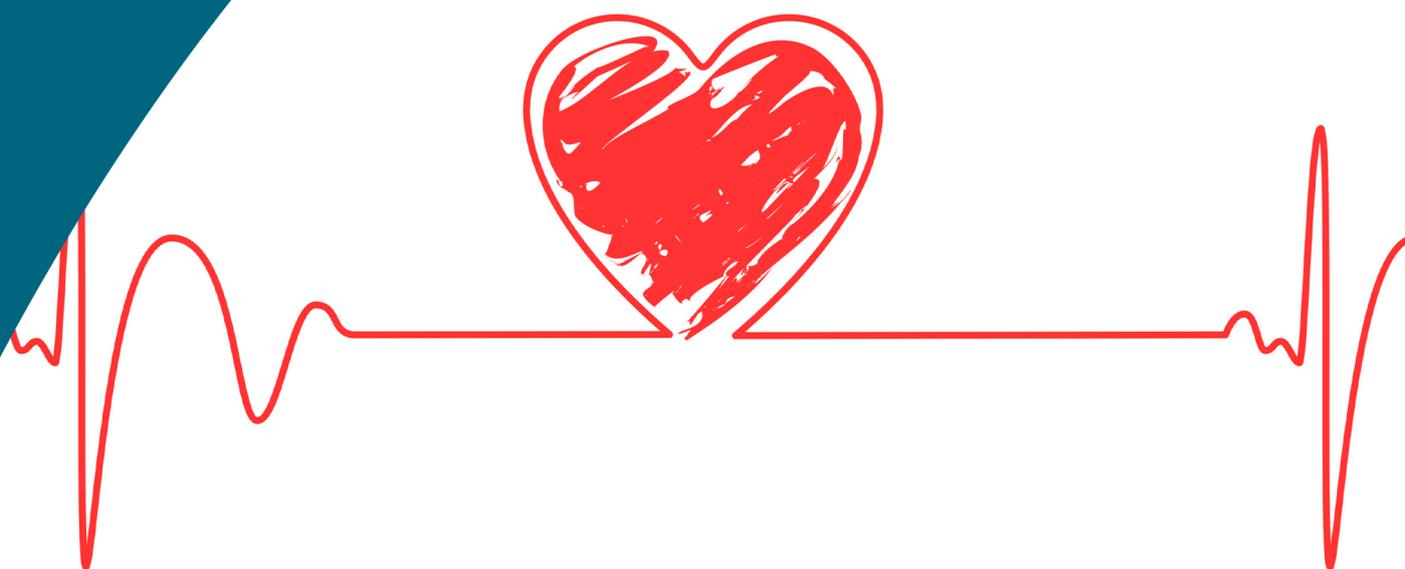


# FARMÁCIA E PROMOÇÃO DA SAÚDE 4

IARA LÚCIA TESCAROLLO  
(ORGANIZADORA)



**Atena**  
Editora  
Ano 2020

# FARMÁCIA E PROMOÇÃO DA SAÚDE 4

IARA LÚCIA TESCAROLLO  
(ORGANIZADORA)



**Atena**  
Editora  
Ano 2020

2020 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2020 Os autores

Copyright da Edição © 2020 Atena Editora

**Editora Chefe:** Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

**Diagramação:** Natália Sandrini de Azevedo

**Edição de Arte:** Luiza Batista

**Revisão:** Os Autores



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

### **Conselho Editorial**

#### **Ciências Humanas e Sociais Aplicadas**

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins

Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso

Profª Drª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais

Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília

Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense

Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa

Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia

Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá

Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima

Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões

Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná

Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros

Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice

Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense

Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso

Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins

Prof. Dr. Luis Ricardo Fernando da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros

Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Universidade Federal do Maranhão

Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará

Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste

Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador

Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará

Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

### **Ciências Agrárias e Multidisciplinar**

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano  
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados  
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná  
Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia  
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa  
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará  
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Profª Drª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará  
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa  
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará  
Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido  
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

### **Ciências Biológicas e da Saúde**

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília  
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas  
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás  
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri  
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília  
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina  
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira  
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Prof. Dr. Fernando José Guedes da Silva Júnior – Universidade Federal do Piauí  
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras  
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco  
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas  
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá  
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora  
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

### **Ciências Exatas e da Terra e Engenharias**

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto

Prof. Dr. Alexandre Leite dos Santos Silva – Universidade Federal do Piauí  
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná  
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará  
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

### **Conselho Técnico Científico**

Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo  
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza  
Prof. Me. Adalto Moreira Braz – Universidade Federal de Goiás  
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba  
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Andrezza Miguel da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia  
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais  
Prof<sup>a</sup> Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar  
Prof<sup>a</sup> Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos  
Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Ma. Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas  
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará  
Prof<sup>a</sup> Ma. Daniela da Silva Rodrigues – Universidade de Brasília  
Prof<sup>a</sup> Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco  
Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás  
Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil  
Prof. Me. Eduardo Gomes de Oliveira – Faculdades Unificadas Doctum de Cataguases  
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita  
Prof. Me. Euvaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí  
Prof<sup>a</sup> Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora  
Prof. Dr. Fabiano Lemos Pereira – Prefeitura Municipal de Macaé  
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Germana Ponce de Leon Ramírez – Centro Universitário Adventista de São Paulo  
Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária  
Prof. Dr. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná  
Prof. Me. Gustavo Krahl – Universidade do Oeste de Santa Catarina  
Prof. Me. Helton Rangel Coutinho Junior – Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro  
Prof<sup>a</sup> Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia  
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College  
Prof<sup>a</sup> Ma. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho  
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará  
Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay  
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco

Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
 Profª Drª Kamilly Souza do Vale – Núcleo de Pesquisas Fenomenológicas/UFPA  
 Profª Drª Karina de Araújo Dias – Prefeitura Municipal de Florianópolis  
 Prof. Dr. Lázaro Castro Silva Nascimento – Laboratório de Fenomenologia & Subjetividade/UFPR  
 Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
 Profª Ma. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará  
 Profª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ  
 Profª Drª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás  
 Prof. Me. Lucio Marques Vieira Souza – Secretaria de Estado da Educação, do Esporte e da Cultura de Sergipe  
 Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados  
 Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná  
 Prof. Dr. Michel da Costa – Universidade Metropolitana de Santos  
 Prof. Dr. Marcelo Máximo Purificação – Fundação Integrada Municipal de Ensino Superior  
 Prof. Me. Marcos Aurelio Alves e Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo  
 Profª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri  
 Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco  
 Prof. Me. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados  
 Profª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal  
 Profª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo  
 Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Faculdade Regional Jaguaribana  
 Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

<b>Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)</b> (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)	
F233	<p>Farmácia e promoção da saúde 4 [recurso eletrônico] / Organizadora Iara Lúcia Tescarollo. – Ponta Grossa, PR: Atena, 2020.</p> <p>Formato: PDF            Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader            Modo de acesso: World Wide Web            Inclui bibliografia.            ISBN 978-65-5706-141-1            DOI 10.22533/at.ed.411202606</p> <p>1. Atenção à saúde. 2. Farmácia – Pesquisa. I. Tescarollo, Iara Lúcia.</p> <p style="text-align: right;">CDD 615</p>
<b>Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422</b>	

Atena Editora  
 Ponta Grossa – Paraná - Brasil  
[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)  
 contato@atenaeditora.com.br

## APRESENTAÇÃO

A importância da ciência ao longo dos tempos é indiscutível. Suas inúmeras contribuições têm garantido avanços tecnológicos que favorecem as transformações na relação do homem com o meio em que vive.

Na área farmacêutica não é diferente, grandes descobertas têm possibilitado o controle de epidemias, redução nos índices de mortalidade e aumento da vida média das pessoas. Neste contexto, a situação vivenciada mundialmente nos convida a refletir sobre a relevância do papel da ciência na dinâmica da vida das pessoas e da sociedade como um todo.

A coletânea “Farmácia e Promoção da Saúde” representa um estímulo para que pesquisadores, professores, alunos e profissionais possam contribuir com a ciência de uma forma simples e objetiva. O fio condutor que une o conjunto de textos valoriza a dimensão do conhecimento que emerge das ciências farmacêuticas. Estão reunidas pesquisas de áreas como: tecnologia farmacêutica, farmacotécnica, cosmetologia, farmacognosia, farmacologia, fitoterapia, controle de qualidade, toxicologia, microbiologia, dentre outros assuntos de áreas correlatas.

Mantendo o compromisso de divulgar o conhecimento e valorizar a ciência, a Atena Editora, através dessa publicação, traz um rico material pelo qual será possível atender aos anseios daqueles que buscam ampliar seus estudos nas temáticas aqui abordadas. Boa leitura!

Iara Lúcia Tescarollo

## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO 1</b> .....	<b>1</b>
DESENVOLVIMENTO DE COMPRIMIDOS À BASE DE COMPLEXO DE INCLUSÃO CONTENDO EFAVIRENZ	
Ilka do Nascimento Gomes Barbosa José Lourenço de Freitas Neto Alinne Élda Gonçalves Alves Tabosa Stéfani Ferreira de Oliveira Victor de Albuquerque Wanderley Sales Williana Tôrres Vilela Aline Silva Ferreira Arisa Dos Santos Ferreira Maria Clara Cavalcante Erhardt Lidiany da Paixão Siqueira Rosali Maria Ferreira da Silva Pedro José Rolim Neto	
<b>DOI 10.22533/at.ed.4112026061</b>	
<b>CAPÍTULO 2</b> .....	<b>16</b>
ANÁLISE DE COMPRIMIDOS NÃO REVESTIDOS DE DAPIRONA ARMAZENADOS EM DIFERENTES LOCAIS DOMÉSTICOS	
Selma Mendes da Silva Moratore Viviane Gadret Bório Conceição	
<b>DOI 10.22533/at.ed.4112026062</b>	
<b>CAPÍTULO 3</b> .....	<b>29</b>
UM NOVO MÉTODO PARA QUANTIFICAÇÃO SIMULTÂNEA DE VITAMINAS B <sub>6</sub> E B <sub>12</sub> POR CLAE	
Luciano Almeida Alves Suélen Ramon da Rosa Patrícia Weimer Josué Guilherme Lisbôa Moura Juliana de Castilhos Rochele Cassanta Rossi	
<b>DOI 10.22533/at.ed.4112026063</b>	
<b>CAPÍTULO 4</b> .....	<b>41</b>
UTILIZAÇÃO DA TITULOMETRIA NA QUANTIFICAÇÃO DO TEOR DE ACIDEZ DE VINHOS COMERCIALIZADOS NA REGIÃO DE IRECÊ-BA	
Joice Rosa Mendes Tarcísio Rezene Lopes Tainara Nunes Mota Lara Souza Pereira Joseane Damasceno Mota Joseneide Alves Miranda Nadjma Souza Leite Thiago Brito de Almeida	
<b>DOI 10.22533/at.ed.4112026064</b>	
<b>CAPÍTULO 5</b> .....	<b>51</b>
AVLIAÇÃO DA TOXICIDADE AGUDA E EM NÍVEL CELULAR DE <i>Hibiscus sabdariffa</i> L. (MALVACEAE)	
Joyce Bezerra Guedes Andreza Larissa do Nascimento Maria Eduarda de Sousa e Silva	

Thais Maria Sousa Andrade  
Maria do Socorro Meireles de Deus  
Ana Paula Peron  
Ana Carolina Landim Pacheco  
Márcia Maria Mendes Marques

**DOI 10.22533/at.ed.4112026065**

**CAPÍTULO 6 ..... 66**

**AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE, CITOTÓXICIDADE E GENOTÓXICIDADE DE AROMATIZANTES PRESENTES EM MEDICAMENTOS PEDIÁTRICOS**

Maria Eduarda de Sousa e Silva  
Fabelina Karollyne Silva Dos Santos  
Mayra de Sousa Felix de Lima  
Thais Maria Sousa Andrade  
Maria do Socorro Meireles de Deus  
Ana Carolina Landim Pacheco  
Ana Paula Peron  
Márcia Maria Mendes Marques

**DOI 10.22533/at.ed.4112026066**

**CAPÍTULO 7 ..... 81**

**IDENTIFICAÇÃO DA MICROBIOTA FÚNGICA EM AMOSTRAS DE ARROZ (*Oryza sativa* L.) COMERCIALIZADAS EM MERCADOS PÚBLICOS DA CIDADE DE JOÃO PESSOA-PB**

Gleice Rayanne da Silva  
Eurípedes Targino Linhares Neto  
Eloíza Helena Campana  
Aníbal de Freitas Santos Júnior  
Hélio Vitoriano Nobre Júnior  
Bruno Coelho Cavalcanti  
Hemerson Iury Ferreira Magalhães

**DOI 10.22533/at.ed.4112026067**

**CAPÍTULO 8 ..... 92**

**CONTROLE DE QUALIDADE DAS CASCAS DE AROEIRA COMERCIALIZADAS NO MERCADO CENTRAL DE SÃO LUÍS-MARANHÃO**

Anáyra Almeida Machado Santos  
Nágila Caroline Fialho Sousa  
Fernanda Karolinne Melo Fernandes  
Fernanda de Oliveira Holanda  
Sabrina Louhanne Corrêa Melo  
Caio de Souza Carvalho  
Denize Rodrigues de Carvalho  
Vivian Beatriz Penha da Cunha  
Laoane Freitas Gonzaga  
Mizael Calácio Araújo  
João Francisco Silva Rodrigues  
Saulo José Figueiredo Mendes

**DOI 10.22533/at.ed.4112026068**

**CAPÍTULO 9 ..... 103**

**DELINEAMENTO DE DERMOCOSMÉTICOS PARA ACNE COM ÓLEOS ESSENCIAIS DE MELALEUCA E CRAVO-DA-ÍNDIA**

Lucas Henrique Nascimento Souza  
Emily Jhayane Silva  
Iara Lúcia Tescarollo

**DOI 10.22533/at.ed.4112026069**

**CAPÍTULO 10 ..... 118**

DESENVOLVIMENTO E ANÁLISE FÍSICO-QUÍMICA DE PIRULITO E GELEIA DE BIOTINA

[Bruna Aparecida dos Santos Marubayashi](#)

[Bruna Carolina Saraiva dos Santos](#)

[Nathália Larissa Cordeiro dos Santos](#)

[Aline Cristina Membribes Garcia](#)

[Juliana Agostinho Lopes Barbosa](#)

**DOI 10.22533/at.ed.41120260610**

**CAPÍTULO 11 ..... 131**

DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DE GEL FITOCOSMÉTICO CONTENDO ÓLEO ESSENCIAL DE MANJERICÃO (*Ocimum basilicum* L.)

[Flavia Scigliano Dabbur](#)

[Elinaldo Marcelino dos Santos Júnior](#)

[Rewerton Nayan de Oliveira Silva](#)

[Josefa Renalva de Macêdo Costa](#)

**DOI 10.22533/at.ed.41120260611**

**CAPÍTULO 12 ..... 144**

ANÁLISE SENSORIAL DE DERMOCOSMÉTICOS PARA ACNE COM ÓLEOS ESSENCIAIS DE MELALEUCA E CRAVO-DA-ÍNDIA

[Lucas Henrique Nascimento Souza](#)

[Emily Jhayane Silva](#)

[Iara Lúcia Tescarollo](#)

**DOI 10.22533/at.ed.41120260612**

**CAPÍTULO 13 ..... 153**

ANÁLISE SENSORIAL E VIABILIDADE DA GELEIA E PIRULITO DE BIOTINA

[Bruna Aparecida dos Santos Marubayashi](#)

[Bruna Carolina Saraiva dos Santos](#)

[Nathália Larissa Cordeiro dos Santos](#)

[Aline Cristina Membribes Garcia](#)

[Juliana Agostinho Lopes Barbosa](#)

**DOI 10.22533/at.ed.41120260613**

**CAPÍTULO 14 ..... 160**

ISOLAMENTO DE MOLÉCULAS BIOATIVAS ORIUNDAS DE ESPÉCIES DE PIPER DA PARAÍBA ESTUDO FITOQUÍMICO DE *PIPER MOLLICOMUM* KUNTH (PIPERACEAE)

[Fernando Ferreira Leite](#)

[Bárbara Viviana de Oliveira Santos](#)

[Maria de Fátima Vanderlei de Souza](#)

[Maria de Fátima Agra](#)

[Hilzeth de Luna Freire Pessoa](#)

**DOI 10.22533/at.ed.41120260614**

**CAPÍTULO 15 ..... 171**

BIODIVERSIDADE DA FLORA E O POTENCIAL PRODUTIVO DE PRÓPOLIS NO OESTE DE SANTA CATARINA

[Cleidiane Vedoy Ferraz](#)

[Juciéli Chiamulera das Chagas](#)

[Elisangela Bini Dorigon](#)

**DOI 10.22533/at.ed.41120260615**

<b>CAPÍTULO 16</b> .....	<b>179</b>
INSIGHTS SOBRE OS POTENCIAIS BENEFÍCIOS DOS COMPOSTOS BIOATIVOS DE <i>Fragaria ananassa</i>	
Josué Guilherme Lisbôa Moura Patricia Soeiro Pretoski Caroline Nascimento Bez Patrícia Weimer Taís da Silva Garcia Rochele Cassanta Rossi Letícia Lenz Sfair	
<b>DOI 10.22533/at.ed.41120260616</b>	
<b>CAPÍTULO 17</b> .....	<b>191</b>
INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS DA <i>AMBURANA CEARENSIS</i> (ALLEM.) A. C. SMITH: UMA REVISÃO	
Jéssica Bento Szepainski Sílvia Maria Ribeiro Dias Huderson Macedo de Sousa Geise Raquel Sousa Pinto Camila Vitória Pinto Teixeira Jovelina Rodrigues dos Santos Arrais Neta Maurício Almeida Cunha Camila Roberta Oliveira da Silva Luís Gustavo Ribeiro da Luz Brendon Mendonça Pinheiro Margareth Santos Costa Penha Georgette Carnib de Sousa	
<b>DOI 10.22533/at.ed.41120260617</b>	
<b>SOBRE A ORGANIZADORA</b> .....	<b>203</b>
<b>ÍNDICE REMISSIVO</b> .....	<b>204</b>

## AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE, CITOTÓXICIDADE E GENOTÓXICIDADE DE AROMATIZANTES PRESENTES EM MEDICAMENTOS PEDIÁTRICOS

Data de aceite: 05/06/2020

### **Maria Eduarda de Sousa e Silva**

Universidade Federal do Piauí-UFPI, Picos, Piauí,  
Brasil

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5359819852210219>

### **Fabelina Karollyne Silva Dos Santos**

Universidade Federal do Piauí-UFPI, Picos, Piauí,  
Brasil

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8037412831239199>

### **Mayra de Sousa Felix Lima**

Universidade Federal do Piauí-UFPI, Picos, Piauí,  
Brasil

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7759100076035161>

### **Thais Maria Sousa Andrade**

Universidade Federal do Piauí-UFPI, Picos, Piauí,  
Brasil

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7893278135913880>

### **Maria do Socorro Meireles de Deus**

Universidade Federal do Piauí-UFPI, Picos, Piauí,  
Brasil

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0231968397617981>

### **Ana Carolina Landim Pacheco**

Universidade Federal do Piauí-UFPI, Picos, Piauí,  
Brasil

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4031662027454518>

### **Ana Paula Peron**

Universidade Tecnológica Federal do Paraná-  
UTFPR, Campo Mourão, Paraná, Brasil

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3605560420792065>

### **Márcia Maria Mendes Marques**

Universidade Federal do Piauí-UFPI, Picos, Piauí,  
Brasil

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1673578415957204>

**RESUMO** Os aditivos excipientes, também denominados de ingredientes inativos, estão presentes em grande parte dos medicamentos, pois além de garantir a estabilidade e as propriedades biofarmacêuticas dos medicamentos melhoram as características organolépticas e, assim, a aceitação dos medicamentos, principalmente, pelo público infantil. O objetivo do trabalho foi avaliar a toxicidade, citotoxicidade e genotoxicidade de excipientes aromatizantes de Mentol, Laranja e Coco presentes em medicamentos pediátricos. Foi utilizado como sistemas testes os bioensaios de *Allium cepa* e *Artemia salina*, por se tratarem de metodologias de fácil acesso e eficiência comprovada. Os três aromatizantes foram citotóxicos e genotóxicos as células de meristema de raízes de *A. cepa*. Resultados que corroboram os encontrados no ensaio com *A. salina*, no qual os aromatizantes causaram mortalidade de 100% dos náuplios de *A. salina* em todas as concentrações testadas, sendo considerados muito tóxicos. Os resultados aqui

apresentados deixam em alerta as indústrias farmacêuticas, no que tange a concentração utilizada desses aromatizantes nos medicamentos pediátricos. Pesquisas que visam avaliar a toxicidade de tais excipientes presentes em fármacos são necessárias para garantir a segurança de medicamentos infantis.

**PALAVRAS-CHAVE:** aditivos alimentares, crianças, medicamentos, *Allium cepa*, *Artemia salina*

## EVALUATION OF TOXICITY, CYTOTOXICITY AND GENOTOXICITY OF FLAVORING EXCIPIENTES USED IN PEDIATRIC MEDICINES

**ABSTRACT:** Excipient additives are also called inactive ingredients and they are present in most medications, and ensuring stability of drugs, improve their organoleptic properties and consequently the acceptance of the medications by children. The aim of this study was to evaluate the toxicity, cytotoxicity and genotoxicity of flavoring excipientes of Mentol, Laranja and Coco used in pediatric medicines. Two bioassays were performed: *Allium cepa* and *Artemia salina*. These results corroborate those found for the *A. salina* assay and all evaluated flavorings promoted 100% mortality of *A. salina* nauplii for all tested concentrations, demonstrating toxic. This results alert the pharmaceutical industry, regarding the concentration of these flavorings in pediatric medicines. Research aimed to evaluate of the toxicity of flavoring excipientes in drugs is necessary to ensure safety in the medicines for children

**KEYWORDS:** food additives, children, medicines, *Allium cepa*, *Artemia salina*

### 1 | INTRODUÇÃO

Os aditivos excipientes, também denominados de ingredientes inativos, estão presentes em grande parte dos medicamentos destinados a humanos e animais. Tais produtos não possuem ação medicamentosa, porém, são associados a fármacos com as funções principais de torná-los palatáveis e protegê-los contra a ação de microrganismos (BARROS *et al.*, 2015). Dentre os ingredientes mais utilizados em medicamentos estão os de ação aromatizante, corante e conservante (ARAÚJO; BORIN, 2012).

Descreveu-se por muitos anos esses excipientes como substâncias inertes que não apresentam ação farmacológica ou toxicológica, não afetando ou interferindo de nenhuma forma nos efeitos do medicamento e, dessa forma, praticamente nunca eram considerados quando o paciente apresentava reações adversas como alergias. (PIFFERI; RESTANI, 2003; NAPKE, 2004).

A avaliação dos excipientes utilizados nas formulações pediátricas é importante ao se considerar que os excipientes podem agir com o princípio ativo (DOMINGOS, 2010). Segundo Balbani *et al.* (2006), Pifferi *et al.* (2002), Napke *et al.* (1984) e Heineck *et al.* (2004) tais excipientes podem não ser componentes inertes na formulação pediátrica, e

sendo assim podem causar reações adversas ao interagir com o fármaco.

Os excipientes de medicamentos para uso interno podem ser: conservantes, corantes, aromatizantes (flavorizantes), adoçantes (edulcorantes) espessantes, emulsificantes estabilizantes ou antioxidantes. Eles mantêm os remédios livres de microrganismos e adequados ao consumo por mais tempo, além de torná-los palatáveis, favorecendo a adesão ao tratamento (BALBANI; STELZER; MONTOVANI, 2006). Existe em especial o grupo dos aromatizantes que possuem propriedades sensoriais que caracterizam cada sabor e aroma de produtos diversos (MELLO; THOMÉ; LIMA, 2004). Esses ingredientes são usados para melhorar o sabor dos medicamentos. Normalmente são segredos industriais, portanto não vêm especificados nas bulas. Os flavorizantes podem ser naturais (óleos essenciais extraídos de plantas e sabores naturais de frutas) ou artificiais (álcoois aromáticos, aldeídos, bálsamos, fenóis, terpenos, etc.) (KUMAR *et al.*, 1993).

De acordo com Polonio e Peres (2009), vários estudos mostram reações adversas aos excipientes, tanto na forma crônica como aguda. Por exemplo, as reações tóxicas no metabolismo causadoras de alergias, alteração no comportamento e até carcinogenicidade, que é observada em um tempo mais prolongado. Lucas (2001) mostra que tais aromatizantes podem desencadear efeitos indesejáveis por intolerância, mecanismo não imunológico que leva às reações anafilactóides e idiossincrasias, ou alergia que é um mecanismo imunológico que pode resultar em hipersensibilidade imediata ou tardia.

No desenvolvimento de medicamentos pediátricos, o número de excipientes e a sua quantidade numa formulação deve ser o mínimo possível, tendo em atenção a garantia da qualidade do produto, no que diz respeito à sua função, estabilidade, palatabilidade, controle microbiano, uniformidade de dose, entre outros fatores. Quanto a sua escolha, devem ser tomados em conta os seguintes aspetos: a função do excipiente na formulação e potenciais alternativos; a aceitação pelo doente, incluindo palatabilidade; a via de administração; o perfil de segurança do excipiente para as crianças na faixa etária alvo; a duração prevista do tratamento e a doença a ser tratada (EMA, 2013).

As indústrias farmacêuticas são obrigadas a discriminar os ingredientes inativos na bula dos medicamentos (BRASIL, 2003). Todavia muitos profissionais de saúde não leem a bula ou não têm noções sobre os excipientes ao prescrever medicamentos (KUMAR, 1993). Nos EUA, são efetuadas mais de 3,5 bilhões de prescrições pediátricas por ano. Destas, mais de 50% são de medicamentos que não foram sujeitos a ensaios clínicos na população mencionada; isto é, sem estudos acerca de qual a dosagem adequada, eficaz e segura (WERTHEIMER, 2011). Segundo o IMS Health, consultoria norte-americana especializada na área farmacêutica, em 2011, o mercado farmacêutico brasileiro atingiu cerca de R\$38 bilhões de reais em vendas e em foram comercializados mais de 2 milhões de unidades de medicamentos em 2010. Tais dados mostram o quanto vem crescendo o número de fármacos destinados às crianças, tornando cada vez mais importante a qualidade de produção desses fármacos.

O Ministério da Saúde, por meio da Anvisa (BRASIL, 2007), declara que, apesar de imprescindíveis para as indústrias farmacêuticas, os ingredientes excipientes levantam uma série de dúvidas quanto sua toxicidade em nível celular, uma vez que, estudos de avaliações de citotoxicidade, genotoxicidade e mutagenicidades sobre estes compostos são praticamente inexistentes na literatura científica. Também afirma que estas avaliações são essenciais para a elaboração e/ou modificações de documentos que regulamentam o uso de excipientes em medicamentos. Para Araújo (2012), o emprego desses compostos, quando possível, em formulações destinadas a grupos de risco deve limitar-se aos estritamente necessários para manter a qualidade do medicamento e a função do fármaco, de forma a evitar possíveis reações adversas.

Os testes de toxicidade são elaborados com os objetivos de avaliar ou prever os efeitos tóxicos nos sistemas biológicos e dimensionar a toxicidade relativa das substâncias (FORBES; FORBES, 1994). O sistema teste *Allium cepa* L., através das células meristemáticas de suas raízes, é um importante bioensaio utilizado para a avaliação inicial de toxicidade de compostos químicos de interesse. As avaliações de citotoxicidade, genotoxicidade, mutagenicidade, e da ação potencializadora de danos celulares, por meio deste sistema teste vegetal, são de longa data aceitas pela comunidade científica, em razão de que, os resultados obtidos por intermédio desse bioensaio demonstram, em grande parte das vezes, similaridades satisfatórias aos resultados obtidos em animais e em cultura de células (TABREZ *et al.*, 2011).

Segundo Hirota *et al.*, (2012), o ensaio de letalidade frente à *A. salina* é uma metodologia muito utilizada para avaliar o potencial tóxico de extratos e substâncias isoladas. Ela é utilizada em testes de toxicidade aguda devido à sua capacidade para formar cistos dormentes, sua praticidade de manuseio e cultivo, por ser um método rápido e barato, aplicável como bioindicador em uma avaliação toxicológica pré-clínica (CARVALHO, *et al.*; 2009). Devido á estas características, esta metodologia vêm sendo empregada além da linha de pesquisa em produtos naturais, sendo observada sua aplicabilidade em áreas como síntese de medicamentos, farmacologia, neurologia, química, meio ambiente, ecologia, screening biológico e outros (HIROTA *et al.*, 2012).

Até o momento, não existe na literatura científica estudos de toxicidade em nível celular de excipientes de aroma e sabor de Mentol, Laranja e Coco. Estes ingredientes são amplamente utilizados na fabricação de medicamentos, principalmente os de uso infantil. Ainda, são associados a fármacos destinados a animais de corte e cães (PAULINO; DETMAN; SILVA, 2014). Devido à escassez de pesquisa é impossível saber se modifica de forma prejudicial a composição dos fármacos, de tal forma que acarrete prejuízos à saúde de quem irá consumir.

Assim, o presente trabalho objetivou avaliar a citotóxicidade, genotóxicidade e toxicidade de excipientes de aroma e sabor de Mentol, Laranja e Coco. Foi analisado a ação desses excipientes de aroma, em diferentes soluções e tempos de exposição, sobre

a divisão celular usando como teste de *Allium cepa* e o microcrustáceo *Artemia salina*, por ser metodologias de fácil acesso e com resultados relevantes e satisfatórios.

## 2 | MATERIAIS E MÉTODOS

### 2.1. Obtenção dos aromatizantes

Os excipientes aromatizantes de Mentol, Laranja e Coco foram obtidos de uma indústria de fabricação de aditivos excipientes para medicamentos de grande representatividade no ramo, localizada na região sudeste do Brasil.

### 2.2. Sistema teste vegetal (*Allium cepa*)

As cebolas (*Allium cepa*) foram adquiridas de forma comercial, sendo escolhidas as de tamanho médio. Em seguida foram limpas e colocadas na água destilada por cerca de 72h em temperatura ambiente ( $\pm 27^{\circ}\text{C}$ ), para o crescimento das raízes até mais ou menos 2 cm e meio de comprimento, sendo a água trocada 2 vezes ao dia, garantindo assim o crescimento correto das raízes.

Cada excipiente aromatizante foi avaliado nos seguintes tratamentos: puro (sem diluição), e os aromatizantes diluídos em água destilada nas concentrações de 50%, 33,3%, 20% e 16,6%. Também foi realizado um controle apenas com água destilada.

#### 2.2.1. Avaliação da citogenotoxicidade dos aromatizantes de Mentol, Laranja e Coco

Antes de colocar as raízes em contato com a suas respectivas soluções, algumas raízes foram coletadas e fixadas para servirem de controle do próprio bulbo, denominado de tempo de exposição 0h. Em seguida, as raízes restantes foram postas em suas respectivas soluções por 24 horas, procedimento este denominado de tempo de exposição 24 horas. Após este tempo, foram retiradas algumas raízes e fixadas. Feito este procedimento, as raízes restantes de cada bulbo foram devolvidas a seus respectivos tratamentos onde permaneceram por mais 24 horas, o que se denominou de tempo de exposição 48 horas. Em seguida, raízes novamente foram coletadas e fixadas

A fixação das raízes se deu em solução Carnoy 3:1 (etanol: ácido acético) por 24 horas. Em cada coleta, retirou-se, em média, três raízes por bulbo.

Em cada coleta, foi retirado, em média, quatro raízes por bulbo. No preparo das lâminas, utilizou-se 4 radículas por bulbo, as quais foram hidrolisadas em HCl 1N por 10 minutos. Foram, então, lavadas em água destilada. As raízes das cebolas foram coradas pela reação de Feulgen com orceína acética 2%. A região meristemática das radículas foi fragmentada com o auxílio de agulhas histológicas, coradas, e a lamínula colocada sobre

o material.

As lâminas, 05 por bulbo, foram feitas seguindo o protocolo proposto por Guerra e Souza (2002), e analisadas em microscópio óptico em objetiva de 40x. Para cada bulbo foi analisado 1.000 células, totalizando 5.000 células para cada controle de bulbo, para cada tempo de exposição 24 horas e para cada tempo de exposição 48 horas. Portanto, para cada tratamento analisou-se um total de 15.000 células.

### 2.2.2. Análise estatística

Para a determinação da citotoxicidade dos tratamentos realizados, foi apurado o número de células em interfase, prófase, metáfase, anáfase e telófase. A partir desta análise determinou-se o índice mitótico (IM) através da seguinte equação: (número total de células em mitose ÷ número total de células analisadas) x 100. A genotoxicidade foi avaliada através da frequência de alterações de fuso mitótico

Para a análise estatística foi realizado o Teste de análise de variâncias (ANOVA) seguido por teste multiparamétrico de Tukey, utilizando o software Bioestat 2.0, considerando  $p < 0,05$ .

## 2.3 Sistema teste animal (*Artemia salina*)

### 2.3.1. Cultivo das larvas de *A. salina*

Os cistos de *A. salina* foram adquiridos na cidade de Teresina, estado do Piauí, em loja especializada em produtos para aquário.

Foi preparado uma solução salina contendo 25 g de sal marinho e 1000 mL de água potável. Após ser homogeneizada com um bastão de vidro, a solução foi colocada dentro de um aquário e aerada durante 30 minutos. Posteriormente, foram incubados 0,3 g de cistos de *A. salina*, mantendo a água em agitação e aeração constante, com auxílio de um compressor de aeração para aquário. A incubação foi feita durante o período de 48 horas. O aquário foi iluminado por uma lâmpada fluorescente 10 W (lâmpada de LED), sendo realizado o controle de temperatura para manter a variação máxima da solução entre 25 a 30 °C. O pH foi ajustado entre 8,0-9,0 adicionando-se gotas de uma solução 0,1 mol. L<sup>-1</sup> de NaOH. Após eclosão, os náuplios de *A. salina* foram alimentados com ração de tartaruga.

### 2.3.2. Tratamento

Após o período de incubação, 10 náuplios de *A. salina* foram transferidos, com o auxílio de uma pipeta Pasteur, para tubos de ensaio contendo 3 mL das diferentes

diluições dos aromatizantes: 50%, 25%, 12,5%, 6,25%. O controle negativo foi preparado utilizando apenas solução salina, utilizado para se ter certeza de que a morte dos náuplios seria provocada pela toxicidade dos extratos, e não por falta de algum recurso durante a realização do teste. O teste foi feito em quadruplicata para cada concentração do aromatizante.

### 2.3.3. Contagem das Larvas

Após 24 horas em contato com o excipiente aromatizante, foi realizado a contagem do número de náuplios vivos e mortos, sendo considerados vivos todos aqueles que apresentassem qualquer tipo de movimento quando observados próximos a uma fonte luminosa. Só foram considerados válidos os testes nos quais o controle apresentou uma mortalidade igual ou inferior a 10% da população.

### 2.3.4. Análise dos dados

Os resultados de toxicidade frente a *A. salina* foram analisados determinando a porcentagem média de mortalidade em cada uma das concentrações.

A concentração que mata 50% das larvas ( $CL_{50}$ ) foi calculada com base na equação da reta obtida pela regressão linear, considerando a correlação do logaritmo das concentrações e o correspondente percentual de mortalidade. Ao valor de y (ordenadas) atribui-se a metade das mortes máximas possíveis ( $n/2$ ), ao resultado de x obtido (abscissas) aplica-se o antilogaritmo, resultando no valor final da  $CL_{50}$  (BARCELOS *et al.*, 2017; RAJEH *et al.*, 2012).

## 3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na Tabela 1, é apresentado o número de células em interfase e em diferentes fases da divisão celular, e os valores de índice mitóticos obtidos a partir de células dos meristemas de raízes de *A. cepa* tratados com água e com os aromatizantes de Mentol, Laranja e Coco. Na descrição dos resultados foram apresentados os valores significativo do Teste de análise de variâncias (ANOVA) seguido por teste multiparamétrico de Tukey.

AROMATIZANTE DE MENTOL

PROPORÇÃO	TE	TCII	P	M	A	T	TCD	IM (%)
	CO	4148	528	77	67	180	852 <sub>a</sub>	17,0 <sup>a</sup>
PURO	24h	4296	453	43	35	173	704 <sub>b</sub>	14,1 <sup>b</sup>
	48h	4301	527	53	40	162	699 <sub>b</sub>	14,0 <sup>b</sup>
	CO	4251	503	40	40	166	749 <sub>a</sub>	15,0 <sup>a</sup>

50%	24h	4376	432	29	32	131	624 <sub>b</sub>	12,5 <sup>b</sup>
	48h	4517	348	25	27	83	483 <sub>c</sub>	9,7 <sub>c</sub>
	CO	4027	529	200	152	92	973 <sub>a</sub>	19,5 <sup>a</sup>
33,3%	24h	4659	178	97	34	32	341 <sub>b</sub>	6,8 <sub>b</sub>
	48h	4731	143	73	24	29	269 <sub>c</sub>	5,4 <sub>c</sub>
20%	CO	4155	532	54	65	194	845 <sub>a</sub>	16,9 <sup>a</sup>
	24h	4332	426	98	89	55	668 <sub>b</sub>	13,4 <sup>b</sup>
	48h	4394	398	44	34	130	606 <sub>b</sub>	12,1 <sup>b</sup>
16,6%	CO	4151	613	48	38	150	849 <sub>a</sub>	17,0 <sup>a</sup>
	24h	4287	502	47	36	128	713 <sub>b</sub>	14,3 <sup>b</sup>
	48h	4425	380	30	24	141	575 <sub>c</sub>	11,5 <sup>c</sup>

#### AROMATIZANTE DE LARANJA

PROPORÇÃO	TE	TCII	P	M	A	T	TCD	IM (%)
	CO	4092	543	234	111	20	908 <sub>a</sub>	18,16 <sup>a</sup>
PURO	24h	4105	680	142	90	53	895 <sub>a</sub>	17,9 <sup>a</sup>
	48h	4216	602	44	32	106	784 <sub>b</sub>	15,68 <sup>b</sup>
	CO	4213	616	41	30	100	787 <sub>a</sub>	15,74 <sup>a</sup>
50%	24h	4309	530	27	25	109	691 <sub>a</sub>	13,82 <sup>a</sup>
	48h	4408	441	35	21	95	592 <sub>b</sub>	11,84 <sup>b</sup>
	CO	4237	546	54	41	122	763 <sub>a</sub>	15,26 <sup>a</sup>
33,3%	24h	4326	537	22	13	103	675 <sub>b</sub>	13,48 <sup>b</sup>
	48h	4337	482	38	31	112	663 <sub>b</sub>	13,26 <sup>b</sup>
20%	CO	4004	573	245	153	25	996 <sub>a</sub>	19,92 <sup>a</sup>
	24h	4175	650	40	28	107	825 <sub>b</sub>	16,5 <sup>b</sup>
	48h	4340	536	36	17	71	660 <sub>c</sub>	13,2 <sup>c</sup>
16,6%	CO	4284	674	7	3	32	716 <sub>a</sub>	14,32 <sup>a</sup>
	24h	4303	564	24	24	85	697 <sub>a</sub>	13,94 <sup>a</sup>
	48h	4495	420	24	16	45	505 <sub>b</sub>	10,1 <sup>b</sup>

#### AROMATIZANTE DE COCO

PROPORÇÃO	TE	TCII	P	M	A	T	TCD	IM (%)
	CO	4045	720	34	24	177	955 <sub>a</sub>	19,1 <sup>a</sup>
PURO	24h	4051	703	59	40	147	949 <sub>a</sub>	18,98 <sup>a</sup>
	48h	4188	651	24	24	113	812 <sub>b</sub>	16,24 <sup>b</sup>
	CO	3978	730	68	42	182	1022 <sup>a</sup>	20,44 <sup>a</sup>
50%	24h	4160	630	46	26	138	840 <sub>b</sub>	16,8 <sup>b</sup>
	48h	4208	636	24	20	112	792 <sub>b</sub>	15,84 <sup>b</sup>

33,3%	CO	4178	701	21	17	83	822 <sub>a</sub>	16,44 <sup>a</sup>
	24h	4172	665	29	20	114	828 <sub>a</sub>	16,55 <sup>a</sup>
	48h	4186	643	43	28	100	814 <sub>a</sub>	16,28 <sup>a</sup>
20%	CO	4218	578	47	23	134	782 <sub>a</sub>	15,64 <sup>a</sup>
	24h	4075	705	47	31	142	925 <sub>a</sub>	18,5 <sup>a</sup>
	48h	4083	719	39	31	128	917 <sub>a</sub>	18,34 <sup>a</sup>
16,6%	CO	4044	569	161	72		856 <sub>a</sub>	19,12 <sup>a</sup>
	24h	4082	594	110	78	145	918 <sub>a</sub>	18,38 <sup>a</sup>
	48h	4135	669	29	22	136 145	865 <sub>a</sub>	17,3 <sup>a</sup>

Tabela 1 - Número de células observadas para cada fase do ciclo celular em tecido meristemático de raízes de *Allium cepa* tratados com água e com os excipientes aromatizantes sintéticos de Mentol, Laranja e Coco, nas concentrações pura e de 50%, 33,3%, 20% e 16,6%, respectivamente, nos tempos de exposição de 24 e 48 horas.

TCII – Total de células em interfase e de células indiferenciadas; TE – Tempo de Exposição; CO – Controle; IM – Índice Mitótico; TCD – Total de células em Divisão. P-M- A-T\_ fases da divisão celular. Dentro de um mesmo tratamento, valores de IM seguidos da mesma letra não diferem significativamente ao nível de 5% pelo teste ANOVA.

A partir dos resultados apresentados na Tabela 01, verificou-se em relação ao aromatizante Mentol que o índice mitótico e o total de divisões referentes a dose pura no tempo de exposição 24 h, não foi significativo quando comparado com o índice de divisão celular observado para o seu respectivo controle. No entanto, o índice de divisão celular para o tempo de exposição 48 h desta mesma dose foi menor que os índices mitóticos observados para os seus respectivos controle e tempo de exposição 24 h. Em relação as concentrações 50%, 33,3% e 16,6% do mesmo aromatizante, notou-se que houve uma diferença significativa do tempo de exposição 24h como de 48h em relação ao controle, e também entre si. A concentração de 20% se comportou de forma similar a dose pura.

Em relação ao aromatizante de Laranja (Tabela 1) as concentrações pura, 50% e 16,6% apresentaram diferença significativa da divisão celular do tempo de exposição 48h em relação aos seus respectivos controles. Nas concentrações 33,3% e 20% os índices de divisão celular nos tempos de exposição 24 e 48 h foram significativamente menores que os obtidos para os seus específicos controles. Ainda para a concentração 20%, quando comparamos os índices mitóticos e os totais de divisão celular do tempo de exposição 48 h com os índices de divisão celular do tempo de exposição 24h constatou-se que também diferiu estatisticamente entre si.

Para o aromatizante de Coco (Tabela 1) observou-se que, a dose pura do produto não diferenciou estatisticamente em relação ao controle no tempo de exposição 24h, porém houve uma diferença significante do tempo de exposição 48h. Para a concentração 50%, houve uma diferença significativa dos tempos de exposição 24h e 48h comparando ao nível de divisão celular do controle, no entanto comparando entre si não há significância. Para as concentrações 33,3%, 20%, 16,6% não houve diferença significativa em relação

aos tempos de exposição 24h e 48h.

Os três excipientes aromatizantes na forma pura mostraram-se citotóxicos as raízes de *A. cepa*. O Mentol e Laranja mostraram-se citotóxicos em todas as concentrações testadas e o de Coco não foi citotóxico nas concentrações de 20% e 16,6%.

Na Tabela 2, são apresentados o número e os tipos de aberrações celulares encontrados em células meristemáticas de raízes de *A. cepa* tratadas com água e com os aromatizantes alimentares sintéticos de Mentol, Laranja e Coco. Na descrição dos resultados foram apresentados os valores significativos do Teste de análise de variâncias (ANOVA) seguido por teste multiparamétrico de Tukey.

#### AROMATIZANTE DE MENTOL

Proporção	TE	Metáfase colchicínica	Ponte anáfásica	Ponte telofásica	Micronúcleo	Célula binucleada	TAC
	CO	00	00	00	00	00	01 <sub>a</sub>
Puro	24h	04	03	30	00	00	37 <sub>b</sub>
	48h	15	20	33	32	06	106 <sub>c</sub>
	CO	00	00	01	00	00	01 <sub>a</sub>
50%	24h	03	10	10	06	03	32 <sub>b</sub>
	48h	15	37	36	11	01	100 <sub>c</sub>
	CO	00	01	00	00	00	01 <sub>a</sub>
33,3%	24h	00	07	03	09	02	21 <sub>b</sub>
	48h	08	11	15	20	03	57 <sub>b</sub>
20%	CO	00	00	00	00	00	00 <sub>a</sub>
	24h	04	05	10	06	00	25 <sub>b</sub>
	48h	14	22	30	20	10	96 <sub>c</sub>
16,6%	CO	00	00	01	00	00	01 <sub>a</sub>
	24h	05	06	03	06	01	21 <sub>b</sub>
	48h	11	17	10	09	03	50 <sub>c</sub>

#### AROMATIZANTE DE LARANJA

Proporção	TE	Metáfase colchicínica	Ponte anáfásica	Ponte telofásica	Micronúcleo	Célula binucleada	TAC
	CO	01	00	00	00	00	01 <sub>a</sub>
Puro	24h	03	09	04	14	02	32 <sub>b</sub>
	48h	04	13	09	21	00	47 <sub>c</sub>
	CO	00	01	00	00	00	01 <sub>a</sub>
50%	24h	05	13	17	20	00	55 <sub>b</sub>
	48h	09	17	25	37	00	88 <sub>b</sub>
	CO	01	00	00	00	00	01 <sub>a</sub>
33,3%	24h	13	18	07	55	00	25 <sub>b</sub>

	48h	05	27	17	39	01	42 <sub>c</sub>
20%	CO	00	00	00	00	00	00 <sub>a</sub>
	24h	05	07	12	06	00	30 <sub>b</sub>
	48h	11	21	32	09	00	73 <sub>c</sub>
16,6%	CO	00	01	00	00	00	01 <sub>a</sub>
	24h	07	04	00	02	06	19 <sub>b</sub>
	48h	17	18	12	10	04	61 <sub>c</sub>

#### AROMATIZANTE DE COCO

Proporção	TE	Metáfase colchicínica	Ponte anáfásica	Ponte telofásica	Micronúcleo	Célula binucleada	TAC
	CO	00	00	00	00	00	00 <sub>a</sub>
Puro	24h	04	00	00	00	00	50 <sub>b</sub>
	48h	15	49	13	89	00	100 <sub>c</sub>
	CO	00	00	01	00	00	01 <sub>a</sub>
50%	24h	09	72	22	111	03	40 <sub>b</sub>
	48h	00	37	59	98	01	75 <sub>c</sub>
	CO	00	01	00	00	00	01 <sub>a</sub>
33,3%	24h	00	28	33	171	02	22 <sub>b</sub>
	48h	18	20	49	108	00	61 <sub>c</sub>
	CO	00	00	00	00	00	00 <sub>a</sub>
20%	24h	02	06	05	00	00	13 <sub>b</sub>
	48h	06	11	04	05	00	26 <sub>c</sub>
	CO	00	00	00	00	00	00 <sub>a</sub>
16,6%	24h	01	00	06	00	00	07 <sub>b</sub>
	48h	03	07	12	00	00	22 <sub>c</sub>
	CO	00	00	00	00	00	00 <sub>a</sub>

Tabela 2 – Número e tipos de aberrações celulares observadas em células meristemáticas de raízes de *Allium cepa* tratadas com água e com os aromatizantes de Mentol, Laranja e Coco, nas concentrações pura e de 50%, 33,3%, 20% e 16,6%, respectivamente, nos tempos de exposição de 24 e 48 horas.

TE – Tempo de Exposição; CO – Controle; TAC – Total de Alterações Celulares. Dentro de um mesmo tratamento, valores de TAC seguidos da mesma letra não diferem significativamente ao nível de 5% pelo teste ANOVA.

Os resultados apresentados na Tabela 2 mostram que em todas as concentrações dos excipientes aromatizantes de Mentol, Laranja e Coco houve um aumento significativo do total de alterações cromossômicas nos tempos de exposição 24h e 48h em relação aos seus respectivos controles e entre si. Os aromatizantes de Mentol, Laranja e Coco mostraram-se genotóxicos.

A inibição drástica da divisão em tecidos normais pode ocorrer pela ação de agentes que afetam a integridade do fuso nuclear durante a mitose promovendo significativamente desarranjo cromossômico. Ao considerar que o princípio do ciclo celular é a formação de

células idênticas, a produção de novas células com alteração significativa na estrutura e/ou no número cromossômico tornam o funcionamento celular inviável e tendem a ser eliminadas de tecidos com desempenho normal, o que pode acarretar efeito antiproliferativo significativo (SALES *et al*, 2017).

Convém ressaltar que este foi o primeiro estudo a avaliar e demonstrar toxicidade em nível celular para as soluções aromatizantes de Mentol, Laranja e Coco.

Na Tabela 3, são apresentados os resultados obtidos a partir da análise da toxicidade de excipientes aromatizantes de Mentol, Laranja e Coco frente a náuplios de *A. salina*.

MENTOL		LARANJA		COCO	
	% MORTE		%MORTE		% MORTE
Controle	0	Controle	0	Controle	0
PURO	100	PURO	100	PURO	100
1:2	100	1:2	100	1:2	100
1:4	100	1:4	100	1:4	100
1:8	100	1:8	100	1:8	100
1:16	100	1:16	100	1:16	100

Tabela 3 - Porcentagem de mortalidade dos náuplios de *Artemia salina* frente os aromatizantes de Mentol, Laranja e Coco, após 24 horas de exposição.

Pelos resultados obtidos na Tabela 3, pode-se perceber que em todas as concentrações houve a mortalidade de 100% dos náuplios de *A. salina*, ou seja, os aromatizantes de Mentol, Laranja e Coco são tóxicos, corroborando os resultados obtidos pelo sistema teste *A. cepa*.

Apesar de serem escassos os estudos sobre a toxicidade em nível celular de aromatizantes, são encontrados trabalhos que demonstraram citotoxicidade, genotoxicidade e mutagenicidade de alguns dos constituintes químicos com ações diluente e conservante que fazem parte, de acordo com Resolução RDC nº 2 de 15 de janeiro de 2007 (BRASIL, 2007), da formulação dos Excipientes em geral. Entre estes constituintes químicos está o álcool benzoico, compostos responsável por manter a uniformidade e facilitar a incorporação e dispersão dos aromas nos produtos alimentícios. Em análise a ação em nível celular deste diluente, Demir *et al.*,(2010) verificaram que este álcool promoveu danos significativos ao fuso mitótico, e, conseqüentemente, a divisão celular de células de sangue periférico humano.

Outro diluente encontrado na formulação dos aromatizantes é o diacetil (2,3-butadiona). Whittaker et al. (2008) citam que este composto em ensaio de mutação gênica em linfoma de ratos causou danos significativos ao loci do cromossomo 11 destas células, causando perda de expressão dos genes para enzima timidina-quinase. Ainda, More *et al.*, (2012) verificaram que o diluente diacetil teve o potencial de substituir bases de timina por

guaninas em regiões de eucromatina e ocasionar o rompimento de pontes de hidrogênio e de dissulfeto em estrutura terciária de enzimas envolvidas no processo de divisão celular. Na composição dos aromatizantes também são encontrados os compostos conservantes ácido bórico, ácido cítrico, citrato de potássio e citrato de sódio (Brasil, 1999) que, de acordo Tükoğlu (2007), acarretaram redução significativa ao índice de divisão celular de células de meristemas de raízes de *A. cepa*, mostrando-se citotóxicos.

É importante citar que na formulação dos aromatizantes, a única classe de compostos que possui restrição de uso normatizada pelos órgãos de segurança alimentar é a de solventes de extração, onde o ácido agárico, aloina, beta-azorona, berberina, cumarina, ácido cianídrico, hipericina, pulegona, quassina, safrol e isosafrol, santonina e tuyona alfa e beta possuem limites máximos toleráveis discriminados em documento (BRASIL, 1999; BRASIL, 2007). Na composição dos aromatizantes em geral, 11 são as classes de compostos químicos encontradas, onde cada uma é formada, em média, por 20 compostos químicos, e no qual a maioria não foi avaliada ainda quanto aos seus potenciais citotóxicos e genotóxicos, tornando pesquisas nessa área indispensáveis.

## 4 | CONCLUSÃO

Os aromatizantes Mentol e Laranja inibiram a divisão celular em todos os tratamentos constatando citotoxicidade e genotoxicidade frente a *Allium cepa*. Os resultados do bioensaio *Artemia salina* comprovaram que os três aromatizantes são tóxicos. Os resultados aqui apresentados deixam em alerta as indústrias farmacêuticas, no que tange a concentração utilizada desses aromatizantes em suas formulações. Pesquisas que visam avaliar a toxicidade de tais excipientes presentes em fármacos são necessárias, para garantir a segurança dos fármacos destinados ao público infantil

## REFERÊNCIAS

ANVISA. RESOLUÇÃO RDC nº 140 de 29 de maio de 2003. **Dispõe sobre a forma e conteúdo das bulas de medicamentos**. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, D , 02 jun. Seção 1, 2003.

ARAUJO, A. C. F.; BORIN, M. F. **Influência de excipientes farmacêuticos em reações adversas a medicamentos**. Brasília Médica, v.49, n.4, p.267-78, 2012.

BALBANI, A. P. S.; STELZER, L. B.; MONTOVANI, J. C. **Excipientes de medicamentos e as informações da bula**. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia., v.72, n.3, 2006.

BARCELOS, I. B. et al. **Análise fitoquímica e das atividades citotóxica, antioxidante, e antibacteriana das flores de *Tabebuia serratifolia* (Vahl) Nicholson**. Revista Fitos, v. 11, n. 1, p. 1-118, 2017.

BARROS A.; OLIVEIRA, L.; DELMASCHIO, D. A.; ANTUNES, C. R., CHEQUER, F. M. D. **Corantes Alimentícios Amarantho, Eritrosina B e Tartrazina, e seus possíveis Efeitos Maléficos à Saúde Humana**. Journal of Applied Pharmaceutical Sciences – JAPHAC, v.2, n.3, 2015.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA, 2007. **Resolução da diretoria colegiada RDC** n.5, de 15 de Janeiro de 2007. Acesso: 25 de janeiro de 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Regulamento Técnico sobre Aditivos Aromatizantes/Aroma. Resolução N. 104 de 14 de maio de 1999.** Acesso: 15 de novembro de 2019.

CARVALHO, C. A. de. et al. **Cipó-cravo (Tynnanthus fasciculatus miers- Bignoniaceae): Estudo fitoquímico etoxicológico envolvendo Artemia salina.** Revista Eletrônica de Farmácia v.6, n.1, 2009.

DEMIR E, KOCAOGLU S, KAYA R. **Assessment genotoxic effects of benzyl derivatives by comet assay.** Food Chem Toxicol. v.48, n.5, 2010.

DOMINGOS, J. L. **Medicamentos em crianças.** In: BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010.** Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2010.

EMA- European Medicines Agency. **Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use.** Londres. 2013.

FORBES, V. E.; FORBES, T. L. **Ecotoxicology in theory and practice.** Londres: Chapman and Hall, 1994, 247p.

GUERRA, M.; SOUZA, M. J. **Como observar os cromossomos: um guia de técnicas em citogenética vegetal, animal e humana.** Ribeirão Preto: FUNPEC, 2002.

HEINECK, I; CAMARGO, A. L; FERREIRA, M. B. C. **Reações adversas a medicamentos.** In: FUCHS, F.D; WANNMACHER, L; FERREIRA, M. B. C (Ed.). Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

HIROTA, B. C. K; PAULA, C. S; MIGUEL, O. G; MIGUEL, M. D. **Avaliação de toxicidade in vitro: aplicabilidade do ensaio de letalidade frente à Artemia salina.** Visão Acadêmica, Curitiba. v.13, n.2, Abr. – Jun./2012.

INSTITUTE FOR SAFE MEDICATION PRACTICES. (2012). **Tips For Measuring Liquid Medicines Safely.** ConsumerMedSafety.org, 1–2.

KUMAR A; RAWLING R. D; BEAMAN D. C. **The mystery ingredients: sweeteners, flavorings, dyes, and preservatives in analgesic/antipyretic, antihistamine/decongestant, cough and cold, antidiarrheal, and liquid theophylline preparations.** Pediatrics. v.91, n.5, 1993.

LUCAS, C. D.; HALLAGAN, J. B.; TAYLOR, S. L. **The role of natural color additives in food allergy.** Advances in food and nutrition research, v. 43, n.1, 2001.

MELLO, C.; THOMÉ, F.; LIMA, M. **Aromatizantes.** Instituto de Ciência e Tecnologia de Alimentos. Rio Grande do Sul: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2004.

MORE, S. S.; RAZA, A.; VINCE, R. **The butter flavorant, diacetyl, forms a covalent adduct with 2-deoxyguanosine, uncoils DNA, and leads to cell death.** J. Agric. Food Chem, v.60, n.12, 2012.

NAPKE, E. **A commitment to pharmacovigilance: 40 years on Ed Napke reflects on his life in pharmacovigilance.** Uppsala Rep, v.25, n.5, 2004.

NAPKE, E.; STEVENS, D. G. H. **Excipients and additives: hidden hazards in drug products and in product substitution.** Can. Med. Assoc. J., Ottawa v. 131, n. 12, 1984.

PAULINO, M. F.; DETMAN, E.; SILVA, A. G. **Bovinocultura otimizada**. In: SIMPÓSIO DE PRODUÇÃO DE GADO DE CORTE, 9, Viçosa. Anais. Viçosa-MG: UFV, 2014.

PIFFERI G, RESTANI P. **The safety of pharmaceutical excipients**. Il Farmaco, v.58, n.8, 2003.

POLONIO, M. L. T.; PERES, F. **Consumo de aditivos alimentares e efeitos à saúde: desafios para a saúde pública brasileira**. Cadernos de Saúde Pública. v.25, n.8, 2009.

RAJEH, M. A. B.; KWAN, Y. P.; ZAKARIA, Z.; LATHA, L. Y.; JOTHY, S. L.; SASIDHARAN, S. **Acute toxicity impacts of Euphorbia hirta L extract on behavior, organs body weight index and histopathology of organs of the mice and Artemia salina**. Pharmacognosy Research , v.4, n.3, p.170 -177, 2012.

SALES, I. M. S.; BARBOSA, J. S.; SANTOS, F. K. S.; SILVA, F. C. C.; FERREIRA, P. M. P.; SOUSA, J. M. C.; PERON, A. P. **Acute toxicity of grape, plum and orange synthetic food flavourings evaluated in vivo test systems**. Food Technology and Biotechnology, v. 55, n. 1, 2017.

TABREZ, S.; SHAKIL, S.; UROOJ, M.; DAMANHORI, G.A.; ABUZENADAH, A.M.; AHMAD, M. **Genotoxicity testing and biomarker studies on surface water: an overview of the techniques and their efficacies**. Environmental Carcinogenesis Ecotoxicology Review, v. 29, n. 3, 2011.

TÜRKOĞLU, Ş. **Genotoxicity of five food preservatives tested on root tips of Allium cepa L**. Mut Res. v.627, n.1-2, 2007.

WERTHEIMER, A. **Off-label prescribing of drugs for children**. Current drug safety, v.6, n.1, 2011.

## ÍNDICE REMISSIVO

### A

Ácido Tartárico 42, 43, 44, 45, 47, 48, 85  
Acne Vulgar 103, 104, 110, 115, 117  
Aditivos Alimentares 67, 80  
Allium cepa 51, 52, 53, 56, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 69, 70, 74, 76, 78, 80  
Análise Sensorial 130, 144, 145, 146, 147, 149, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 159  
Análises Toxicológicas 82  
Antocianinas 52, 179, 180, 182, 183, 185, 186, 188  
Apicultura 171, 173, 174, 176  
Aroeira 92, 93, 94, 95, 96, 98, 99, 100, 101, 102  
Aromatizantes 66, 67, 68, 70, 72, 74, 75, 76, 77, 78, 79  
Arroz 81, 82, 83, 84, 85, 86, 88, 89, 90, 91  
Artemia salina 51, 52, 53, 55, 60, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 70, 71, 77, 78, 79, 80

### B

Biodiversidade 106, 171, 172, 173, 174, 176  
Biotina 118, 119, 120, 123, 124, 127, 128, 130, 153, 154, 155, 159  
Biotinidase 118, 119, 120, 129, 130, 153, 154, 159

### C

Calorimetria 2, 5, 8  
Cianocobalamina 29, 30, 32, 35, 36  
Ciclodextrina 2, 4, 8, 9, 10, 12, 13  
Citotoxicidade 51, 53, 54, 59, 61, 62, 66, 69, 71, 77, 78, 162  
Comprimido 2, 5, 6, 7, 11, 12, 13, 23, 24, 25, 26  
Controle De Qualidade 6, 11, 12, 19, 22, 28, 30, 31, 38, 92, 95, 100, 101, 102, 118, 120, 121, 122, 124, 126, 128, 142  
Cosméticos 103, 106, 110, 111, 116, 117, 131, 132, 133, 134, 142, 143, 144, 150, 152, 172, 174  
Cravo-Da-Índia 103, 105, 107, 108, 110, 115, 144, 147, 149  
Cristais Líquidos 103, 106, 111, 143  
Cromatografia 30, 91, 107, 147, 164

### D

Degradação Forçada 29, 30, 33, 34, 35, 39  
Dermocosméticos 103, 104, 106, 107, 110, 115, 116, 117, 144, 147, 149, 151, 172  
Difratrometria 5, 9

Dipirona 16, 17, 18, 26, 28

Dureza 2, 7, 11, 12, 13, 16, 18, 21, 23, 25, 26

## E

Efavirenz 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15

Elagitaninos 179, 180, 183, 184, 185, 188

Estudo Fitoquímico 63, 65, 79, 102, 117, 168, 169, 197, 201

Exatidão 29, 33, 34, 36, 44

## F

Fitoterapia 63, 93, 94, 101, 175

Friabilidade 2, 7, 11, 12, 13, 16, 18, 20, 24, 26

Fungos 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 110, 111

## G

Gel 131, 132, 133, 134, 137, 138, 139, 140, 141, 160, 161, 164

Geleia 118, 120, 121, 122, 123, 124, 126, 127, 128, 130, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159

Genotoxicidade 51, 53, 55, 62, 66, 69, 71, 77, 78

## L

Linearidade 29, 33, 35, 36

## M

Manjeriço 131, 133, 134, 137, 138, 139, 143

Medicamentos 13, 16, 18, 19, 25, 26, 27, 28, 39, 40, 51, 52, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 78, 79, 81, 95, 101, 118, 119, 133, 142, 154, 162, 174, 201, 203

Melaleuca 103, 106, 107, 108, 110, 115, 116, 117, 144, 147, 149

Metabólitos Secundários 82, 83, 87, 88, 93, 98, 101, 133, 140, 142, 162, 174, 178, 179, 181, 182, 185

Micotoxinas 81, 82, 84, 87, 88, 89, 90

Morango 124, 129, 179, 180, 181, 182, 183, 185, 186, 187, 188, 189

## N

Neutralização 41, 42, 43, 44, 45, 47, 48

Nutracêuticos 117, 180

## O

Óleos Essenciais 68, 103, 106, 107, 112, 115, 131, 133, 134, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 147, 148, 149, 162, 172, 174, 175

orodispersível 2, 6, 12, 13

## P

Piper Da Paraíba 160

Piridoxina 29, 30, 32, 35, 36, 39, 182

Pirulito 118, 120, 121, 122, 123, 124, 126, 127, 128, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159

Plantas Medicinais 52, 62, 63, 65, 94, 95, 100, 101, 102, 132, 133, 142, 143, 177, 183, 192, 193, 196, 197, 198, 199, 201, 202

polifenóis 182, 185, 186, 187, 188

Polifenóis 180

Precisão 29, 33, 36, 44, 126

Própolis 65, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178

## T

Titulometria 41, 42, 43, 44, 45, 47

Toxicidade 51, 52, 53, 55, 56, 60, 61, 62, 64, 65, 66, 67, 69, 72, 77, 78, 79, 84, 102, 148, 192, 201

## V

Vinho 41, 42, 43, 44, 46, 48, 49, 50

Vitaminas 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 86, 119, 172, 182

 **Atena**  
Editora

**2 0 2 0**