos comprimidos seguiu a metodologia recomendada pela Farmacopeia Brasileira (Farmacopeia brasileira, 2010), através dos testes:

2.7. Peso médio

Este teste verificou o peso médio e desvio padrão dos produtos acabados e com base no resultado foi avaliado a uniformidade de peso das amostras. Para determinação do peso médio foram pesados 20 comprimidos de um mesmo lote e não foi tolerado mais de duas unidades fora dos limites especificados, em relação ao peso médio.

2.8. Dureza

O teste foi realizado com 10 comprimidos, onde cada unidade foi submetida a ação do equipamento (durômetro modelo 298), individualmente. Foi verificada a força necessária para quebrar cada comprimido, podendo a força ser medida em newton ou Kgf. O resultado foi expresso como a média e desvio padrão dos valores obtidos nas determinações.

2.9. Friabilidade

Vinte unidades de comprimidos foram submetidos a ação do friabilômetro (modelo 301/1) por cinco minutos; após o teste foram pesados os comprimidos inteiros para se calcular a friabilidade. Foram considerados aceitáveis os comprimidos com perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso.

2.10. Desintegração

Foram utilizadas 12 unidades no teste. Uma unidade foi colocada em cada um dos seis tubos da cesta do equipamento de desintegração (modelo 301/AC) e adicionado um volume adequado de água destilada no copo (volume suficiente para o banho de imersão da cesta). Após o tempo de 30 minutos foi observado a desintegração total das unidades e foi anotado o tempo necessário para desintegração.

2.11. Cromatografia de camada delgada (CCD)

Foi realizada a técnica de CCD para comparação do perfil cromatográfico de fração clorofórmica extrativa dos comprimidos produzidos com amostra padrão de citral. Foram empregadas placas pré-elaboradas de gel de sílica (cromatofolha Merck, gel de sílica 60 F254, 0,2 mm). As cromatoplasmas foram desenvolvidas em cubas de vidro, com fase móvel de volume fixo de eluente (10,0 mL), uma mistura de Hexano e acetato de etila (7:3) (Farmacopeia brasileira, 2010; Ficha técnica, 2018). O desenvolvimento foi unidimensional, ascendente simples, em câmara saturada, num percurso de 10 cm. A revelação foi feita pelo emprego de vanilina sulfúrica seguida de aquecimento (Farmacopeia brasileira, 2010).

3. Resultados e Discussão

O desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas depende fortemente das propriedades de fluidez dos pós envolvidos no processo (Tabela 1). O fluxo adequado permite a compressão de partículas uniformes e uma relação de volume de massa constante, o que mantém a uniformidade de peso das formas farmacêuticas sólidas (Wells, 2005).

Tabela 1: Avaliação da densidade do granulado à base de *Lippia alba*.

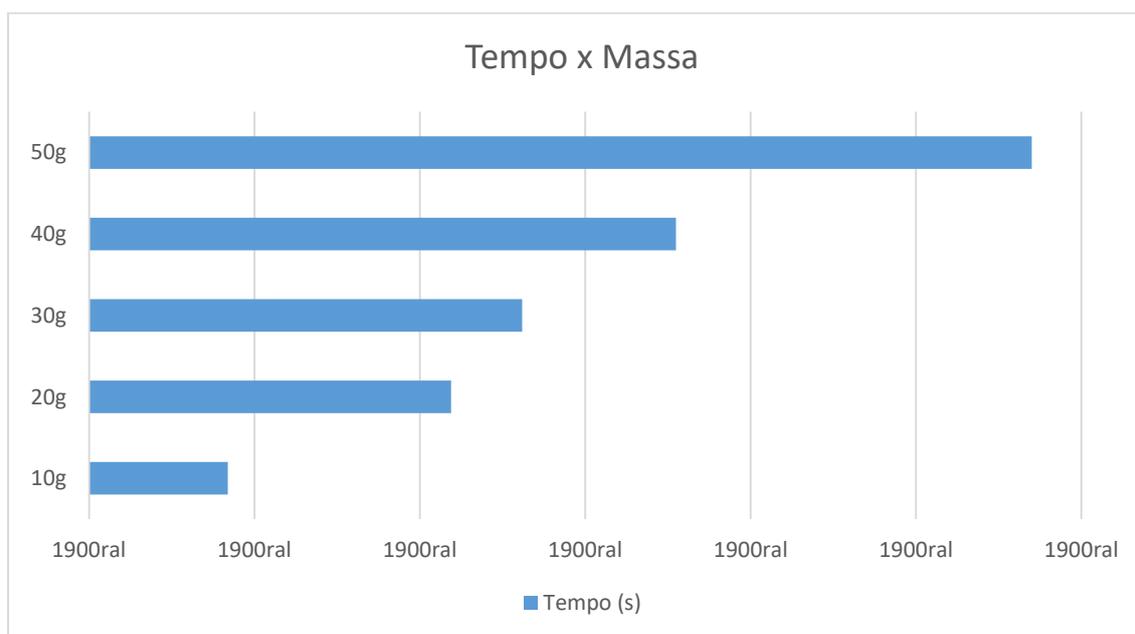
	Massa(m)	Volume (Va)	Densidade Calculada
Densidade aparente (ρ_a)	25,35 g	51 mL	0,49 g/mL
Densidade Compactada (ρ_c)	25,35 g	44 mL	0,57 g/mL

Fonte: Dados da pesquisa (2018)

Os resultados da determinação da densidade aparente e densidade compactada no qual foi utilizado o granulado com massa igual a 25,35 g e volume de 51 mL para densidade aparente e massa igual 25,35g e volume de 44 mL para densidade compactada como pode ser observado na Tabela 1. Wells (2005) mostrou em seu estudo que para facilitar o rolamento e consequentemente o escoamento do pó, sendo calculado indiretamente pela Proporção de Hausner e Índice de Carr, a quantidade de ar entre as partículas deve ser mínima, portanto, quanto mais arredondadas menores serão os espaços entre as misturas de pós. A partir dos dados obtidos pela densidade aparente e densidade compactada foi determinado os valores de Proporção de Hausner e o Índice de Carr, que foram respectivamente 1,16 e 14,03%. De acordo com a Farmacopeia Americana (USP, 2006), os resultados obtidos classificam o granulado como de bom fluxo (Figura 1).

A determinação do ângulo de repouso tem a finalidade de avaliar a capacidade do pó em fluir livremente através de um orifício para outra superfície. Segundo Wells (2005), em seu estudo, as propriedades de escoamento são classificadas da seguinte maneira: ângulo de repouso de 25-30° fluxo excelente; de 31-35° fluxo bom; de 36-40° fluxo aceitável; de 41-45° fluxo passável; de 46-55° fluxo pobre; de 56-65° fluxo muito pobre; de 65° fluxo extremamente pobre. De acordo com o valor encontrado o fluxo é considerado excelente, com o resultado de 25,17°.

Figura 1: Determinação da velocidade de escoamento da formulação do granulado à base de *Lippia alba*.



Fonte: Dados da pesquisa (2018)

A velocidade de escoamento, resultado expresso na Figura 1, caracteriza a resistência a motilidade das partículas, afetada em sua maioria por alteração do tamanho das partículas, densidade, forma, umidade e carga eletrostática (Emery et al., 2009)

Os comprimidos, apresentaram-se dentro dos limites estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira V (2010), que preconiza que para comprimidos com peso médio maior que 250 mg o limite de variação pode ser de mais ou menos 5% da média, demonstrando que não houve variação fora dos limites aceitáveis (Tabela 2).

Tabela 2: Avaliação das características físicas dos comprimidos à base de óleo essencial de *Lippia alba*.

TESTE	N ^o de comprimidos	Resultado (Média e D.P)	CV	Especificação*
Peso médio	20 unidades	502,45±4,43 mg	0,88	±5%
Dureza	10 unidades	4,9±0,56 mg	11,42	3Kgf
Friabilidade	20 unidades	0,031 mg	-	1,5%

*Farmacopeia Brasileira, 2010.

Com relação à dureza, todos os comprimidos apresentaram-se dentro dos limites da farmacopeia, obedecendo o valor mínimo de 3 Kgf preconizado, como observado na Tabela 2, demonstrando que os comprimidos apresentam resistência adequada.

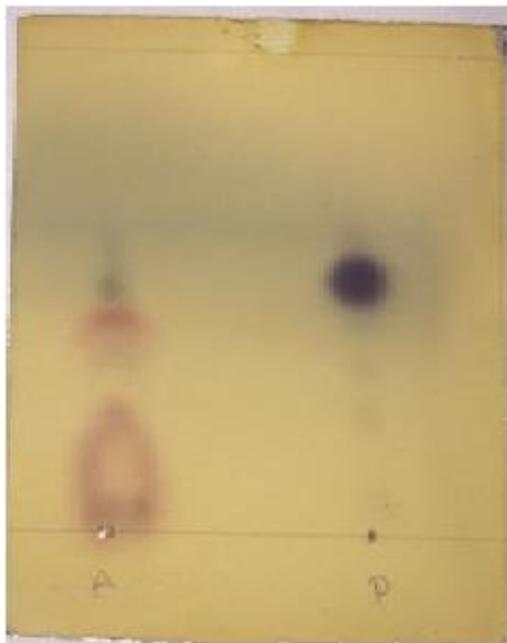
No ensaio de friabilidade os 20 comprimidos inicialmente tinham peso de 10,27 g e após 5 minutos no friabilômetro ficaram com peso final de 10,24, ao sofrerem queda e rolamento mantiveram o peso dentro do limite recomendado pela Farmacopeia V (2010), que indica perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso.

Peixoto et al (2005) afirmam que a desintegração implica na absorção, biodisponibilidade e ação terapêutica do fármaco, portanto para que o princípio ativo fique disponível, é necessário a desintegração do comprimido em pequenas partículas, aumentando sua área superficial em contato com o meio de dissolução.

De acordo com a Farmacopeia V (2010), durante o teste de desintegração os comprimidos testados não devem ultrapassar 30 minutos até a sua desintegração total. Os comprimidos de *Lippia alba se* desintegraram totalmente 3 minutos após o início do processo,

não restando nenhum resíduo na tela da cesta, a amostra liberou partículas finas deixando o meio turvo.

Figura 2: Óleo essencial de citral do comprimido de *Lippia alba*.



Fonte: Dados da pesquisa (2018)

Nunes (2005) mostra que a CCD possibilita a identificação dos constituintes químicos para a droga vegetal. De acordo com o perfil cromatográfico obtido, verificou-se que a amostra utilizada apresentou mancha azul escuro característica do citral, com o valor do fator de retenção (Rf) da amostra de 0,54 (Figura 2).

4. Considerações Finais

Com base nos resultados obtidos é possível concluir que os comprimidos de *Lippia alba* desenvolvidos apresentaram conformidade com a Farmacopeia Brasileira V (2010). Desta forma trazendo contribuição social no que tange a utilização de medicamentos fitoterápicos na forma sólida em farmácias vivas, pois será oferecido ao paciente um tratamento com melhor comodidade terapêutica, de melhor estabilidade em relação a outras formas farmacêuticas. Além disso, pacientes diabéticos poderão utilizar o medicamento já que sua formulação dispensará o uso de sacarose, como ocorre no elixir de cidreira da Farmácia Viva.

Considerando que as Farmácias Vivas produzem fitoterápicos sob formas farmacêuticas de baixa complexidade que exigem poucos recursos tecnológicos, a produção

de comprimidos pode apresentar dificuldade, já que para a compressão é necessário um maquinário especial que não faz parte da maioria das Farmácias Vivas.

Referências

Abreu Matos, F. J., Machado, M. I. L., Craveiro, A. A., & Alencar, J. W. (1996). Essential oil composition of two chemotypes of *Lippia alba* grown in northeast Brazil. *Journal of Essential Oil Research*, 8(6), 695-698.

Delgado, L., & Schmachtenberg, O. (2008). Immunohistochemical localization of GABA, GAD65, and the receptor subunits GABA A α 1 and GABA B1 in the zebrafish cerebellum. *The Cerebellum*, 7(3), 444-450.

Emery, E., Oliver, J., Pugsley, T., Sharma, J., & Zhou, J. (2009). Flowability of moist pharmaceutical powders. *Powder Technology*, 189(3), 409-415.

Foster, A. C., & Kemp, J. A. (2006). Glutamate-and GABA-based CNS therapeutics. *Current opinion in pharmacology*, 6(1), 7-17.

Heldwein, C. G., Silva, L. L., Reckziegel, P., Barros, F. M. C., Bürger, M. E., Baldisserotto, B., ... & Heinzmann, B. M. (2012). Participation of the GABAergic system in the anesthetic effect of *Lippia alba* (Mill.) NE Brown essential oil. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 45(5), 436-443.

Januzzi, H. (2006). *Caracterização de dezesseis acessos de Lippia alba (Mill) NE Brown, no Distrito Federal*. Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnologia-Tese/dissertação (ALICE).

Kim, Y. J., Nam, R. H., Yoo, Y. M., & Lee, C. J. (2004). Identification and functional evidence of GABAergic neurons in parts of the brain of adult zebrafish (*Danio rerio*). *Neuroscience letters*, 355(1-2), 29-32.

Lima Silva, L., Parodi, T. V., Reckziegel, P., de Oliveira Garcia, V., Bürger, M. E., Baldisserotto, B., ... & Heinzmann, B. M. (2012). Essential oil of *Ocimum gratissimum* L.:

Anesthetic effects, mechanism of action and tolerance in silver catfish, *Rhamdia quelen*. *Aquaculture*, 350, 91-97.

Lorenzi, H., & Matos, F. J. (2002). *Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas*.

Matos, J. F. B., MATOS, F., Matos, F. J. A., de Matos, F. L. A., Patrão-Neto, F. C., Matos, J., & Matos, F. (2007). *Plantas medicinais: guia de seleção e emprego das plantas usadas em fitoterapia no Nordeste do Brasil*.

Mamede, L. C., Caetano, B. L., Rocha, L. A., Ferreira, E. M., Cestari, A., Kfuri, C. R., & Nassar, E. J. (2009). Comportamento térmico de alguns fármacos e medicamentos. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 27(2), 151-155.

Maximiano, F. P., Costa, G. H. Y., Souza, J. D., & Cunha-Filho, M. S. S. D. (2010). Caracterização físico-química do fármaco antichagásico benznidazol. *Química nova*, 33(8), 1714-1719.

Peixoto, M. M., Júnior, A. D. F. S., Santos, C. A. A., & Júnior, E. C. (2005). *Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana-BA*. *Infarma*, 16(13-14), 69-73.

Pharmacopeia, U. S. (2006). *The United States Pharmacopeia, USP 29/The National Formulary*, NF 24; Rockville, MD: US Pharmacopeial Convention. Inc., p940.

Rates, S. M. K. (2001). Promoção do uso racional de fitoterápicos: uma abordagem no ensino de Farmacognosia. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 11(2), 57-69.

Robbers, J. E., Speedie, M. K., & Tyler, V. E. (1997). *Farmacognosia e farmacobiotechnologia*. São Paulo: Premier, 92-121.

Sousa Nunes, R., de Albuquerque Senna, B. A., da Silva, J. A., & de Santana, D. P. (2005). Validação de metodologia analítica para doseamento do timol em extratos vegetais de *Lippia sidoides* Cham por CLAE. *Rev. Bras. Farm*, 86(3), 87-91.

Vale, T. G., Furtado, E. C., Santos Jr, J. G., & Viana, G. S. B. (2002). Central effects of citral, myrcene and limonene, constituents of essential oil chemotypes from *Lippia alba* (Mill.) NE Brown. *Phytomedicine*, 9(8), 709.

Vale, T. G., Furtado, E. C., Santos Jr, J. G., & Viana, G. S. B. (2002). Central effects of citral, myrcene and limonene, constituents of essential oil chemotypes from *Lippia alba* (Mill.) NE Brown. *Phytomedicine*, 9(8), 709.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Alan Rodrigues da Silva – 14%

Leandro Pereira Lima – 14%

Charlie Pinheiro Pazini – 14%

Camila de Lima Silva – 14%

Thais Maria Sousa Andrade – 8%

Lissandra de Sousa Rocha Barros – 8%

Lucas de Freitas Leite de Sousa – 8%

Fabiana Pereira Soares – 10%

Angelo Roncalli Alves e Silva – 10%