

# DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÕES DE USO TÓPICO EMPREGANDO O ÓLEO ESSENCIAL EXTRAÍDO DO CRAVO-DA-ÍNDIA

## Rosana Mendonça Martins

Discente de Farmácia e Bioquímica do Centro  
Universitário de Maringá - CESUMAR. E-mail:  
ro.m.martins@bol.com.br

## Lúcia Elaine Ranieri Cortez

Co-orientadora e Docente do Curso de Farmácia e  
Bioquímica do Centro Universitário de Maringá -  
CESUMAR. E-mail: luciaelaine@cesumar.br

## Daniele Fernanda Felipe

Orientadora e Docente do Curso de Farmácia e  
Bioquímica do Centro Universitário de Maringá -  
CESUMAR. E-mail: danielefelipe@cesumar.br

**RESUMO:** Nos últimos anos tem aumentado o interesse pelas plantas medicinais, as quais constituem importantes fontes de compostos bioativos e atualmente têm sido incorporadas em diversas formulações farmacêuticas industrializadas ou manipuladas de forma magistral. Várias plantas têm sido pesquisadas, como o cravo-da-índia, uma planta de conhecimento mundial a qual vem despertando a atenção de muitos pesquisadores, por apresentar várias atividades medicinais e cosméticas, como ação anti-séptica, inseticida, fungicida, analgésica e outras. O cravo, derivado de uma árvore denominada de *Caryophyllus aromaticus L.*, apresenta na sua composição óleo essencial, que apresenta o eugenol como substância principal. O presente trabalho teve como objetivo desenvolver formulações de uso tópico, como cremes e géis, empregando o óleo essencial obtido do cravo-da-índia. No desenvolvimento dos cremes foram empregadas as bases não-iônica e aniônica, e para os géis foram utilizados o gel de natrosol e o gel de carbopol. O óleo essencial foi incorporado nas bases, sendo que nos géis ele foi adicionado, juntamente com compostos com ação tensoativa como o álcool cetílico etoxilado propoxilado, para evitar turbidez. Foi realizado o controle de qualidade e o estudo de estabilidade das formulações desenvolvidas, sendo verificadas as características organolépticas e pH por um determinado tempo e em amostras expostas a diferentes temperaturas. Com base nos resultados obtidos, conclui-se que o gel de carbopol e o creme aniônico são bases adequadas para a incorporação do óleo essencial do cravo-da-índia e que o gel de natrosol e o creme não-iônico não foram compatíveis, uma vez que apresentaram alterações durante o estudo de estabilidade.

**PALAVRAS-CHAVE:** Cravo-da-Índia; Formulação; Óleo Essencial.

## FORMULATIONS DEVELOPMENT OF THE USE OF TOPICAL GETTING THE ESSENTIAL OIL OF EXTRACTED FROM INDIAN CLOVES

**ABSTRACT:** In recent years it has increased the interest in medicinal plants, which constitute important sources of bioactive compounds and currently have been incorporated in various pharmaceutical formulations so masterly industrialized or manipulated. Several plants have been studied, such as the Indian clove, a world known plant which is attracting the attention of many researchers, by presenting various cosmetic and medical uses, such as antiseptic, insecticide, fungicide, and other analgesic actions. The Indian clove, that comes from a tree called *Caryophyllus aromaticus L.*, has in its essential oil composition, the main substance known as eugenol. This study aimed to develop formulations for topical use, such as lotions and gel, using the Indian clove essential oil. In the lotion development were used non-ionic and anionic bases, and the gels were used for the natrosol and carbopol gel. The essential oil was incorporated into the base, where it was added in the gels, along with compounds with surfactant action as the ethoxylate propoxilated cetyl alcohol to avoid turbidity. It was made the quality control and the stability study of the formulations developed, and verified the organoleptic and pH characteristics for a certain time and in samples exposed to different temperatures. Based on the results, it appears that the carbopol gel and anionic base lotion are suitable for the clove essential oil incorporation, and the natrosol gel and non-ionic lotion were not compatible, since they showed changes during the stability study.

**KEYWORDS:** Indian Clove; Formulation; Essential oil.

## INTRODUÇÃO

Nos últimos anos tem aumentado o interesse por produtos de origem natural, para fins tanto estéticos quanto medicinais. Atualmente, tem-se observado um aumento na utilização de fitoterápicos pela população brasileira. As plantas medicinais constituem importantes fontes de compostos bioativos e atualmente têm sido incorporadas em diversas formulações farmacêuticas industrializadas ou manipuladas de forma magistral. Esse aumento pode ser justificado pelos avanços ocorridos na área científica, que permitiram o desenvolvimento de fitoterápicos reconhecidamente seguros e eficazes, e pela busca da população por terapias menos agressivas no atendimento primário à saúde (YUNES; PEDROSA; CECHINEL, 2001).

Entre os constituintes naturais de certas plantas encontram-se os óleos essenciais, muitos dos quais têm se destacado por apresentar inúmeras funções farmacológicas. De forma geral, são definidos como misturas complexas de substâncias voláteis, lipofílicas, geralmente odoríferas e líquidas. Os óleos voláteis apresentam solubilidade limitada em água, possuem sabor geralmente acre (ácido) e picante, e quando extraídos recentemente apresentam-se incolores ou ligeiramente amarelados, e poucos apresentam outras cores. A estabilidade dos óleos voláteis é baixa, principalmente na presença de ar, luz, calor, umidade e metais. Seus constituintes variam entre hidrocarbonetos terpênicos, álcoois simples e terpênicos, aldeídos, cetonas, fenóis, ésteres e outros. Além da extração natural de plantas, os óleos voláteis também podem ser sintetizados, sendo então considerados imitações das composições naturais. Para o uso farmacêutico, somente os naturais são permitidos pelas farmacopéias. A extração pode ser feita de maneira rápida e simples utilizando-se um aparelho de Clevenger, que é o método mais utilizado para óleos essenciais que tenham peso específico menor do que um ou sejam menos densos do que a água (SIMÕES., 2004).

Entre os óleos voláteis de maior importância encontra-se o óleo essencial de cravo-da-índia. O craveiro-da-índia, de nome científico *Caryophyllus aromaticus* L., é uma planta originária da Indonésia, onde era muito utilizada por seu poder anti-séptico, como condimento na culinária e, principalmente, por seus poderes afrodisíacos, pelos quais motivou inúmeras navegações à China em busca dessa especiaria. Em geral, é uma árvore robusta que pode atingir até 15m de altura, mas cultivada, tem normalmente de 3 a 4 metros, podendo ser encontrada na Bahia. A parte da planta que tem importância comercial e farmacológica são os botões florais, que são colhidos manualmente quando os botões passam da cor verde para o róseo-avermelhado e depois secados ao sol ou sob aeração forçada. Desses botões pode ser extraído o óleo essencial, cuja substância majoritária é o eugenol, que pode alcançar de 15 a 25% de óleo essencial (MAZZAFERA, 2003).

O eugenol, cujo nome dado pela IUPAC (União Internacional de Química Pura e Aplicada) é 4-Alil-2-Metoxifenol, é um composto fenólico volátil que constitui de 70 a 80% da composição do óleo, sendo utilizado tanto por suas atividades medicinais como pelas cosméticas. Por apresentar sabor picante e agradável, é muito utilizado na indústria alimentícia. Na odontologia, o eugenol é utilizado como componente de seladores e outros produtos anti-sépticos de higiene bucal, como também, junto com óxido de zinco, para fazer curativo

nos dentes, com comprovado efeito bactericida. Alguns trabalhos mostraram que o eugenol apresenta atividade nematocida, inseticida, antiviral, fungicida (MAZZAFERA, 2003) e atividade analgésica (INOUE; SANTOS NETO; MORAES, 2003).

Na cosmetologia, o eugenol pode ser utilizado em loções e vaporizações para limpeza da pele do rosto, em banhos de imersão aromáticos e águas perfumadas. É também eficaz no combate à acne. O óleo pode ser usado para massagear músculos doloridos e suavizar estrias, e é eficaz no tratamento de unhas quebradiças, rachadas ou fracas, e de calosidades. É ainda usado na elaboração de pomadas e cremes para remoção de verrugas e aliviar a coceira e o inchaço das picadas de inseto. É muito utilizado em xampus e loções capilares que limpam e auxiliam o crescimento dos fios. Dele não se deve fazer uso interno, por ser altamente irritante para as mucosas, e deve-se evitar usá-lo em feridas expostas, por ser alergênico.

Quando se opta por desenvolver produtos cosméticos com óleos essenciais deve-se tomar o cuidado de realizar testes adequados, com a finalidade de minimizar os efeitos tóxicos e as reações adversas que esses produtos podem provocar caso sejam manipulados incorretamente ou utilizados em concentrações altas. Ademais, eles podem causar incômodos ao usuário, como prurido, vermelhidão, entre outros. Geralmente, os procedimentos para realizar o controle de qualidade de matérias-primas vegetais ricas em óleos voláteis e da forma farmacêutica pronta estão descritos na farmacopéia (FERREIRA *et al.*, 2001).

Para o desenvolvimento de uma formulação, é necessária a combinação adequada de excipientes farmacêuticos, com a finalidade de solubilizar, diluir, emulsificar, estabilizar, conservar, colorir, flavorizar e possibilitar a obtenção de formas farmacêuticas estáveis, eficazes e atraentes. Cada formulação apresenta características físicas, químicas, físico-químicas e biológicas diferentes, conceito fundamental para uma produção eficiente. É necessário que o fármaco também seja compatível com os excipientes farmacêuticos e com a via de administração. Para formulações tópicas, as formas farmacêuticas utilizadas são pomadas, cremes, sistemas transdérmicos de liberação de fármacos, loções, soluções, pastas e géis. A absorção de um fármaco por uma forma farmacêutica tópica se dá através da pele, onde a substância penetra até estruturas mais profundas e, dependendo do fármaco, atinge também a circulação sanguínea, processo denominado absorção percutânea (ANSEL; POPOVICH; ALLEN Jr., 2001).

O controle de qualidade de um produto desenvolvido tem por objetivo avaliar as características físicas, químicas e microbiológicas das matérias-primas, embalagens, produtos em processo e produtos acabados. Assim, a verificação da conformidade das especificações deve ser vista como um requisito necessário para a garantia da qualidade, segurança e eficácia do produto, e não somente como uma exigência regulatória (ANVISA, 2004).

No desenvolvimento de formulações, uma etapa importante é o estudo de estabilidade. O teste de estabilidade de um produto fornece indicações da sua produção no decorrer de intervalos de tempo, bem como dados da sua evolução para manutenção de suas características. Com o teste se busca elaborar um produto que apresente características específicas desde sua elaboração até o uso por determinado tempo. O uso de condições extremas de temperatura, umidade, luz e outros para a avaliação da estabilidade das formulações farmacêuticas é denominado "teste acelerado de estabilidade". São

realizados estudos acelerados de curto prazo nas formulações, com a finalidade de determinar a formulação mais estável entre as propostas para um produto farmacêutico (ANVISA, 2004).

Diante das várias atividades apresentadas pelo óleo essencial de cravo-da-índia, torna-se importante a sua incorporação em diferentes formas farmacêuticas, com finalidade tanto medicinal como cosmética. Desta forma, o presente trabalho teve como objetivo desenvolver formulações de uso tópico, como creme e gel, contendo óleo essencial extraído do cravo-da-índia, além de realizar os testes de controle de qualidade e avaliação da estabilidade das formulações desenvolvidas, buscando um produto eficaz e de qualidade.

Tabela 1 Formulação da base do gel de carbopol (100g) e do gel de natrosol (100g)

Componentes	Gel de Carbopol	Gel de Natrosol
Carbopol	0,8 g	---
Natrosol	---	1,8 g
Nipagin	0,2 g	0,2 g
Propilenoglicol	5 mL	5 mL
Água destilada q.s.p.	100 mL	100 mL

## 2 METODOLOGIA

### 2.1 Desenvolvimento das formulações:

A partir do óleo essencial de cravo-da-índia foram desenvolvidas diferentes formulações. Primeiramente, foi manipulada a base do gel de carbopol e do gel de natrosol, utilizando-se as matérias-primas mostradas na tabela 1.

Para o preparo do gel de carbopol foram adicionados em um recipiente a água destilada, o nipagin solubilizado no propilenoglicol e o carbopol. A mistura permaneceu em repouso por 24 horas. Após este tempo, foi realizada sua neutralização, utilizando-se a solução de NaOH 10%, sob agitação até formação de gel, e foi adicionado o BHT (Butil Hidroxi Tolueno) solubilizado

Tabela 2 Formulação da base cremosa não-iônica (100g) e da base aniônica (100g)

Componentes	Base não-iônica	Base aniônica
1- Cera Lanette N	----	12 g
1- Álcool cetosteárfico 30:70	5 g	----
1- Monoestearato de glicerila	5 g	----
1- Estearato de octila	4 mL	4 mL
1- Álcool cetosteárfico 20 OE	2 g	----
1- Óleo mineral	4 mL	4 mL
1- Nipazol	0,1g	0,1g
1- B. H. T	0,1g	0,1g
2- Propilenoglicol	5 mL	5 mL
2- Nipagin	0,2g	0,2g
2- EDTA dissódico	0,1g	0,1g
2- Água destilada q.s.p.	100 mL	100 mL

\* (1) fase oleosa; (2) fase aquosa

em álcool cetílico.

Para o desenvolvimento do gel de natrosol, a água destilada e o nipagin solubilizado no propilenoglicol foram aquecidos até 80°C. O natrosol foi adicionado aos poucos, sob agitação; foi agitado até completa geleificação e, em seguida, foi adicionado o BHT solubilizado no *tween* 20.

Após o preparo dos géis, foi realizada a manipulação das bases cremosas. Na tabela 2 são mostradas as matérias-primas utilizadas na formulação das bases do creme não-iônico e do creme aniônico.

Para a preparação dos cremes não-iônico e iônico foi utilizado o processo normal de fabricação de emulsões óleo em água (O/A), denominado técnica de inversão de fases. As fases aquosas e oleosas foram aquecidas separadamente até 75°C. A fase aquosa foi vertida lentamente sobre a fase oleosa, sob agitação constante, até atingir a temperatura de 40°C.

Em cada formulação foi incorporado o óleo essencial de cravo-da-índia na concentração de 2%, sendo que nos géis o óleo essencial foi adicionado juntamente com álcool cetílico etoxilado propoxilado ou com *tween* 20, a fim de evitar o aparecimento de turbidez. O pH de todas as formulações foi ajustado para o valor de 6. As formulações foram fracionadas em amostras de 30g, as quais foram acondicionadas em recipientes adequados e submetidas ao controle de qualidade físico-química e ao estudo de estabilidade. Amostras apenas das bases, sem incorporação do óleo essencial, também foram fracionadas para serem utilizadas como amostras-controle.

### 2.1 Controle da qualidade físico-química das formulações:

Foram avaliadas as características organolépticas e determinado o pH das formulações desenvolvidas e das amostras controle.

O óleo de cravo-da-índia foi submetido à análise das propriedades organolépticas antes do uso para o desenvolvimento das formulações, sendo analisados a cor e o odor, por se tratar de uma planta aromática que apresenta odor específico. Nas formulações desenvolvidas foram observados os aspectos cor, odor, consistência e espalhabilidade, além da turbidez nos géis. Estes itens foram observados através da análise das amostras comparadas com a amostra-controle, realizando-se a observação de possíveis mudanças das amostras submetidas às análises.

Para determinação do pH foi utilizado um pHmetro previamente calibrado, através da leitura direta das formulações.

### 2.2 Estudo de estabilidade das formulações:

O estudo de estabilidade das formulações desenvolvidas foi realizado em diferentes tempos e temperaturas, avaliando características físico-químicas como as características organolépticas e o pH. As análises foram realizadas em triplicata, nos tempos zero, 7, 14, 21, 28 e 35 dias, considerando-se como tempo zero o momento do ensaio realizado após a manipulação das formulações. As amostras foram armazenadas na estufa (40°C), em geladeira (5°C) e em temperatura ambiente (25°C), e foram retiradas da estufa e da geladeira 30 minutos antes da realização das análises.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Extraíu-se o óleo essencial do cravo-da-índia de amostras obtidas de quatro diferentes fornecedores, porém não se obteve um bom rendimento. Todas as amostras emulsionaram, o que significa que o cravo-da-índia poderia estar adulterado, visto que na literatura há relatos de rendimento de aproximadamente 20% de óleo essencial, conforme Robbers, Tyler e Speedie (1997). Diante disso, o óleo essencial do cravo-da-índia foi adquirido diretamente de uma empresa especializada. O óleo essencial foi submetido à análise de suas características organolépticas, sendo observado que o óleo apresentava cor amarelada, cheiro característico e viscosidade de acordo com o relato da literatura específica. Como apresentava qualidade, o óleo essencial então obtido foi utilizado no desenvolvimento das formulações.

Para o desenvolvimento das formulações, buscava-se analisar qual base seria compatível com o óleo essencial do cravo-da-índia. Inicialmente foram realizados vários testes com as bases quanto às matérias-primas que seriam utilizadas, para definir suas concentrações. Para o gel de natrosol foram testadas duas concentrações diferentes do espessante, uma a 1,6% e a outra a 1,8%, com vista a verificar qual apresentaria melhor espalhabilidade. Após os testes preliminares, verificou-se que a base que apresentou melhores resultados foi aquela da concentração de 1,8%. Para os géis foram utilizados dois tipos de tensoativos - *tween* 20 e álcool cetílico etoxilado propoxilado -, para verificar qual seria melhor para promover a homogeneização do óleo com as bases dos géis, visto que sem tensoativo poderia ocorrer turbidez na formulação. No gel de natrosol, mesmo utilizando-se os tensoativos, ocorreu turbidez com *tween* 20 e perda da viscosidade da formulação com álcool cetílico. No gel de carbopol o álcool cetílico apresentou boa compatibilidade, enquanto o *tween* 20 promoveu turbidez da formulação, na concentração utilizada.

Quanto aos cremes, tanto o aniônico quanto o não-iônico apresentaram boa compatibilidade com o óleo essencial. Diante dos resultados iniciais obtidos, o gel de carbopol e os dois cremes foram selecionados para serem submetidos aos testes de estabilidade. O gel de natrosol foi uma opção descartada, visto que não apresentou boa compatibilidade com o óleo essencial do cravo-da-índia, não sendo recomendado como base para a incorporação deste.

Para o desenvolvimento das formulações e para alcançar os efeitos terapêuticos desejáveis, o óleo essencial foi empregado

na concentração de 2%. O composto BHT foi adicionado nas formulações devido à sua ação antioxidante, para assim evitar a oxidação do óleo essencial.

O quadro 1 mostra os resultados obtidos quanto ao estudo de estabilidade das formulações. Não foram observadas irregularidades quanto aos itens avaliados, ou seja, quanto às características organolépticas e pH, dentro do tempo observado. Desta forma, as formulações apresentaram boa estabilidade, exceto a formulação em que foi utilizado o creme não-iônico como base.

Em relação ao pH não ocorreram mudanças significativas, mantendo-se ele constante entre 5,5-6,0. O pH corresponde à concentração hidrogeniônica da superfície cutânea, sendo um importante indicador funcional da pele. Por isso a pele apresenta pH levemente ácido (4,6 - 5,8), o que contribui para a proteção contra bactérias e fungos em sua superfície. Além disso, as secreções cutâneas apresentam apreciável capacidade tamponante, o que é uma importante propriedade, uma vez que o pH da pele é freqüentemente alterado em consequência da utilização de produtos tópicos inadequados, que podem expor a pele a uma série de agentes agressores, especialmente microrganismos. A determinação e o controle do pH das formulações desenvolvidas, do ponto de vista cosmético e/ou dermatológico, são de extrema utilidade, até mesmo para evitar a utilização de produtos tópicos inadequados, uma vez que o contato da pele com formulações que contêm substâncias agressivas - como detergentes, por exemplo - costuma ser freqüente. O controle de pH também é essencial, pelo fato de evitar reações indesejáveis da pele ao produto, como irritação, vermelhidão, prurido e outras (LEONARDI; GASPAR; CAMPOS, 2002).

As características organolépticas mantiveram-se inalteradas quanto à cor e com o odor característico do óleo essencial. As características organolépticas determinam os parâmetros de aceitação do produto pelo consumidor. A identificação é baseada em processos diretos, tendo como propósito verificar a ocorrência de quaisquer alterações que comprometam a homogeneidade do sistema e alterem o padrão desejado da formulação, tanto no tocante aos seus aspectos de estética quanto às suas propriedades.

As formulações mantiveram boa espalhabilidade durante as análises das amostras, quesito que corresponde a uma das características essenciais das formas farmacêuticas destinadas à aplicação tópica. A espalhabilidade está intimamente relacionada com a aplicação destas formulações no local de ação e se caracteriza pela fluidez da formulação obtida, possibilitando escolher a mais adequada e avaliar o seu desempenho e sua aceitação pelo consumidor.

Não foi verificada turbidez em nenhuma das amostras dos géis, o que demonstra a boa homogeneização e aparência do produto e mostra a importância da incorporação do óleo essencial juntamente com um tensoativo. Quanto à consistência, não houve alterações nas amostras, exceto para o creme não-iônico. As amostras mantiveram-se estáveis durante o tempo observado e nas diferentes temperaturas de armazenamento, não havendo separação de fases nos cremes nem perda de viscosidade dos géis. Isto prova haver compatibilidade do óleo essencial com as bases utilizadas.

Não obstante, a amostra apresentando o creme não-iônico armazenado na estufa apresentou modificações durante o

**Quadro 1** Resultados obtidos durante o estudo de estabilidade das amostras em temperatura ambiente (25°C), estufa (40°C) e geladeira (5°C)

	Temperatura ambiente (25°C)				Estufa (40°C)				Geladeira (5°C)						
	CO	PH	C	T	E	CO	PH	C	T	E	CO	PH	C	T	E
Gel de carbopol	N	5,5	N	N	N	N	5,5	N	N	N	N	5,5	N	N	N
Creme não-iônico	N	5,5	N	N	N	A	5,5	A	A	A	N	5,5	N	N	N
Creme aniônico	N	5,5	N	N	N	N	5,5	N	N	N	N	5,5	N	N	N

CO= Cor e Odor, C= Consistência, T= Turbidez, E= Espalhabilidade e N= Normal, A= Alterada.

tempo de estudo de estabilidade, com alteração e perda da consistência e alteração também da espalhabilidade. A cor estava amarelada, mais escura que a natural, e o cheiro não era o normal. As outras duas amostras armazenadas na geladeira e em temperatura ambiente apresentaram-se constantes, mantendo as características iniciais.

#### 4 CONCLUSÃO

Nos dias atuais tem aumentado o interesse por produtos desenvolvidos a partir de princípios ativos naturais. O cravo-da-índia é uma planta amplamente utilizada pela população, por apresentar várias finalidades, inclusive terapêuticas. Em face disto, buscou-se elaborar formulações farmacêuticas que fossem capazes de veicular o óleo essencial do cravo-da-índia e apresentassem boa estabilidade e boa qualidade do produto desenvolvido, avaliadas através de testes realizados em tempos definidos e em diferentes temperaturas. Pôde-se concluir que as bases que apresentaram melhor estabilidade e, conseqüentemente, maior compatibilidade com o óleo essencial empregado, foram o gel de carbopol e o creme aniônico, visto que as demais tiveram perda de viscosidade. A partir dos resultados obtidos, as formulações desenvolvidas serão submetidas a novas pesquisas com a finalidade de testar a ação terapêutica do óleo essencial do cravo-da-índia.

#### REFERÊNCIAS

- ANSEL, Howard C.; POPOVICH, Nicholas G.; ALLEN JR. *Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos*. 6. ed. Baltimore: Premier, 2001.
- ANVISA. *Cosméticos* - Guia de estabilidade de produtos cosméticos. Brasília, DF: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2004. v. 1, (Série Temática).
- FERREIRA, Marilen Pires et al. Tônico Capilar para Tratamento da Pediculose. *Rev. Cosmetics & Toiletries*, Itajai, n. 16, p. 126-132, maio/jun. 2004.
- INOUE, Luis Antônio Kioshi Aoki; SANTOS NETO, Cristiano dos; MORAES, Gilberto. Óleo de cravo como anestésico para juvenis de matrinxã *Brycon cephalus* (Gunther, 1869). *Cienc. Rural*, Santa Maria, v. 33, n. 5, p. 943-947, set./out. 2003.
- LEONARDI, Gislaïne Ricci; GASPAR, Lorena Rigo; CAMPOS; Patrícia M. B. G. Maia. Estudo da variação do pH da pele humana exposta à formulação cosmética acrescida ou não das vitaminas A, E ou de ceramida, por metodologia não invasiva. *Rev. Investigação clínica, epidemiológica, laboratorial e terapêutica*, v. 77, n. 5, p. 563-569, set./out., 2002.
- MAZZAFERA, Paulo. Efeito alelopático do extrato alcoólico do cravo-da-índia e eugenol. *Revista Brasil. Bot.*, Campinas, v. 6, n.2, p. 231-238, jun. 2003.
- ROBBERS, James E.; TYLER, Varro E.; SPEEDIE, Marilyn K. *Far-macognosia e farmacobiocologia*. São Paulo, SP: Premier, 1997.
- SIMÕES, Claudia Maria Oliveira. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 5. ed. rev. e ampl. Porto Alegre, RS: UFSC, 2004.
- YUNES, R. A.; PEDROSA, R. C.; CECHINEL FILHO, Valdir. Fármacos e fitoterápicos: a necessidade do desenvolvimento da indústria de fitoterápicos e fitofármacos no Brasil. *Quím Nova*, São Paulo, v. 2, n.4, p. 147-152, jan./fev. 2001.