

AValiação DA QUALIDADE MICROBIOLÓGICA DAS DROGAS VEGETAIS MAIS COMERCIALIZADAS EM FARMÁCIAS DE MANIPULAÇÃO DE TOLEDO – PR

Marcus Vinícius Schütz¹
Cláudia Cristina Velazquez²
Maxwel Adriano Abegg³

SCHÜTZ, M. V.; VELAZQUEZ, C. C.; ABEGG, M. A. Avaliação da qualidade microbiológica das drogas vegetais mais comercializadas em farmácias de manipulação de Toledo – PR. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, Umuarama, v. 12, n. 3, p. 181-186, set./dez. 2008.

RESUMO: A qualidade microbiológica de produtos vegetais constitui atributo essencial para seu desempenho adequado. Neste estudo, foram avaliadas 27 amostras de três espécies vegetais: ginkgo biloba (*Ginkgo biloba*), cáscara sagrada (*Rhamnus purshiana*) e sene (*Cassia angustifolia*). O método utilizado foi o de semeadura em profundidade (*pour plate*) e foram realizadas contagens em placas de Petri com meios seletivos e pesquisa de microrganismos específicos, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS). A contaminação bacteriana variou de $0,5 \times 10^1$ a $9,0 \times 10^4$ unidades formadoras de colônia (UFC)/g, estando todas as amostras em conformidade com a OMS e 5 (18,5%), acima dos limites permitidos pela Farmacopéia Brasileira (FB). A contaminação fúngica variou de $0,5 \times 10^1$ a $8,45 \times 10^4$ UFC/g, com 6 (22,2%) amostras acima dos limites da OMS e 9 (33,3%) acima dos limites da FB. Foi confirmada a presença de *Escherichia coli* em 2 (7,4%) amostras e *Staphylococcus aureus* em 6 (22,2%). Considerando as recomendações da OMS, 22,2% das matérias-primas analisadas foram consideradas insatisfatórias para o consumo e, de acordo com a FB, 37% das amostras apresentaram populações bacterianas e fúngicas acima do tolerável, ou continham bactérias não aceitas. Os resultados apontam para a necessidade de controle microbiológico mais rigoroso das drogas vegetais.

PALAVRAS-CHAVE: Drogas vegetais; Qualidade microbiológica; Contaminação microbiológica; Fitoterápicos.

EVALUATION OF THE MICROBIOLOGICAL QUALITY OF THE MOST COMMERCIALIZED HERBAL DRUGS IN PHARMACIES OF TOLEDO – PR

ABSTRACT: The microbiological quality of vegetal products constitutes one of the essential attributes for its adequate performance. In this study, 27 vegetal raw material samples of three species, *Ginkgo biloba*, *Rhamnus purshiana* and *Cassia angustifolia*, were evaluated. The method utilized was pour plate plating and colony counts in Petri dishes with selective medium and investigation of specific microorganism were carried out in accordance with the World Health Organization (WHO). Bacterial contamination varied from 0.5×10^1 to 9.0×10^4 colony-forming units (CFU)/g, all samples in accordance with WHO and 5 (18.5%), above the limits allowed by the Brazilian Pharmacopoeia (FB). Fungal contamination varied from 0.5×10^1 to 8.45×10^4 CFU/g, with 6 (22.2%) samples above of the limits of WHO and 9 (33.3%) above of the limits of the FB. Presence of *Escherichia coli* in 2 (7.4%) and *Staphylococcus aureus* in 6 (22.2%) was confirmed. Considering the recommendations of WHO, 22.2% of the analyzed raw materials were considered unsatisfactory for consumption, and, in accordance with the FB, 37% of the samples presented bacterial and fungal populations either above the tolerated or contained unaccepted bacteria. The results point out to the need for more rigorous microbiological control of herbal drugs.

KEYWORDS: Medicinal plants; Microbiological quality; Microbiological contamination; Phytotherapies.

Introdução

As drogas vegetais estão naturalmente sujeitas à contaminação por microrganismos provenientes do solo, água e pertencentes à microflora normal de certas plantas (FURLANETO et al., 2003). Também pode ocorrer contaminação durante o processamento ou então intensificação da contaminação por condições inadequadas de secagem e armazenamento, nas quais o material vegetal por vezes fica exposto a poeira, calor, umidade, insetos, roedores e microrganismos (ARAÚJO; OHARA, 2000).

A contaminação microbiana pode levar ao comprometimento do desempenho do produto, devido à quebra da estabilidade da formulação, à alteração das características físicas e à presença de micotoxinas e toxinas bacterianas (OLIVEIRA et al., 1991). Isto evidencia que a qualidade microbiológica destes produtos é essencial para sua segurança, eficácia e aceitabilidade. Falha nas medidas preventivas e de controle

do processo de fabricação pode resultar em produtos inadequados ao consumo.

De acordo com Ferreira et al. (2002), é crescente a utilização de medicamentos fitoterápicos em farmácias de manipulação e verifica-se a importância de se realizarem análises para garantir a qualidade das matérias-primas e do produto acabado. Segundo Yamamoto et al. (2004), os fornecedores de matéria-prima para as farmácias de manipulação frequentemente realizam o fracionamento das mesmas para atender a seus pedidos, podendo carrear para as matérias-primas partículas viáveis e não-viáveis, aumentando a carga microbiana contaminante.

Existem valores tolerados de microrganismos presentes para a aceitação das drogas vegetais e estes variam segundo tratamento que possa reduzir a microbiota na droga vegetal. A Farmacopéia Brasileira 4ª Edição e a Organização Mundial da Saúde (OMS) determinam os limites permitidos, assim como a metodologia que pode ser utilizada para a análise das amos-

¹ Farmacêutico; Acadêmico de Agronomia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Campus Toledo – PR. marcusvinicius_schutz@hotmail.com

² Bióloga; Nutron Alimentos Ltda.; clauvelazquez@hotmail.com

³ Docente do Curso de Farmácia; UNIPAR – Universidade Paranaense, Av. Parigot de Souza, 3636, Jardim Prada, Toledo, Paraná.CEP: 85903-170. maxwel@unipar.br

tras (BRASIL, 1988; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2005).

Considerando a importância da qualidade microbiológica das drogas vegetais, o objetivo do presente trabalho foi o de analisar, quanto à contaminação microbiana, amostras dos principais produtos vegetais utilizados *in natura* em formulações fitoterápicas nas farmácias de manipulação de Toledo, Paraná.

Material e Métodos

Escolha e obtenção das amostras

Para escolha das amostras, foram entrevistados farmacêuticos das nove farmácias de manipulação do município. Estes foram questionados acerca das espécies de plantas mais utilizadas para a manipulação de fitoterápicos. Plantas estas a serem utilizadas *in natura*, sem tratamento prévio, como decocção, infusão ou outros processos. A partir deste resultado, foram adquiridos cerca de 10g do material (pó para encapsulação), totalizando 27 amostras, das três espécies mais comercializadas. As amostras foram imediatamente transportadas para o laboratório de Microbiologia da Universidade Paranaense – *Campus* Toledo e prontamente analisadas.

Pré-tratamento das amostras

As amostras foram analisadas de acordo com as determinações da OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2005). Brevemente, 1,0 grama de cada amostra foi suspenso em tubo de ensaio contendo 9 mL de solução tampão fosfato (pH 7,2), com agitação mecânica subsequente para liberar os microrganismos do material, correspondendo à diluição inicial de 10^{-1} . A

partir desta diluição inicial, foram realizadas diluições decimais subseqüentes até a obtenção de contagens não superiores a 100 UFC (Unidades Formadoras de Colônia).

Determinação do número de viáveis

Contagem em placa para bactérias – as amostras pré-tratadas foram diluídas em séries decimais até a obtenção de contagens iguais ou menores que 300 UFC por placa. Cada diluição foi plaqueada em duplicata, utilizando-se para isto a sementeira em profundidade (*pour plate*) e em superfície, no ágar caseína de soja (Biobrás Diagnósticos), com incubação a 35°C, por três dias.

Contagem em placa para leveduras e fungos filamentosos – as amostras foram igualmente diluídas em séries decimais, neste caso até obter-se contagem não superior a 100 UFC por placa. A sementeira ocorreu da mesma maneira, mas as amostras foram incubadas a 20-25°C, por cinco dias.

Foram utilizados os meios *Yeast* ágar (6,0g de peptona - Synth; 3g de extrato de levedura - Synth; 1,48g de triptona - Acumedia; 1g de dextrose - Biotec; 12g de ágar - Acumedia; água destilada 1000 mL), para leveduras e Ágar batata-dextrose (Acumedia), para fungos filamentosos.

Pesquisa de patógenos

Foi realizada através de cultivo em meios seletivos, após enriquecimento em caldo seletivo ou não. As especificações estão descritas na Tabela 1. A identificação confirmatória dos microrganismos foi realizada conforme descrito pela OMS (2005).

Tabela 1: Metodologias utilizadas para a análise microbiológica de produtos vegetais utilizados em farmácias de manipulação de Toledo-PR.

Microrganismos pesquisados	Caldo de enriquecimento	Temperatura/ tempo de incubação	Meio seletivo/ indicador	Temperatura/ tempo de incubação
Enterobactérias e outras bactérias Gram-negativas (detecção de presença)	Verde Brilhante (Acumedia)	35-37°C/48h	Ágar Verde Brilhante Bile (Acumedia)	35-37°C/48h
<i>Escherichia coli</i>	*Caldo EC (Merck)	35-37°C/24h	Ágar Mac Conkey (MERCK)	35-37°C/24h
<i>Salmonella</i> sp.	Tetrationato (Merck)	35-37°C/24h	Ágar Salmonella-Shigela (Vetec)	35-37°C/24h
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Caseína-soja (Merck)	35-37°C/48h	Ágar Cetrimida (Biobrás Diagnósticos)	35-37°C/48h
<i>Staphylococcus aureus</i>	Caseína-soja (Merck)	35-37°C/48h	Ágar Manitol Salgado (Vetec)	35-37°C/48h

* Caldo EC = Caldo *Escherichia coli*. Fonte: WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2005.

Resultados e Discussão

Plantas entre as mais comercializadas nas farmácias de manipulação visitadas e escolhidas para análise neste estudo estão referidas na Figura 1.

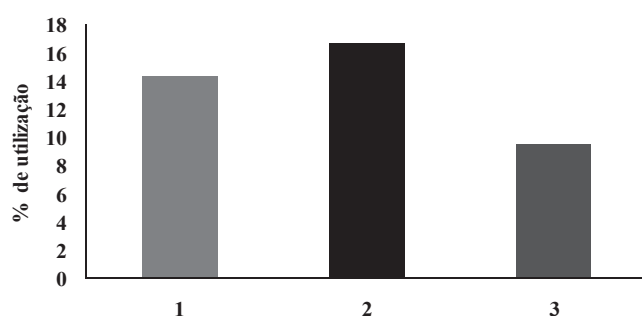


Figura 1: Percentual de utilização em farmácias de manipulação no município de Toledo-PR, em 2006, das drogas vegetais analisadas neste estudo. Legenda: 1 - Cáscara Sagrada (*Rhamnus purshiana*); 2 - Ginko Biloba (*Ginkgo biloba*); 3 - Sene (*Cassia angustifolia*).

O levantamento das drogas vegetais mais utilizadas nas farmácias de manipulação de Toledo-PR destacou ainda as seguintes, com seu respectivo percentual de utilização: Alcachofra (*Cynara scolymus*) – 7,1%; Castanha da Índia (*Aesculus hippocatanum*) – 9,5%; Cavalinha (*Equisetum arvenses*) – 4,8%; Cava-Cava (*Piper methysticum*) – 4,8%; Centelha (*Centella asiatica*) – 7,1%; Faveira (*Dimorphandra mollis*) – 2,4%; Garcinia (Garcinia cambogia) – 2,4%; Ginseng (*Panax ginseng*) – 4,8%; Hipérico (*Hypericum perforatum*) – 4,8%; Maracujá (*Passiflora spp.*) – 7,1%; Valeriana (*Valeriana officinalis*) – 4,8%.

Os resultados da análise microbiológica realizada com as três espécies de plantas selecionadas estão demonstrados na Tabela 2.

Tabela 2: Resultados da análise microbiológica de drogas vegetais obtidas em farmácias de manipulação de Toledo-PR.

Plantas Farmácias	Contagem de UFC/g			Presença					
	Bactérias	Leveduras	Fungos Filamentosos	En*	Ec*	Sa*	St*	Pa*	
Ginko biloba (<i>Ginkgo biloba</i>)	F1	Ausência	Ausência	Ausência	A	A	A	A	A
	F2	8,0 x 10 ³	3,0 x 10 ⁴	2,0 x 10 ³	P	P	A	P	A
	F3	Ausência	Ausência	Ausência	A	A	A	A	A
	F4	Ausência	Ausência	Ausência	A	A	A	A	A
	F5	Ausência	0,5 x 10 ¹	Ausência	A	A	A	A	A
	F6	Ausência	Ausência	Ausência	A	A	A	A	A
	F7	0,5 x 10 ¹	1,0 x 10 ²	Ausência	A	A	A	A	A
	F8	9,0 x 10 ⁴	3,0 x 10 ³	5,0 x 10 ³	A	A	A	P	A
	F9	Ausência	Ausência	Ausência	A	A	A	A	A
Cáscara Sagrada (<i>Rhamnus purshiana</i>)	F1	0,5 x 10 ¹	0,5 x 10 ¹	Ausência	A	A	A	A	A
	F2	Ausência	Ausência	Ausência	A	A	A	A	A
	F3	0,5 x 10 ¹	Ausência	Ausência	A	A	A	A	A
	F4	Ausência	0,5 x 10 ¹	Ausência	A	A	A	A	A
	F5	Ausência	Ausência	Ausência	A	A	A	A	A
	F6	7,9 x 10 ³	4,5 x 10 ⁴	7,5 x 10 ³	P	P	A	P	A
	F7	1,0 x 10 ²	1,5 x 10 ²	5,0 x 10 ¹	A	A	A	A	A
	F8	Ausência	1,2 x 10 ³	1,0 x 10 ²	A	A	A	A	A
	F9	Ausência	0,5 x 10 ¹	Ausência	A	A	A	A	A
Sene (<i>Cassia angustifolia</i>)	F1	Ausência	5,0 x 10 ¹	Ausência	A	A	A	A	A
	F2	Ausência	1,0 x 10 ²	Ausência	A	A	A	A	A
	F3	Ausência	Ausência	Ausência	A	A	A	A	A
	F4	Ausência	Ausência	Ausência	A	A	A	A	A
	F5	Ausência	Ausência	Ausência	A	A	A	A	A
	F6	6,1 x 10 ⁴	8,45 x 10 ⁴	7,5 x 10 ⁴	P	A	A	P	A
	F7	1,0 x 10 ³	2,5 x 10 ³	4,0 x 10 ²	A	A	A	P	A
	F8	1,5 x 10 ²	Ausência	Ausência	A	A	A	P	A
	F9	Ausência	5,0 x 10 ¹	Ausência	A	A	A	A	A

* En = Enterobactérias e outras bactérias Gram-negativas; Ec = *Escherichia coli*; Sa = *Salmonella* sp.; St = *Staphylococcus aureus*; Pa = *Pseudomonas aeruginosa*; P = Presença; A = Ausência.

** Resultados em negrito = fora dos limites da OMS; Preenchimento cinza = fora dos limites da Farmacopéia Brasileira.

Por análise dos resultados frente aos limites de contaminantes estabelecidos pela OMS (2005) e Farmacopéia Brasileira (BRASIL, 1998), verificou-se que dezessete (63%) das vinte e sete amostras analisadas apresentaram algum tipo de crescimento microbiano, mas nem todas estavam fora dos limites permitidos.

Os limites permitidos de microrganismos em materiais vegetais, de acordo com a OMS, para uso interno, são os seguintes: Bactérias aeróbicas – máximo de 10^5 UFC/g; Leveduras e bolores – máximo 10^3 UFC/g; *E. coli* – máximo 10 UFC/g; Outras enterobactérias – máximo 10^3 UFC/g; *Salmonella sp.* – ausência por 1 grama (OMS, 2005).

Já a Farmacopéia Brasileira 4ª Edição (1988), bem como a Farmacopéia dos Estados Unidos da América (US PHARMACOPEIA, 2005), estabelecem as seguintes especificações: até 10^3 UFC/g ou mL para bactérias e 10^2 UFC/g ou mL para fungos e leveduras. Devem estar ausentes colônias de *Salmonella sp.*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *S. aureus*.

Os níveis encontrados de contaminação por bactérias aeróbias variaram de $0,5 \times 10^1$ UFC/g a $9,0 \times 10^4$ UFC/g. De acordo com a OMS (2005), todas as amostras estavam dentro do limite máximo de 10^5 UFC/g para uso interno. No entanto, conforme a Farmacopéia Brasileira 4ª Edição e a Farmacopéia Americana, que estabelece limite de 10^3 UFC/g de bactérias aeróbias para uso oral, cinco (18,5%) amostras ultrapassaram este limite (BRASIL, 1988; OMS, 2005).

Com relação à contaminação bacteriana de drogas vegetais, considerando o limite superior de 10^3 UFC/g; Czech et al. (2001), analisando 131 amostras de espécies vegetais comercializadas na Áustria e Alemanha, observaram que 100% das mesmas estavam excessivamente contaminadas. No Brasil, Bugno et al. (2005), Santos et al. (1995) e Fischer et al. (1993) obtiveram resultados superiores a 10^3 UFC/g em 58,5%, 33,3% e 70,2%, respectivamente. No presente estudo, a contaminação bacteriana encontrou-se acima do limite superior em 18,5% das amostras analisadas, ou seja, foi comparativamente menor que a observada nos estudos citados.

A contaminação fúngica variou de $0,5 \times 10^1$ a $8,45 \times 10^4$ UFC/g, com 6 (22,2%), amostras acima dos limites da OMS e 9 (33,3%) acima dos limites da Farmacopéia Brasileira 4ª Edição, (BRASIL, 1988; OMS, 2005), conforme a Tabela 2. Estes dados demonstram que o consumidor pode estar em risco, quando consome estas plantas, pois, de acordo com Araújo; Ohara (2000), entre estes microrganismos podem estar espécies produtoras de aflatoxinas cancerígenas ou outras micotoxinas. Kneifel et al. 2002[†], *apud* ZARONI et al., 2004 encontraram níveis consideráveis de aflatoxinas em várias amostras de plantas medicinais.

Em outros trabalhos, Czech et al. (2001) verificaram a presença de fungos em 90,3% das amostras.

No Brasil, Fischer et al. (1993) e Rocha et al. (2004) registraram, respectivamente, que 53,4% e 45% das amostras estavam contaminadas com carga fúngica igual ou acima de 10^3 UFC/g. Já Bugno et al. (2005) encontraram 63,1% de drogas vegetais com esse tipo de contaminação.

Foi confirmada a presença de *E. coli* em 2 (7,4%) amostras e *S. aureus* em 6 (22,2%), estando estas, portanto, em desacordo com a Farmacopéia Brasileira e Americana. Três amostras (11,1%) confirmaram presença de “Enterobactérias ou outras bactérias Gram-negativas”.

As amostras que apresentaram a presença de *E. coli* e *S. aureus* foram reprovadas segundo a Farmacopéia Brasileira 4ª Edição. A OMS apenas exige a ausência do gênero *Salmonella*, que não foi encontrado em nenhuma amostra e determina 10 UFC/g como limite para presença de *E. coli*, que não foi quantificada neste estudo, tendo sido somente constatada sua presença.

Bugno et al. (2005) não detectaram a presença de *Salmonella sp.* e *S. aureus*, mas 3,1% das amostras apresentaram *Staphylococcus sp.*. Estes encontraram *P. aeruginosa* em 1,5% das amostras e presença de *E. coli* em 26,2% das amostras. Czech et al. (2001) detectaram apenas 0,7% das amostras apresentando teste positivo para coagulase, para *Staphylococcus sp.* e também baixa ocorrência de *E. coli*, 2,9%, no mercado alemão e austríaco. Já Fischer et al. (1993), que realizaram a pesquisa para *E. coli* e *Salmonella sp.*, detectaram estes patógenos em, respectivamente, 15,6% e 6,0% das amostras.

A presença de enterobactérias Gram-negativas é considerada uma indicação útil de contaminação pós-sanitização ou pós-processo, evidenciando práticas de higiene e sanitização aquém dos padrões requeridos (SILVA et al., 1997). A presença de *E. coli* indica a contaminação microbiana de origem fecal e condições higiênicas insatisfatórias (FRANCO; LANDGRAF, 2003).

S. aureus não é um microrganismo comum em drogas vegetais (ZARONI et al., 2004) e faz parte da flora normal do homem em algumas partes do corpo, como as fossas nasais, garganta, intestinos e pele (TRABULSI et al., 2002). Segundo Pinto et al. (2000), este pode contaminar materiais pela perda de escamas do corpo, que normalmente é de aproximadamente 10^4 por minuto.

Não é possível afirmar com precisão se a contaminação observada no presente estudo é proveniente dos fornecedores de matérias-primas vegetais ou se ocorreu no processamento das mesmas durante a manipulação. Mas, considerando a obrigatoriedade de emissão de laudo da análise microbiológica da droga vegetal por parte do fabricante, que acompanha o produto e que a contaminação se repetiu em certos estabelecimentos, conforme a Tabela 2, presumivelmente a contaminação se deveu a práticas inadequadas nas farmácias de ma-

[†] KNEIFEL, W.; CZECH, E.; KOPP, B. Microbial contamination of medicinal plants. A review. *Planta Méd.*, v. 68, p. 5-15, 2002.

nipulação.

Conclusão

O estudo aponta para a necessidade de intensificar o controle microbiológico de qualidade das matérias-primas não-estéreis por parte das farmácias de manipulação do município de Toledo-PR, considerando que 37% das amostras analisadas estão em desacordo com a Farmacopéia Brasileira (BRASIL, 1998) e não cumprem as determinações da RDC 237/07 da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) (BRASIL, 2007), que se refere às boas práticas de manipulação, e da RDC 48, também da ANVISA (BRASIL, 2004), que prevê a necessidade da utilização de produtos que atendam aos itens de segurança, eficácia e qualidade do medicamento.

Referências

- ARAÚJO, A.; OHARA, M. T. Qualidade microbiológica de drogas vegetais comercializadas em feiras de São Paulo e de infusos derivados. **Rev. Bras. Ciênc. Farm.** São Paulo, v. 36, n. 1, p. 129-137, 2000.
- BRASIL, **Farmacopéia Brasileira**. 4. ed. São Paulo: Atheneu. 1988.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Aprova o regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos. Resolução RDC nº 237. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, 2007.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dispõe sobre o registro dos medicamentos fitoterápicos. Resolução RDC nº 48. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, 2004.
- BUGNO, A. et al. Avaliação da contaminação microbiana em drogas vegetais. **Rev. Bras. Ciênc. Farm.** São Paulo, v. 41, n. 4, p. 491-497, 2005.
- CZECH, E.; KNEIFEL, W.; KOPP, B. Microbiological status of commercially available medicinal herbal drugs: a screening study. **Planta Med.** v. 67, p. 263-269, 2001.
- FERREIRA, A. O.; BRANDÃO, M. F.; SILVA, M. A. D. C. G. **Guia prático da farmácia magistral**. 2. ed. Juiz de Fora: s. n. 2002. 843 p.
- FISCHER, D. C. H.; OHARA, M. T.; SAITO, T. Contaminação microbiana de medicamentos fitoterápicos sob a forma sólida. **Rev. Farm. Bioquím. Univ. S. Paulo**, São Paulo, v. 29, p. 81-88, 1993.
- FRANCO, B. D. G.; LANDGRAF, M. **Microbiologia de alimentos**. São Paulo: Atheneu, 2003. 176 p.
- FURLANETO, L.; MARINS, V. D.; ENDO, R. Qualidade microbiológica de drogas vegetais comercializadas nas ruas da cidade de Londrina/PR e de infusos. **Saúde Rev.** v. 10, n. 5, p. 49-52, 2003.
- OLIVEIRA, F. de; AKISUE, G.; AKISUE, M. K. **Farmacognosia**. São Paulo: Atheneu, 1991. 412 p.
- PINTO, T. J. A.; KANEKO, T. M.; OHARA, M. T. **Controle biológico da qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos**. São Paulo: Atheneu, 2000. 209 p.
- ROCHA, L. O.; SOARES, M. M. S. R.; CORRÊA, C. L. Análise da contaminação fúngica em amostras de *Cassia acutifolia* Delile (sene) e *Peumus boldus* (Molina) Lyons (boldo-do-Chile) comercializadas na cidade de Campinas, Brasil. **Rev. Farm. Bioquím. Univ. S. Paulo**, São Paulo, v. 40, n. 4, p. 521-527, out./dez. 2004.
- SANTOS, P. R. V.; OLIVEIRA, A. C. X.; TOMASSINI, T. C. B. Controle microbiológico de produtos fitoterápicos. **Rev. Farm. Bioquím. Univ. S. Paulo**, São Paulo, v. 31, p. 35-38, 1995.
- SILVA, N.; JUNQUEIRA, V. C. A.; SILVEIRA N. F. A. **Manual de métodos de análise microbiológica de alimentos**. São Paulo: Varela, 1997. 295 p.
- THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. 28. ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2005. 3013 p.
- TRABULSI, L. R. et al. **Microbiologia**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2002. 542 p.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Quality control methods for medicinal plant materials**. Geneva: WHO, 1998.
- _____. **Quality control methods for medicinal plant materials: revised draft update**. Geneva: WHO. 2005.
- YAMAMOTO, C. H. et al. Controle de qualidade microbiológico de produtos farmacêuticos, cosméticos e fitoterápicos produzidos na zona da mata. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE EXTENSÃO UNIVERSITÁRIA, 2., 2004, Belo Horizonte. **Anais...** Belo Horizonte, 2004. p. 1-7.
- ZARONI, M. et al. Qualidade microbiológica das plantas medicinais produzidas no Estado do Paraná. **Rev. Bras. de Farmacognosia**, v. 14, n. 1, p. 23-39,

jan./jun. 2004.

Recebido em: 20/12/2007

Aceito em: 27/11/2008

Received on: 20/12/2007

Accepted on: 27/11/2008