
MIODESIN



Evidence
manipulação farmacêutica

Miodesin™

Material Técnico

Identificação

Grau: Farmacêutico (x) Alimentício () Cosmético () Reagente P.A. ()
Uso: Interno (x) Externo (x)

Especificação Técnica / Denominação Botânica: Nutracêutico fitoterápico composto por um blend de plantas em proporções únicas, coprocessados (os extratos não são misturados, mas processados juntos) que contém mínimo de 0,54% de Taninos totais, mínimo de 2,34% de Alcalóides oxindólicos e mínimo 0,24% de astaxantina.

Equivalência: Não aplicável.

Correção:

Teor: Não aplicável.

Umidade / perda por dessecação: Aplicável.

Avaliar o fator correspondente ao teor e/ou umidade de acordo com lote adquirido verificando no certificado de análise e também sob avaliação farmacêutica da **especificação** e da **prescrição**.

Fórmula Molecular: Não aplicável.

Peso Molecular: Não aplicável.

DCB: Não aplicável.

CAS: Não aplicável.

INCI: Não aplicável.

Sinonímia: Não aplicável.

Aparência Física: Pó fino, higroscópico, castanho a castanho escuro, com odor e sabor característico.

Composição: Uncaria tomentosa, Endopleura Uchi, H. pluvialis

Características Especiais

- Produto livre de ingredientes de origem animal
- Produto de origem natural

Aplicações

Propriedades:

- Anti-inflamatória;
- Antitumoral;
- Imunoestimulante;
- Modulador de interleucinas;
- Redução do estresse oxidativo;
- Antioxidante.

Indicações:

- Tratamento não hormonal para mioma uterino;
- Tratamento de endometriose e adenomiose;
- Tratamento e prevenção de doenças crônicas de caráter inflamatório;
- Suplementação para modulação do sistema imunológico.

Vias de Administração / Posologia ou Concentração: Uso oral e vaginal.

Via oral: 250 a 1.000mg ao dia.

Via vaginal: 170 mg ao dia.

Observações Gerais: Não aplicável.

Farmacologia

Mecanismo de Ação: O Miodesin™ inibi a liberação do NF- κ B, óxido nítrico, iNOS, TNF- α , Quimiocinas (CCL2, CCL3 e CCL5), Interleucinas (IL-1 β , IL-6 e IL-8) e enzimas pró-inflamatórias (COX-1, COX-2 e PLA₂).

Efeitos Adversos: Pode provocar fadiga, febre, diarreia e constipação.

Contraindicações / Precauções: Contraindicado para grávidas e lactantes, pacientes que serão submetidos a transplantes ou uso concomitante com imunossupressores, devido ao seu efeito imunoestimulante.

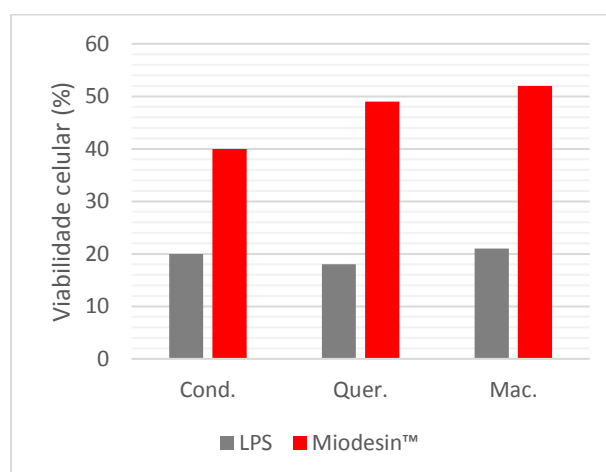
Pode apresentar interação medicamentosa com varfarina, estrógenos, teofilina, gengibre e fármacos metabolizados pela via do citocromo P-450 e em pacientes em uso desses fármacos deve ser administrado sob supervisão médica.

Referências Científicas

Miodesin™ na Biologia Molecular e Epigenética

OLIVEIRA, C. R. et al. (2020) avaliaram a ação do Miodesin™ na presença de lipopolissacarídeos (LPS) em linhas celulares de condrócitos, queratinócitos e macrófagos.

Após avaliado a dose Miodesin com relação a toxicidade celular, foi possível observar que o Miodesin™ reverteu significamente a citotoxicidade ocasionada pelo LPS nas diferentes linhas celulares.

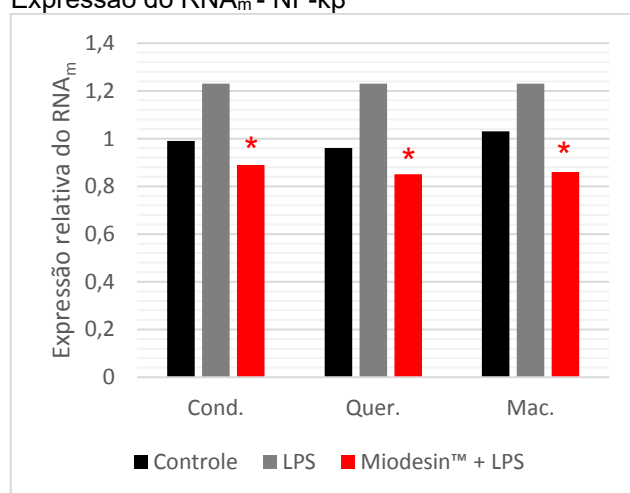


Cond. – Condrócitos; Quer. – Queratinócitos; Mac. – Macrófagos

Um evento de sinalização comum do LPS e outros PAMPs é a ativação da via de NF- κ B, responsável pela indução transcricional de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e mediadores inflamatórios em diferentes tipos de células.

A ativação desregulada de NF- κ B contribui para os processos patogênicos de várias doenças de caráter inflamatório.

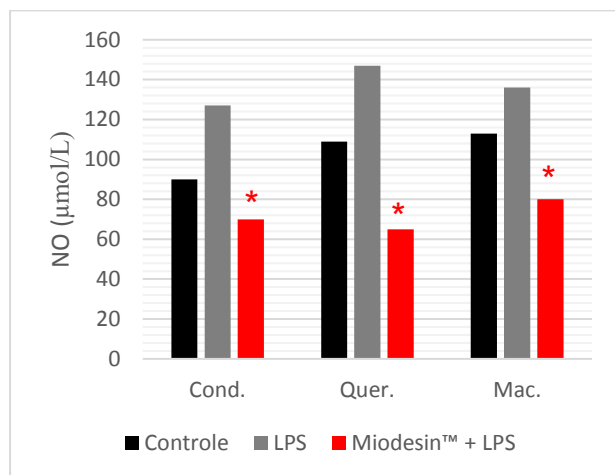
Expressão do RNA_m - NF- κ B



Cond. – Condrócitos; Quer. – Queratinócitos; Mac. – Macrófagos

Os níveis de óxido nítrico (NO) liberados por condrócitos, queratinócitos e macrófagos demonstraram que o LPS induziu significativamente a liberação, enquanto o Miodesin™ inibiu a liberação em todos os tipos de células.

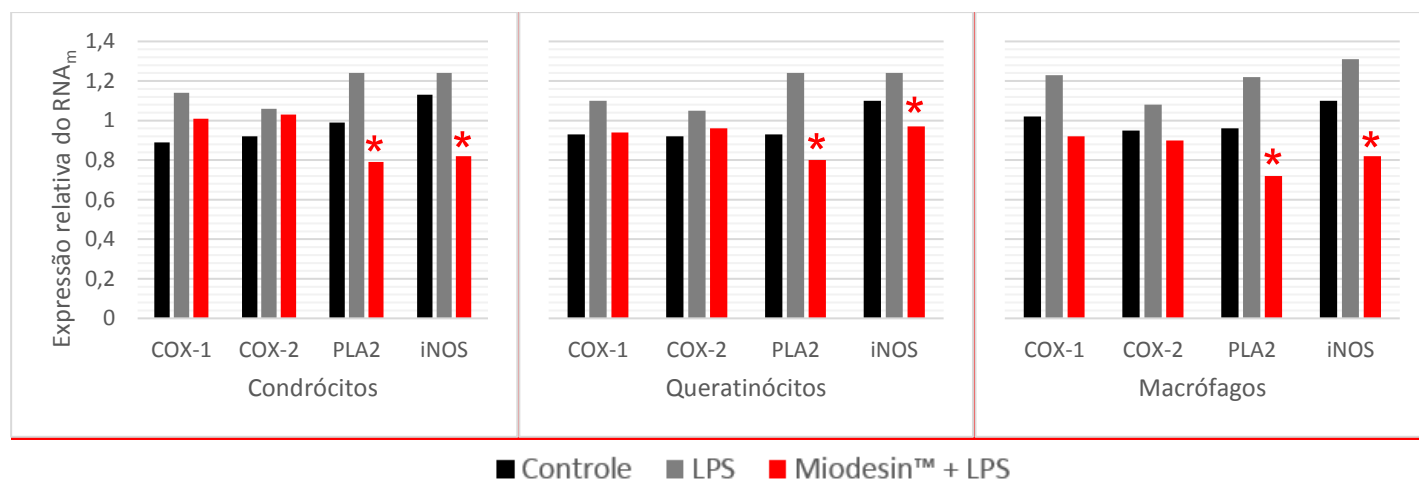
A quantidade de NO produzida pode determinar se ele é protetório ou tóxico.



Cond. – Condrócitos; Quer. – Queratinócitos; Mac. – Macrófagos

Após estímulo danoso sobre as células, desencadeia-se a cascata do ácido araquidônico, inicialmente ocorre a ação da fosfolipase A2 (PLA2) sobre os fosfolípidos da parede celular, na sequência a ação das ciclooxigenase (COX-1 e COX-2) e lipooxigenase sobre o ácido araquidônico liberando os mediadores inflamatórios responsáveis pelos sinais cardinais da inflamação (dor, rubor, calor, edema e perda da função).

A expressão do óxido nítrico-sintase induzida (iNOS) é o resultado de uma resposta inflamatória localizada ou difusa resultante de uma infecção ou dano tecidual que em condições anormais pode ser nociva. A vasodilatação resultante da expressão em excesso nos vasos sanguíneos pode tornar a pressão arterial perigosamente baixa. O iNOS é uma das três enzimas responsáveis pela síntese do óxido nítrico (NO) e em grandes quantidades tem efeito citostático por inibição de enzimas contendo ferro, além de causar fragmentação de DNA. A iNOS não depende de cálcio para ativação, mas a síntese de RNA_m da iNOS é necessária para sua atividade.

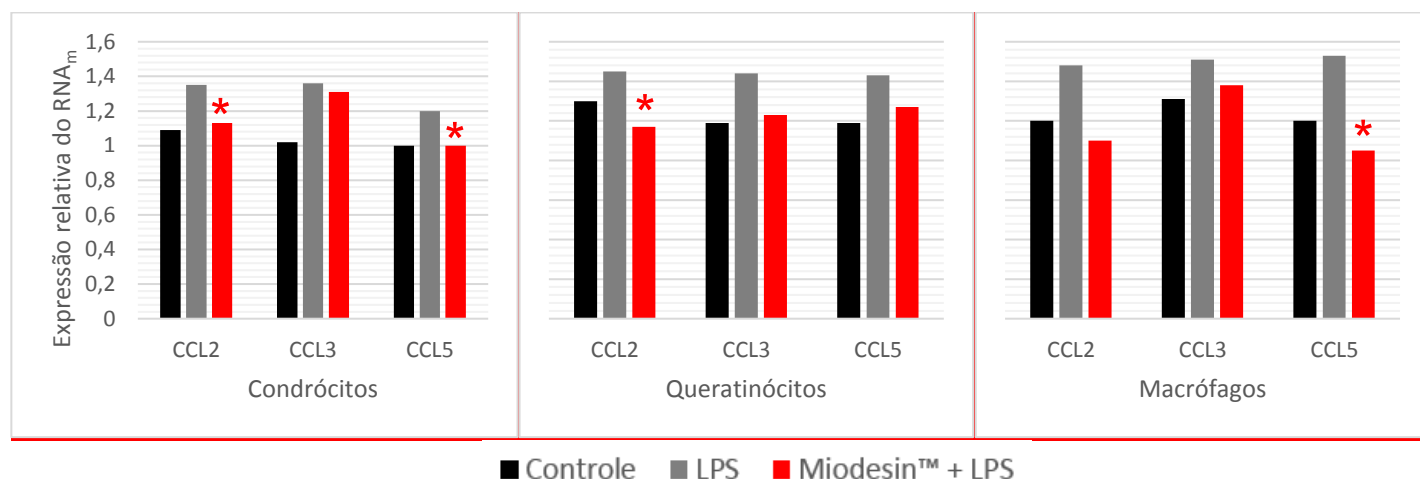


As quimiocinas têm sido implicadas na patogênese de diversas doenças neurológicas.

BANDINELLI, F. et al. (2012) avaliaram pacientes com esclerodermia e compararam com grupo controle saudável. Os níveis de CCL2, CCL5 e CCL3 foram significativamente maiores nos pacientes com esclerodermia do que no controle. Os altos níveis de quimiocinas circulantes podem apoiar um papel de CCL2, CCL5 e CCL3 na patogênese da esclerodermia e a correlação de CCL2 com a extensão da fibrose da pele pode implicar seu envolvimento no desenvolvimento de fibrose na esclerodermia.

CORRÊA, J. D. et al. (2011) avaliaram os níveis de beta-amilóide, tau, fosfo-tau e quimiocinas em pacientes diagnosticados com Doença de Alzheimer e pacientes sem sinais e sintomas neurológicos (controle). Observaram que a expressão da quimiocina CCL2 era significativamente superior nos pacientes com Doença de Alzheimer.

No estudo, é possível observar que o LPS induziu significativamente a expressão das quimiocinas (CCL2, CCL3 e CCL5), enquanto o MiodesinTM inibiu esses efeitos nas células testadas



Entre as muitas funções das citocinas estão o controle da proliferação, diferenciação celular, a regulação da angiogênese, respostas imunes e inflamatórias.

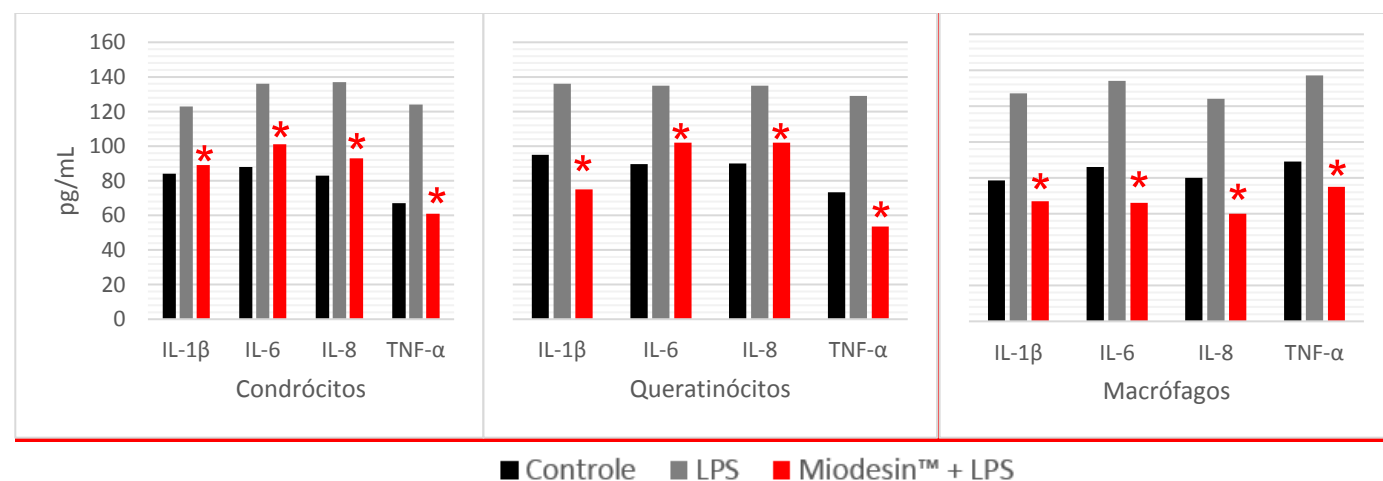
As citocinas variam-se em categorias, dentre elas, as interleucinas (IL-1 β , IL-6 e IL-8), fatores de necrose tumoral (TNF- α), as quimiocinas (CCL2, CCL3 e CCL5) e dentre outras.

A tempestade de citocinas se deve pela liberação excessiva ou descontrolada de citocinas pró-inflamatórias que estão associadas a uma ampla variedade de doenças infecciosas e não infecciosas.

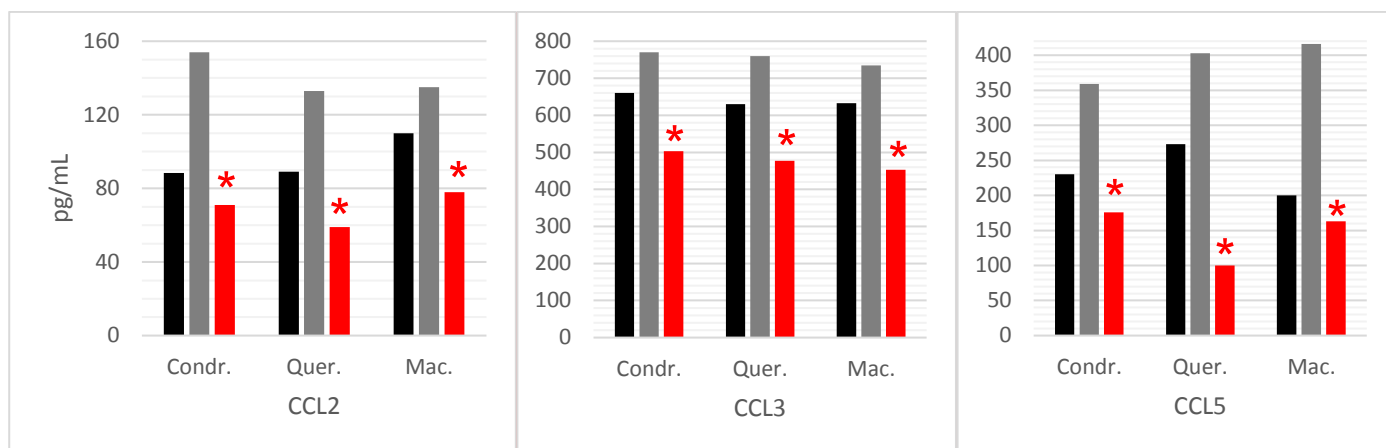
A inflamação associada a uma tempestade de citocinas começa em um local e se espalha pelo corpo através da circulação sistêmica. Quando a inflamação grave ou o agente etiológico primário que desencadeia a inflamação danifica as estruturas locais do tecido, a cura ocorre com fibrose, que pode resultar em disfunção orgânica persistente.

A lesão pulmonar aguda é um exemplo de consequência comum de uma tempestade de citocinas no ambiente alveolar pulmonar e na circulação sistêmica e é mais comumente associada a infecções suspeitas ou comprovadas nos pulmões ou em outros órgãos.

O LPS elevou significativamente os níveis de IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF- α para todos os tipos de células. Enquanto, o MiodesinTM foi capaz de reduzir significativamente os níveis de IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF- α para todos os tipos de células na presença de LPS.



Além disso, foi possível observar que todas as linhagens de células responderam de maneira semelhante à estimulação do LPS, uma vez que o LPS aumentou os níveis de CCL2, CCL3 e CCL5, enquanto o MiodesinTM reduziu significativamente os níveis de CCL2, CCL3 e CCL5.

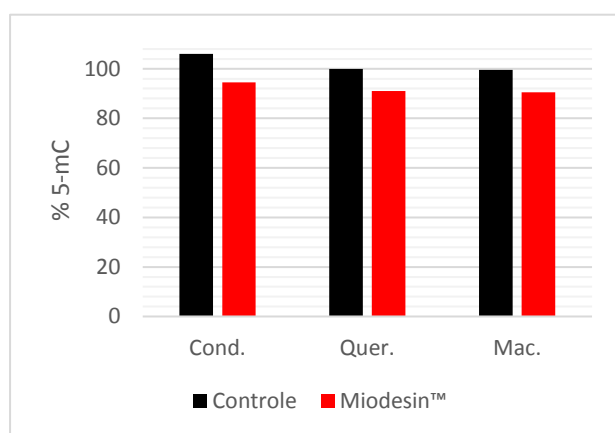


■ Controle ■ LPS ■ MiodesinTM + LPS

Cond. – Condócitos; Quer. – Queratinócitos; Mac. – Macrófagos

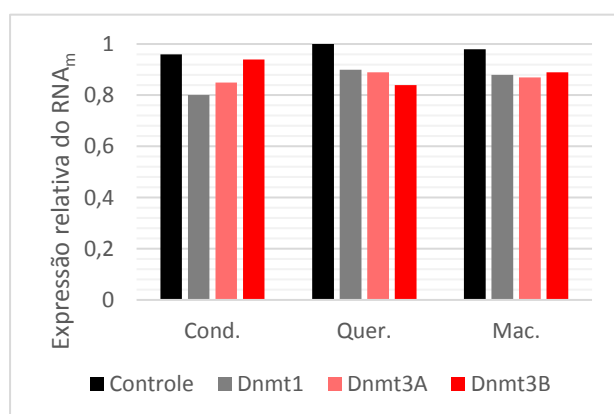
A metilação do DNA silencia a expressão de genes interferindo com a ligação de complexos proteicos responsáveis pela transcrição (geralmente referidos, no seu conjunto, como maquinaria transcricional).

Alterações bruscas na metilação ou nas enzimas metilases (DNMT) podem promover hipostimulação no processo inflamatório, o que implicaria na defesa do indivíduo.



Cond. – Condócitos; Quer. – Queratinócitos; Mac. – Macrófagos

A metilação do DNA não mostrou redução significativa em nenhuma das linhas celulares tratadas com MiodesinTM, em comparação com o controle, comprovando a segurança do produto.



Cond. – Condócitos; Quer. – Queratinócitos; Mac. – Macrófagos

Para verificar se as alterações observadas na metilação do DNA foram acompanhadas por alterações na expressão dos genes DNMT, os níveis de RNAm dos genes DNMT1, DNMT3A E DNMT3B nas linhas celulares estudadas foram quantificados após incubação com MiodesinTM.

MiodesinTM não reduziu significativamente os níveis endógenos de RNAm de DNMT1, DNMT3A E DNMT3B nas linhas celulares.

Miodesin™ na Endometriose, Mioma Uterino e Adenomiose

Em um estudo clínico, 42 pacientes do sexo feminino diagnosticadas com endometriose associada a mioma, apresentando dor com graduação maior que 6,0 na escala visual analógica de dor (EVA) e presença de menorragia, foram divididas em três grupos, denominados como Grupo A, Grupo B e Grupo C, tratadas conforme o seguinte esquema:

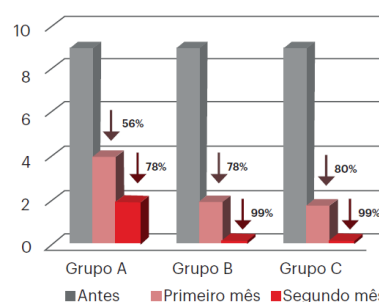
Grupo	A	B	C
Ingrediente ativo	Gestrinona Fagron	Miodesin™ alternando com Gestrinona Fagron	Miodesin™
Esquema posológico	5mg / g duas vezes por semana	(500mg / dose por dia) alternando (2,5mg / g duas vezes por semana)	500mg / dose por dia

As formulações foram feitas com **Pentruvan®** para administração por via vaginal.

Gráfico 1 - Redução (%) do volume uterino em pacientes com mioma e endometriose.



Gráfico 2 - Acompanhamento da escala visual analógica de dor nos três grupos de tratamento.



Em algumas pacientes foi realizada uma miomectomia por histeroscopia e foi observada como consequência do tratamento uma redução na espessura do endométrio e da vascularização do endométrio e mioma.

O **Miodesin™** e **Gestrinona Fagron** em **Pentruvan®** por via vaginal, usados isoladamente ou de forma associada, provaram ser um tratamento eficaz na redução do volume uterino e a dor pélvica em pacientes com endometriose e mioma. No entanto, o uso associado apresentou um resultado significativo superior em comparação ao uso isolado. Isso sugere um possível efeito sinérgico nessa condição, agindo por meio de diferentes mecanismos. Somente no grupo tratado isoladamente com **Miodesin™** não foram observados efeitos adversos androgênicos.

Em um estudo clínico publicado no *Journal of Medical Case Reports* foi demonstrada a eficácia do **Miodesin™** em **Pentruvan®** no tratamento da endometriose profunda e adenomiose em pacientes que não responderam ao dienogeste e levonorgestrel. Os resultados demonstraram significativa redução na dor pélvica nessas pacientes.

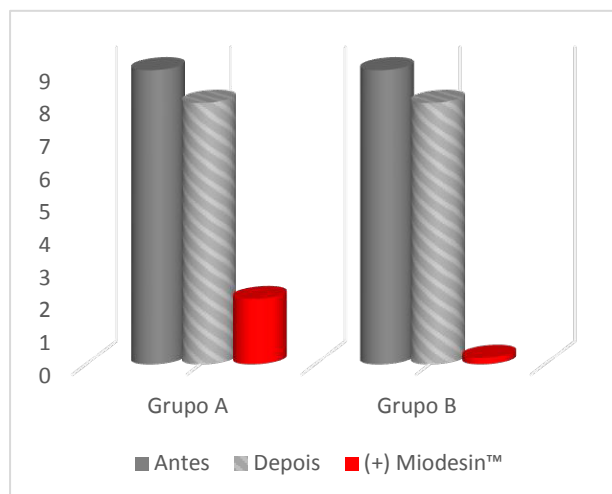
Neste relato, 18 pacientes com endometriose profunda e adenomiose receberam **Miodesin™** em **Pentruvan®** por via vaginal. Resultados na redução da dor pélvica ao dienogeste e levonorgestrel receberam **Miodesin™** em **Pentruvan®** por via vaginal.

As pacientes foram divididas em dois grupos de acordo com o seguinte esquema de tratamento: As pacientes do grupo A que usavam dienogeste por pelo menos 3 meses e iniciaram o tratamento com **Miodesin™** em **Pentruvan®** por via vaginal, concomitantemente;

As pacientes do grupo B que usavam levonorgestrel por pelo menos 3 meses e iniciaram o tratamento com **Miodesin™** em **Pentruvan®** por via vaginal, concomitantemente

O **Miodesin™** em **Pentruvan®** por via vaginal provou ser um tratamento eficaz na redução da dor pélvica em pacientes com endometriose e adenomiose em pacientes que não estavam respondendo ao tratamento com dienogeste e levonorgestrel. Assim é possível concluir que a associação de **Miodesin™** diminui a inflamação, permitindo uma redução no número de cirurgias, geralmente indicadas nos tratamentos sem resposta satisfatória.

Redução da dor nas pacientes de acordo com a escala visual de dor analógica

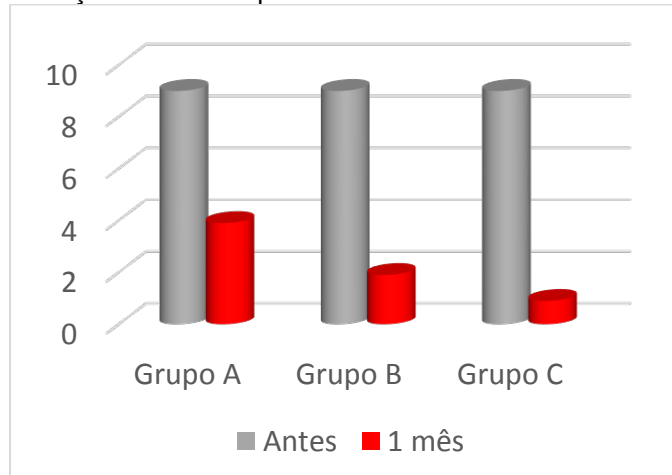


Com essa avaliação é possível observar que o Miodesin™ pode associar a outras terapias nas pacientes que não estão respondendo bem ao tratamento

Em um estudo clínico com 40 pacientes diagnosticadas com endometriose foram divididas em três grupos de acordo com o seguinte esquema de tratamento:

- No **Grupo A**, foram tratadas apenas com Gestrinona vaginal (2,5 mg / g duas vezes por semana);
- No **Grupo B**, receberam Gestrinona (2,5 mg / g duas vezes por semana) juntamente com Miodesin™ (500 mg / 3g por dia);
- No **Grupo C**, foram tratadas com uma dose diária de 1mg/g de Gestrinona, juntamente com uma dose baixa de Miodesin™ 170 mg/g.

Redução da dor nas pacientes de acordo com a escala visual de dor analógica



Com o estudo apresentado, é possível observar que uma dose de 170mg/mL de Miodesin™ por via vaginal é tão efetivo como 500mg/3mL por via vaginal.

Imunomodulação do Miodesin™

Apesar de sabermos que a inflamação faz parte do Sistema imunológico, para ficar de forma didática explicamos a inflamação separadamente do Sistema imunológico. Além do Miodesin™ atuar na inflamação exacerbada, o Miodesin™ também atua nas células de defesa do organismo.

A redução do estresse oxidativo sobre o material genético (DNA) dos linfócitos, aumenta o seu tempo de vida útil, contribuindo para o sistema imunológico mais eficaz.

Para avaliar os efeitos imunomoduladores de um dos componentes presentes no Miodesin™, pacientes com câncer fizeram uso concomitante com os quimioterápicos convencionais.

Dentre os efeitos adversos ocasionado pelo quimioterápicos, é comum ocorrer a neutropenia (↓ neutrófilos), facilitando infecções oportunistas.

No estudo com pacientes com câncer de colorretal observou um aumento dos neutrófilos no grupo suplementado comparando ao grupo controle (sem suplementação).

No estudo com pacientes com câncer de mama as diferenças nas contagens de leucócitos e neutrófilos foram significativas superiores ao grupo controle.

Farmacotécnica

Estabilidade (produto final): Não encontrado nas referências bibliográficas pesquisadas.

pH Estabilidade (produto final): Necessário ajuste de pH do produto final para compatibilidade com a mucosa vaginal e evitar irritação local ou comprometimento da microflora vaginal. Ajustar pH, se necessário para 4,0 a 4,5, com ácido láctico.

Solubilidade: Hidrossolúvel.

Excipiente / Veículo Sugerido / Tipo de Cápsula:

Uso oral: Utilizar excipiente padronizado para produtos higroscópicos, e sugerimos utilizar Cápsulas Vegetais.

Uso vaginal: Pentravan®

Orientações Farmacotécnicas:

1. Fazer a levigação (pré-solubilização) do Miodesin™ previamente pesado em Transcutol P, na proporção de 1:0,5 (Miodesin™ : Transcutol® P).
2. Adicionar a mistura, geometricamente em Pentravan® até completa homogeneização
3. Verificar pH final da preparação e se necessário ajustar pH final da fórmula. Para aplicação vaginal, ajustar de 4,0 a 4,5 com ácido láctico.
4. Envasar e rotular.

Compatibilidades (para veículos): Não aplicável.

Capacidade de Incorporação de Ingredientes Farmacêuticos (para veículos): Não aplicável.

Incompatibilidades: Não encontrado nas referências bibliográficas pesquisadas.

Conservação / Armazenamento do insumo farmacêutico definido pelo fabricante: Acondicionar em recipientes herméticos, ao abrigo da luz, calor e umidade. Temperatura ambiente.

Conservação / Armazenamento do produto final definido pelo farmacêutico RT da farmácia: De acordo o critério de conservação do insumo definido pelo fabricante, sugerimos conservar o produto final acondicionados em recipientes herméticos, ao abrigo da luz, calor e umidade. Temperatura ambiente, porém cabe também avaliação farmacêutica conforme a formulação, sistema conservante e condições do produto.

Formulações

Miomatose Uterina

Tratamento de ataque (até 2 meses)

Miodesin™ em Pentravan® por via vaginal	
Miodesin™	170mg
Pentravan®	qsp 1g
Posologia: Aplicar 1 dose (1 g) via vaginal (aplicador vaginal), à noite, por até 2 meses.	

Tratamento de manutenção (após 2 meses)

Miodesin™ por via oral	
Miodesin™	500mg
Cápsulas Vegetais	qsp 1 dose
Posologia: Tomar uma dose 1 a 2 vezes ao dia. Manter pelo tempo determinado pelo médico.	

Endometriose com Miomatose Uterina

Tratamento de ataque (até 2 meses)

Gestrona Fagron em Pentravan® por via vaginal	
Gestrona Fagron	5mg
Pentravan®	qsp 1g
Posologia: Aplicar 1 g via vaginal (aplicador vaginal), 2 vezes por semana, alternando com Miodesin™ . Manter pelo tempo determinado pelo médico	



Miodesin™ em Pentravan® por via vaginal	
Miodesin™	170mg
Pentravan®	qsp 1g
Posologia: Aplicar 1 dose (1g) via vaginal (aplicador vaginal), 5 vezes por semana, alternando com Gestrona Fagron , por até 2 meses.	

Tratamento de manutenção (após 2 meses)

Gestrona Fagron em Pentravan® por via vaginal	
Gestrona Fagron	2,5mg ou 5mg
Pentravan®	qsp 1g
Posologia: Aplicar 1 g via vaginal (aplicador vaginal), 2 vezes por semana. Manter pelo tempo determinado pelo médico	



Miodesin™ por via oral	
Miodesin™	500mg
Cápsula Vegetal	qsp 1 dose
Posologia: Tomar uma dose ao dia. Manter pelo tempo determinado pelo médico.	

Pentravan® - O único veículo transdérmico com estudos clínicos publicados

Pentravan® é um promotor de permeação transdérmica elaborado a partir de matriz de fosfolípidos de origem vegetal, através de avançada tecnologia de formação de lipossomas com formação de micropartículas nanossomais. Atua aumentando a permeação cutânea de fármacos com elevada compatibilidade celular. Sua superioridade já é consagrada graças aos excelentes resultados clínicos que as formulações transdérmicas preparadas em **Pentravan®** vem apresentando ao longo dos últimos anos, garantindo a confiabilidade dos prescritores e contribuindo para a saúde e bem-estar dos pacientes.

Inflamação silenciosa e Imunomodulação

Tratamento da Inflamação silenciosa e Suplementação para Imunomodulação	
Miodesin™	250mg
Cápsulas Vegetais	qsp 1 dose
Posologia: Tomar 1 dose 1 a 2 vezes ao dia após as refeições. Fazer uso por até 2 meses, realizar um intervalo de 1 mês para utilizar novamente.	

Referências Bibliográficas

1. Dossiê Técnico do Fabricante.
2. MAIA Jr, H. Treatment of endometriosis and leiomyoma with the association of Miodesin™ and Gestrinone in Pentravan® through the vaginal route. J Clin Rev Case Rep, Volume 3 - Issue 7, 2018. ISSN: 2573-9565.
3. MAIA Jr. H. Effect of Vaginal Miodesin™ in Pentravan™ on the Response to Progestin Therapy in Patients with Deep Endometriosis and Adenomyosis. J Clin Rev Case Rep, 2019. MAIA Jr, H. Reduction of uterine volume in patients with myoma and endometriosis following the use of Miodesin™ either alone or associated with hormonal therapy. SEUD, 2018.
4. MAIA Jr H.; The Effect of the Association of Miodesin with Gestrinone on Deep Endometriosis Pain, , ISGE, Florença, 2018.3. Faria, J. et al. Miomas uterinos – revisão da literature. Uterine fibroids – a review. Acta Obstet. Ginecol. Port 2008; 2(3): 131-142.
5. FARIAS, I.L.G. et al. Uncaria tomentosa for Reducing Side Effects Caused by Chemotherapy in CRC Patients: Clinical Trial. Evid Based Complement Alternat Med. 2012; 2012: 892182.
6. LAMM, S. et al. Persistent response to pneumococcal vaccine in individuals supplemented with a novel water soluble extract of Uncaria tomentosa, C-Med-100. Phytomedicine. 2001 Jul;8(4):267-74.
7. ARAÚJO, M. C. S. et al. Uncaria tomentosa—Adjuvant Treatment for Breast Cancer: Clinical Trial. Evid Based Complement Alternat Med. 2012; 2012: 676984.
8. LEVINSON, W. Microbiologia médica e imunologia. Tradução: Martha Maria Macedo Kyaw; consultoria, supervisão e revisão técnica desta edição: Cynthia Maria Kyaw. – 10.ed. – Porto Alegre : Artmed, 2010.
9. OLIVEIRA, C. R. et al. Anti-Inflammatory Activity of Miodesin™: Modulation of Inflammatory Markers and Epigenetic Evidence. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. Hindawi. Vol. 2020, Art. ID 6874260, 11 pg.
10. AKKIRAJU, H. et al. Role of Chondrocytes in Cartilage Formation, Progression of Osteoarthritis and Cartilage Regeneration. J Dev Biol. 2015 December ; 3(4): 177–192.
11. BANDINELLI, F. et al. CCL2, CCL3 and CCL5 chemokines in systemic sclerosis: the correlation with SSc clinical features and the effect of prostaglandin E1 treatment. Clin Exp Rheumatol. Mar-Apr 2012;30(2 Suppl 71):S44-9.
12. CERQUEIRA, N. F. et al. Óxido nítrico. Revisão. Acta Cir. Bras. vol.17 no.6 São Paulo 2002.
13. CORRÊA, J. D. et al. Chemokines in CSF of Alzheimer's disease patients. São Paulo, v. 69, n. 3, p. 455-459, junho de 2011.
14. COSTA, E.B.O. et al. Epigenética: regulação da expressão gênica em nível transcricional e suas implicações. Semina: Ciências Biológicas e da Saúde, Londrina, v. 34, n. 2, p. 125-136, jul./dez. 2013.
15. CRUVINEL, W. M. et al. Sistema Imunitário – Parte I Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. Rev Bras Reumatol 2010;50(4):434-61.
16. CRUZ-MACHADO, S. S. Lipopolissacarídeo (LPS): Ativador e regulador da transcrição gênica via fator de transcrição NFκB. Revista da Biologia 4, 40-43, 2018.
17. DALY, C. et al. Monocyte Chemoattractant Protein-1 (CCL2) in Inflammatory Disease and Adaptive Immunity: Therapeutic Opportunities and Controversies. Microcirculation (2003) 10, 247–257.
18. FLORA FILHO, R. et al. Óxido nítrico: o simples mensageiro percorrendo a complexidade. Metabolismo, síntese e funções. Rev. Assoc. Med. Bras. vol.46 n.3 São Paulo July/Sept. 2000.
19. LIU, T. et al. NF-κB signaling in inflammation. Signal Transduct Target Ther. 2017; 2: 17023.
20. PALOMINO, D. C. T. et al. Quimiocinas e imunidade. Einstein. 2015;13(3):469-73.
21. SANTOS, A.P. Introdução à Regulação Epigenética de Genes. The Plant Cell, March. 2013.
22. SILVA, R. A. et al. Queratinócitos e seus desafios: uma revisão da literatura sobre mecanismos intracelulares. Saúde Rev., Piracicaba, v. 13, n. 35, p. 3-14, set.-dez. 2013.
23. TISONCIK, J. R. et al. Into the Eye of the Cytokine Storm. Microbiol Mol Biol Rev. 2012 Mar; 76(1): 16–32.
24. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Memento Fitoterápico Farmacopeia brasileira.[online]. Brasília (DF): 2016.
25. Brasil. Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. Secretaria dos Colaboradores. Comissão Assessora de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. – São Paulo: Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo, 2015 [1ª edição-1ª reimpressão]. 84 p.
26. SILVA, Luís R.; TEIXEIRA, Rafaela.; Asian Pac J Trop Med. Vol. 8, Issue 11. p. 889-897, nov. 2015.
27. NUNOMURA, Rita C. S. et al. ; J. Braz. Chem. Soc., São Paulo , v. 20, n. 6, p. 1060-1064, 2009 .
28. FAZIO, Ana Laura et. al. Bol. Latinoam. Caribe Plant. Med. Aromáticas Vol. 7. 2008.
29. ROJAS-DURAN, R., et al., Journal of Ethnopharmacology, 2012.