

Supositório de Aloe Vera e Quercetina no Tratamento de Doença Hemorroidária

Ana Beatriz da Silva, Cíntia de Araújo Silvestroni, Elisângela de Oliveira Monteiro, João Valter Alves da Silva Junior, Antônio Cesar Teixeira de Toledo, Helena Maria Cecilia Navarrete, Danielle Skubs, Érika Simone Lopes, Erivelto Luis Chacon, Humberto Moreira Spindola, Helena Torres Meirelles, Flávia Noeli de Souza Infante, Jhonattan Gustavo Pampero, Juçara Noeli da Silva, Tania Mara dos Santos, Natalia Castanha da Silva*

Curso de Farmácia, Centro Universitário Padre de Anchieta, Avenida Odila Azalim, 575 - Vila Nova Jundiainópolis, Jundiá, São Paulo, Brasil.

*Autor para correspondência: Mariana Cecchetto Figueiredo, e-mail: mariana.figueiredo@anchieta.br “Todos os autores deste artigo declaram que não há conflitos de interesses”

Resumo

A doença hemorroidária é uma doença que causa inflamação nas veias ao redor do ânus e do reto. Podem ser internas ou externas, as internas possuem classificação de grau de acordo com o tamanho do prolapso, as externas podem ser classificadas como trombo hemorroidário na fase aguda ou plicomas na fase crônica. Atualmente os tratamentos tópicos utilizados para inflamação das hemorroidas são pomadas ou supositórios contendo corticoides, anestésicos e antissépticos. A Aloe Vera, conta com os aminoácidos fenilalanina e triptofano que possuem atividade anti-inflamatória, diminuem vasodilatação e os efeitos vasculares da histamina e serotonina liberados na resposta inflamatória. Também está presente no Aloe Vera as vitaminas C e E, que agem como antioxidantes, eliminam os radicais livres gerados pelo PMNs (Polimorfonucleares), inibindo assim o processo inflamatório. A Quercetina é um dos principais flavonoides da dieta humana, além de sua capacidade antioxidante, a quercetina também apresenta propriedades antiviral, anti-inflamatória, antiproliferativa, antimicrobiótica, anticarcinogênicos, protetores do sistema renal, cardiovascular e hepático. O objetivo deste projeto foi desenvolver uma formulação do tipo supositório, incorporando o extrato de Aloe Vera e Quercetina na base de Manteiga de Cacau e Cera Branca. Para garantia de controle de qualidade foi realizado testes que compõem a

Farmacotécnica de Supositório e Óvulos, visando assegurar a estabilidade do supositório. Pelos resultados encontrados nos testes realizados, conclui-se que é possível criar uma formulação do tipo supositório contando com a Aloe Vera e Quercetina como princípio ativo. Essa formulação vem como opção para tratamento hemorroidário, evitando os efeitos colaterais dos corticoides presentes nos tratamentos atuais.

Palavras-Chave: Hemorroidas; Aloe Vera; Quercetina; Flavonoides.

Aloe Vera and Quercetin suppository in the Treatment of Hemorrhoidary Disease

Abstract

Hemorrhoidal disease is a condition that causes inflammation in the veins around the anus and rectum. They can be internal or external, the internal ones have grade classification according to the size of the prolapse, the external ones can be classified as hemorrhoidal thrombus in the acute phase or plicomas in the chronic phase. Currently, topical treatments used for inflammation of hemorrhoids are ointments or suppositories containing corticosteroids, anesthetics and antiseptics. Aloe Vera, has the amino acids phenylalanine and tryptophan that have anti-inflammatory activity, decrease vasodilation and the vascular effects of histamine and serotonin released in the inflammatory response. Also present in Aloe Vera are vitamins C and E, which act as antioxidants, eliminate free radicals generated by PMNs (Polymorphonuclear), thus inhibiting the inflammatory process. Quercetin is one of the main flavonoids in the human diet, in addition to its antioxidant capacity, quercetin also has antiviral, anti-inflammatory, antiproliferative, antimicrobial, anticarcinogenic, and protective properties for the renal, cardiovascular, and hepatic systems. The objective of this project was to develop a suppository-type formulation, incorporating Aloe Vera extract and Quercetin in the base of Cocoa Butter and White Wax. To guarantee quality control, tests were carried out that make up the Pharmacotechnics of Suppositories and ovules, in order to ensure the stability of the suppository. Based on the results found in the tests carried out, it is concluded that it is possible to create a suppository-type formulation with Aloe Vera and Quercetin as the active ingredient. This formulation comes as an option for hemorrhoidal treatment, avoiding the side effects of corticoids present in current treatments.

Keywords: Hemorrhoids; Aloe Vera; Quercetin; Flavonoids.

Introdução

A doença hemorroidária é uma das enfermidades mais antigas já estudadas, e que acometem cerca de 4% da população mundial. Estima-se que cerca de 50% da população

em alguma fase da vida vai sofrer com os sintomas provocados por essa patologia. É uma doença que causa inflamação nas veias ao redor do ânus e do reto. Podem ser internas ou externas. As internas possuem classificação de grau de acordo com o tamanho do prolapso. E as externas podem ser classificadas como trombo hemorroidário, no caso da fase aguda e como plicomas na fase crônica¹.

As principais causas das inflamações das hemorroidas é a alteração na circulação sanguínea dos vasos hemorroidários. E essa alteração pode ser causada pela constipação intestinal, esforço defecatório excessivo, gravidez, obesidade, sedentarismo, herança genética, dieta pobre em fibras e disfunção do pavimento pélvico^{1,2}.

Atualmente os tratamentos tópicos utilizados para inflamação das hemorroidas são pomadas ou supositórios contendo corticoides, anestésicos e antissépticos. Nas composições mais comuns é encontrado hidrocortisona ou policresuleno que são potentes corticoides, lidocaína ou cinchocaína como anestésicos e subgalato de bismuto e óxido de zinco como antisséptico e secativo⁵.

A Aloe vera (L) Burm. f. pertence à família Aloaceae que inclui cerca de 15 gêneros e 800 espécies. É uma planta herbácea que cresce em qualquer tipo de solo, mas é melhor adaptada aos leves e arenosos e não exige muita água. Suas folhas são verdes, grossas, suculentas e medem de 30 a 60 centímetros de comprimento, possui flores vistosas, apresentam tonalidade branco-amarelada, em formato tubular. Após a eliminação dos tecidos mais externos da folha, obtém-se um gel mucilaginoso, sua aparência é viscosa e incolor, ele recebe o nome de gel de A. vera, popularmente conhecido como “babosa”. Constitui-se principalmente por água e polissacarídeos, além de 70 outros componentes, tais como, vitamina A, B, C e E, cálcio, potássio, magnésio e zinco, diversos aminoácidos, enzimas e carboidratos. (Teske& Trentini, 1997; Femenia et al., 1999; Carvalho, 2005; Surjushe, 2008)³.

Estudos feitos em animais ou por meio de testes *in vitro* identificaram algumas substâncias como sendo parcialmente responsáveis pela atividade anti-inflamatória e cicatrizante da AloeVera e vários mecanismos foram propostos para explicar sua influência nesses processos. A acemanana, polissacarídeo encontrado em grande quantidade no gel de Aloe vera, foi capaz de estimular *in vitro* macrófagos murinos da linhagem RAW 264.7 a liberarem interleucina-6, fator de necrose tumoral- α e óxido nítrico. A combinação entre a acemanana e interferon- γ potencializou esses efeitos, sugerindo, portanto, uma ação sinérgica (Zhang & Tizard, 1996)³.

Em outro experimento *in vitro*, a acemanana, nas concentrações de 2 até 16 mg/mL, aumentou de maneira significativa a proliferação de fibroblastos gengivais e estimulou a secreção do fator de crescimento de queratinócitos – 1 (KGF-1) e do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), além de colágeno do tipo I. Todas essas substâncias estão diretamente ligadas com a cicatrização, uma vez que desempenham papéis importantes, como re-epitelização tecidual, formação de vasos sanguíneos e formação de tecido conjuntivo (Jettanacheawchankit et al., 2009)³.

Os aminoácidos presentes no Aloe Vera, fenilalanina e triptofano possuem atividade anti-inflamatória, diminuem a vasodilatação e os efeitos vasculares da histamina e serotonina liberados na resposta inflamatória. Também está presente no Aloe Vera as vitaminas C e E, que agem como antioxidantes, eliminam os radicais livres gerados pelo PMNs (Polimorfonucleares), inibindo assim o processo inflamatório³.

A Quercetina é o principal flavonóide presente na dieta humana, devido sua potente ação antioxidante possui um promissor potencial terapêutico. Atua diminuindo os níveis de radicais livres, inativando assim os genes da resposta inflamatória⁴.

A Quercetina é considerada um grande antioxidante, tem habilidade de impedir os processos radicalares nas células através de três principais mecanismos: ação sequestradora de O₂; reação com radicais peróxil, inibindo a peroxidação lipídica; e ação quelante de ferro, diminuindo a formação de OH. Em sua estrutura química os grupos hidroxila ligados ao anel aromático determinam seu alto poder antioxidante. Além de sua capacidade antioxidante, a quercetina também apresenta propriedades antiviral, anti-inflamatória, antiproliferativa, antimicrobiótica, anticarcinogênicos, protetores do sistema renal, cardiovascular e hepático¹¹.

Diante do exposto, vimos a necessidade de se criar uma formulação com maior eficácia no tratamento hemorroidário, então o objetivo deste projeto foi desenvolver uma formulação do tipo supositório, incorporando o extrato de Aloe Vera e Quercetina na base de Manteiga de Cacau e Cera Branca, contando com as características anti-inflamatória, cicatrizante, calmante e antioxidante de princípios ativos fitoterápicos.

Métodos

Para a formulação foram selecionadas matérias-primas de grau farmacopeico com elevado perfil de segurança. A preparação dos supositórios e a caracterização tecnológica foi obtida no laboratório do Centro Universitário Padre Anchieta.

A tabela abaixo mostra a formulação testada;

Tabela 1: FORMULAÇÃO

| Componentes | Quantidade de ativos no 1º teste | Quantidade de ativos no 2º teste | Quantidade de ativos no 3º teste | Quantidade de ativos no 4º teste |
|-------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Aloe Vera | 5% | 2,5% | 2,5% | 2,5% |
| Quercetina | 5% | 2,5% | 1,5% | 0,5% |
| Lidocaína | 2% | - | - | - |
| Manteiga de Cacau | 6% | 19% | 6% | 6% |
| Cera Branca | 26% | 13% | 26% | 26% |
| BHT | 0,1% | 0,1% | 0,1% | 0,1% |
| Nipagin | 0,1% | 0,1% | 0,1% | 0,1% |
| Propilenoglicol | QS* | QS | QS | QS |
| Óleo Mineral | QSP**5G | QSP 5G | QSP 5G | QSP 5G |

*Quantidade Suficiente; **Quantidade Suficiente Para

Tabela 2: MATERIAIS E EQUIPAMENTOS

| Descrição | Quantidade Solicitada |
|------------------------|-----------------------|
| Balança Analítica | 2 |
| Vidro Relógio | 3 |
| Béquer | 3 |
| Cuba para Banho Maria | 2 |
| Gral de Porcelana | 3 |
| Pistilo de Porcelana | 3 |
| Seringa 20ml | 2 |
| Molde para Supositório | 100 |
| Suporte para Molde | 1 |
| Pão Duro | 2 |
| Pinça | 1 |
| Bastão de Vidro | 2 |
| Pipeta Pasteur | 3 |
| Termômetro Químico | 2 |

| | |
|-----------------|---|
| Peneira Pequena | 1 |
|-----------------|---|

A metodologia utilizada como ferramenta da qualidade foi o sistema PDCA (Plain, Do, Check, Act), onde foi planejado nosso objetivo, mapeado os problemas identificados com as primeiras formulações, analisado correção para fórmula final e comparado os resultados. Esse processo foi executado visando evitar a reincidência de problemas em nosso projeto⁶.

Para garantia de controle de qualidade foram realizados testes que compõem a Farmacotécnica de Supositório e Óvulos⁷, visando assegurar a estabilidade do supositório, estes testes foram realizados apenas na formulação escolhida como a ideal. Foi aplicado o teste organoléptico, teste de peso médio, pHmetro, dureza, ponto de fusão, dissolução e espectrofotometria.

Tabela 3: EQUIPAMENTOS DE CONTROLE DE QUALIDADE

| Equipamento | Marca e Modelo |
|--------------------|----------------------------------|
| Balança Analítica | Shimadzu |
| pHmetro | MS TecnoponMedidor de pH mPA 210 |
| Durômetro | GS707- TECLOCK |
| Agitador Magnético | Quimis0261 – 22 |
| Desintegrador | Modelo 301/1-D – 30rpm |
| Espectrofotômetro | Bioespectro SP220 |

Resultados

Foi definido para o projeto a formulação do 4º teste (Tabela 1), pois essa formulação se manteve estável em temperatura ambiente e permaneceu seu formato afinado após ser desenformado. Com a formulação ideal para nosso projeto, foram iniciados os testes que compõem a Farmacotécnica de Supositórios e Óvulos⁷. Os testes realizados e resultado obtido em cada teste estão descritos abaixo;

1. Teste Organoléptico

O teste organoléptico visa assegurar a estabilidade do produto ressaltando suas características sensoriais, como odor, cor e textura. Ele é de extrema importância para avaliar se a formulação se mantém sem degradação, na temperatura em que é exposta⁸.

No teste organoléptico foi observado o supositório, no tempo 0, 7 e 14 dias, este teste foi realizado em triplicata e em temperatura ambiente. Foi observado o aspecto, a cor e odor após os supositórios serem desenformados. Abaixo estão os resultados obtidos em cada tempo;

Figura 1– SUPOSITORIO FÓRMULA ESCOLHIDA



Tempo 0 – Produto em temperatura ambiente

Figura 2– SUPOSITORIO FÓRMULA ESCOLHIDA



Tempo 7- Produto em temperatura ambiente

Figura 3–SUPOSITORIO FÓRMULA ESCOLHIDA



Tempo 14 – Produto em temperatura ambiente

Conforme visualizado nos resultados apresentados acima, pode se observar que não houve mudança em nenhum dos tempos, o supositório se manteve homogêneo, com superfície lisa, cor amarelada e prevaleceu o odor da manteiga de cacau.

2. Peso Médio

O peso médio é um teste que avalia a uniformidade de peso, e a partir deste peso se assegura que a quantidade de ativo não sofrerá alteração, mantendo assim o efeito terapêutico esperado⁹.

No teste de peso médio, foi pesado individualmente 10 supositórios, e realizado o cálculo para saber se estava dentro da média de peso. A diferença de peso foi de 4,77%, esta diferença se deu por conta do momento de desenformar, a forma acabava quebrando e era perdido pequena parte do supositório. Porém mesmo com essa dificuldade o peso alcançado ficou dentro da média.

Figura 4 - Supositório formulação escolhida



Primeira unidade utilizada na realização de peso médio

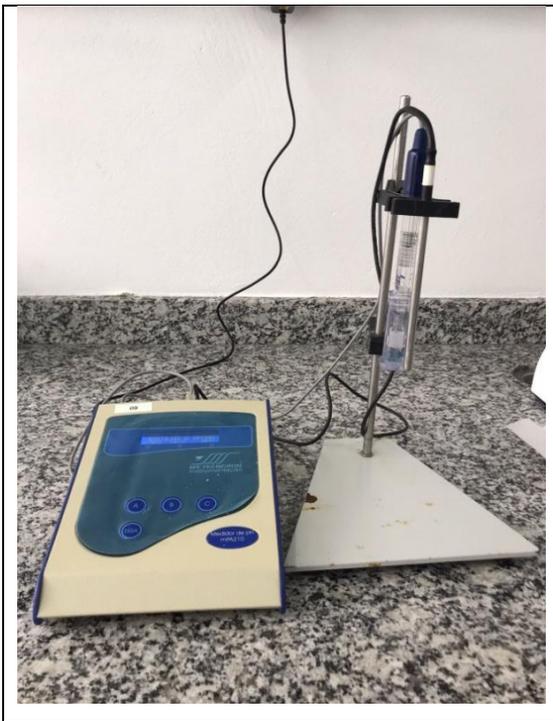
No teste de peso médio, foi pesado individualmente 10 supositórios, e realizado o cálculo para saber se estava dentro da média de peso. A diferença de peso foi de 4,77%, esta diferença se deu por conta do momento de desenformar, a forma acabava quebrando e era perdido pequena parte do supositório. Porém mesmo com essa dificuldade o peso alcançado ficou dentro da média.

3. pHmetro

O ensaio de pH é um teste que identifica se houve degradação da amostra causada por microrganismos ou por situações de instabilidade na formulação. Quando uma amostra está contaminada o pH é reduzido, e essa amostra se torna acidificada.¹⁰

O teste de pHmetro foi realizado no tempo 0, 7 e 14 dias. Para realização do teste foi utilizado 1g de supositório para 100g de água na temperatura de 37°C. Os resultados obtidos foram pH 6,45 no tempo 0, pH 6,59 no tempo 7 e pH 6,65 no tempo 14.

Figura 5- Equipamento utilizado



pHmetro

4. Dureza

O durômetro é um instrumento que serve para avaliar a rigidez ou resistência de um material. Este teste avalia o quanto o material é macio ou rígido, o teste de dureza mede a alteração física que o material pode sofrer quando é sujeito a penetração, abrasão ou arranhões.¹²

Para o teste de dureza foi utilizado o durômetro manual, e realizado o teste em triplicata, o primeiro e o segundo resultado obtido foi 35HD, e o terceiro resultado foi 38 HD.

Figura 6- Equipamento utilizado



Durômetro manual

5. Ponto de Fusão

O ponto de Fusão é um procedimento analítico simples que visa estabelecer em qual temperatura a matéria analisada se funde, mudando da forma sólida para a forma líquida.⁷

Para realizar o teste de ponto de fusão, foi aquecido 200ml de água em um béquer a 37° C, utilizou-se o agitador magnético com aquecimento a 50 rpm, foi colocado uma unidade do supositório anexado com um clip, que agiu como contra-peso para mantê-lo abaixo da superfície da água. O supositório se fundiu em 10 minutos na temperatura de 37°C, em 15 minutos se fundiu totalmente e formou pequenas bolhas, em 30 minutos se fundiu totalmente sem nenhuma bolha e a água ficou totalmente amarelada e lipofílica.

Figura 7- Equipamento utilizado



Agitador magnético

6. Espectrofotometria

Este teste é de análise quantitativa, sua função é medir a quantidade de luz absorvida por uma determinada solução. O espectrofotômetro é utilizado para determinar a transmitância, absorbância e a concentração de um soluto em uma solução. Com esse teste é possível verificar a quantidade de ativo em uma amostra. ¹⁴

O comprimento de onda da Quercetina varia entre 255nm até 470nm. No teste de espectrofotometria foi realizada a leitura a 420nm. A amostra padrão foi preparada com 0,025g de Quercetina, diluída em 21,25ml de Metanol Puro e completada até 25ml em proveta com Ácido Acético 10%. Dessa diluição foi pipetado 5ml e acrescentado 45ml de Metanol Acidificado. Essa solução de 50ml foi considerada o padrão. O branco da solução foi preparado com 4ml de metanol acidificado e 1ml de Cloreto de Alumínio. A amostra para quantificação foi 4ml do supositório com os ativos e 1ml de Cloreto de Alumínio. ¹⁵

Esse teste foi realizado em triplicata, utilizamos o supositório no tempo 14 dias para observar se houve degradação do ativo na amostra, e a diluição foi de 1 para 100. Os resultados obtidos foram:

- Padrão

1º resultado: Transmitância = 9,8% / Absorbância = 3,008 / Concentração = 0,025g

2º resultado: Transmitância = 9,4% / Absorbância = 3,026 / Concentração = 0,025g

3º resultado: Transmitância = 9,6% / Absorbância = 3,017 / Concentração = 0,025g

- Amostra

1º resultado: Transmitância = 20,9% / Absorbância = 2,679 / Concentração = 0,022g

2º resultado: Transmitância = 20,5% / Absorbância = 2,688 / Concentração = 0,022g

3º resultado: Transmitância = 20,7% / Absorbância = 2,684 / Concentração = 0,022g

Figura 9- Equipamento utilizado



Espectrofotometria resultado da 1º amostra

Discussão

Os testes realizados apresentaram valores positivos para a formulação testada. No teste organoléptico foi observado que o supositório se manteve estável, tanto no tempo 0, 7 e 14 dias, mesmo com as alterações variáveis da temperatura ambiente.

No teste de peso médio, a dificuldade encontrada pelo grupo foi no momento de desenformar o supositório, pois o material da forma utilizada era um plástico pouco rígido, e no momento de retirar a unidade acabava amassando e perdendo pequena parte do supositório. Mesmo com essa dificuldade a variação de peso ficou dentro do limite

permitido pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição, onde a forma farmacêutica supositório pode ter uma variação de até 5%.

Para realização do teste de pH, o grupo fez a testagem no tempo 0,7 e 14 dias, o resultado foi satisfatório, visto que as mudanças obtidas em cada tempo foram para um pH mais alcalino, ressaltando assim que o supositório não estava sofrendo degradação.

O teste para determinar a dureza foi realizado em triplicada. O durômetro utilizado foi o manual, então a mesma pessoa fez os três testes. Como resultado foi observado um valor bem próximo nos três supositórios, o que mostra que a formulação estava uniforme e que tem dureza suficiente para facilitar a utilização.

O ponto de fusão é um dos testes mais importantes para a forma farmacêutica escolhida para este projeto, pois o supositório depende da temperatura corporal para se fundir. O resultado obtido foi satisfatório, pois houve a fusão na temperatura de 37°C que é a temperatura corporal humana.

O último teste realizado na formulação foi o teste de espectrofotometria. Este teste foi efetuado com o intuito de quantificar a Quercetina presente na formulação pronta. Após analisado o resultado, observou-se que o valor de concentração da amostra era maior do que o valor padrão. Na metodologia foi utilizado 4ml de supositório pronto, essa quantidade daria uma concentração de 0,020g de Quercetina. O resultado do teste obtido foi de 0,022g, o que mostra que a metodologia utilizada não quantificou apenas a Quercetina e sim os flavonóides totais, visto que o Aloe Vera também é um flavonoide.

Conclusão

Dentre as diversas classes de produtos naturais os flavonóides se destacam, além de ser amplamente distribuídos pelo reino vegetal sua ação biológica tem capacidade de agir sobre a inflamação e o sistema imunológico, fazendo assim da Aloe Vera e Quercetina uma estratégia terapêutica promissora. Pelos resultados encontrados nos testes realizados, podemos concluir que é possível criar uma formulação do tipo supositório, contando com a Aloe Vera e Quercetina como princípio ativo. Essa formulação vem como uma opção no tratamento de doença hemorroidária para pessoas que querem evitar os efeitos adversos de corticoides presentes nos tratamentos convencionais.

Referências

1. Cerato MM, Cerato NL, Passos P, Treigue A, Damin DC. Tratamento cirúrgico

- das hemorroidas: uma análise crítica das atuais opções. Arq. Bras. Cir. Dig, 2014;27(01), 2014.
2. Alves FF, Guedes FM, Sousa JO, Abreu CM. Flavonoides no controle sintomático da patologia hemorroidária: uma revisão baseada na evidência. Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar, 2020;36(3)
 3. Freitas VS, Rodrigues RAF, Gaspi FOG. Propriedades farmacológicas da Aloe vera (L.) Burm.f. Revisão. Rev. Bras, Pl, Med, 2014;16(2):299-307.
 4. Josias SR, Rubens FVS. Síntese, caracterização e estudo das propriedades antioxidantes de complexos contendo Quercetina e ions cobre. Revista Brasileira de Iniciação Científica (RBIC), 2019; 6(3):143-156.
 5. Outeirinho C, Melo M, Rodrigues GJ. Doença Hemorroidária - Abordagem ao paciente com problemas digestivos. Manual de Medicina Geral e Familiar. Associação Portuguesa Medicos Clínico Geral. Versão 0.01, Parte IV, 4.4, 2000.
 6. Sestrem T. Ferramentas de gestão da qualidade: 20 principais para conhecer. Revista digital Blog Qualityteam (Qualidade Simples), 2021.
 7. Ferreira AO. Farmacotécnica de Supositórios e Óvulos. Livro Guia Prático da Farmácia Magistral, Pharmabooks editora, vol. 1, 4ª edição, p. 1-38, 2011.
 8. Albuquerque ARG. Livro Administração de Farmacos por via rectal - Contribuição para estudo de supositórios. Porto, 1965 Disponível em: file:///C:/Users/cing_/Downloads/107784_PASTA-64_4526_TD_01_C.pdf Acesso em 10 de novembro de 2022
 9. Brittes JB, Moreira AC. Estudo de diferentes processos de mistura de pósusados para o preparo de cápsulas em farmacias magistrais. Revista Contexto & Saúde, 2006;5(10).
 10. Santos MSF. Estabilidade Preliminar de Fórmulas Magistrais Contendo Hidroquinona. Universidade Federal de Campina Grande. Centro de Educação e Saúde. Monografia apresentada ao curso de Bacharelado em Farmácia. Cuité, PB, 2017. Disponível em: <http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/xmlui/bitstream/handle/riufcg/7257/MARINA%20DE%20SOUZA%20FARIAS%20SANTOS%20-%20TCC%20BACHARELADO%20EM%20FARM%20CIA%20CES%202017.pdf?sequence=3&isAllowed=y>. Acesso em 18 de novembro de 2022
 11. Ribeiro CSP. Determinação Espectrofotométrica de Flavonoides Totais Presentes nas Folhas de Arruda. FEMA – Fundação Educacional do Município de Assis.

- Assis, 2014. Disponível em:
<https://cepein.femanet.com.br/BDigital/arqTccs/1111360240.pdf>. Acesso em 18 de novembro de 2022
12. Matias JV, Domingos DS. Análise do Sistema de Medição do Durômetro Shore A. - Unisosiesc. Curso de Tecnologia em Fabricação Mecânica do Centro Universitário da Unisociesc. Joinville - SC, jul, 2021 Disponível em:
https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstream/ANIMA/26728/1/template_artigo-TCC%20-%20TMF.pdf. Acesso em 20 de novembro de 2022
13. Fernandes HP, Agnes EJ. Desenvolvimento do controle de qualidade de um produto nutracêutico na forma farmacêutica cápsula. UNESC – Universidade do Extremo Sul Catarinense. Criciúma. Nov, 2011 Disponível em:
<http://repositorio.unesc.net/bitstream/1/2291/1/Henrique%20Pacheco%20Fernandes.pdf>. Acesso em 20 de novembro de 2022
14. Marcucci MC, Salatino A, Oliveira LFAM, Gonçalves CP. Metodologias Acessíveis para a Quantificação de Flavonoides e Fenóis Totais em Própolis. Revista Virtual de Química. Vol. 13, nº1, jan/fev, 2021.
15. Monteiro GC, Diamante MS, Lima GPP. Flavonoides Totais. Universidade Estadual Paulista – Instituto de Biociências. Laboratório de Química e Bioquímica Vegetal. Set, 2017. Disponível em:
<https://www.ibb.unesp.br/Home/ensino/departamentos/quimicaebioquimica/metodo-flavonoides-totais---gean.pdf>. Acesso em 20 de novembro de 2022.