

Síntese e estudo de estabilidade preliminar de géis de natrosol contendo extrato de *Hamamelis virginiana*

Synthesis and preliminary stability study of natrosol gels containing *Hamamelis virginiana* extract

Síntesis y estudio preliminar de estabilidad de geles de natrosol que contienen extracto de *Hamamelis virginiana*

Recebido: 13/06/2023 | Revisado: 29/06/2023 | Aceitado: 02/07/2023 | Publicado: 06/07/2023

Emili Braga Pinheiro

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4675-5967>
Universidade da Amazônia, Brasil
E-mail: emillybraga06@gmail.com

Nicole Kananda Almeida Maia

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1655-3926>
Universidade da Amazônia, Brasil
E-mail: kanandafarmacia@gmail.com

Carina Pinheiro da Costa

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6119-6067>
Universidade da Amazônia, Brasil
E-mail: carinapineirodacosta@hotmail.com

Ana Carolina Gomes de Albuquerque de Freitas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9034-7512>
Universidade Federal do Pará, Brasil
E-mail: albuquerqueacg@ufpa.br

José Otávio Carréra Silva Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1691-1039>
Universidade Federal do Pará, Brasil
E-mail: carrera@ufpa.br

Taís Vanessa Gabbay Alves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7112-8074>
Universidade da Amazônia, Brasil
E-mail: taisgabbay@gmail.com

Resumo

O extrato de hamamélis é um excelente antiinflamatório por apresentar ação vasodilatadora, utilizado pela indústria farmacêutica na forma de gel antivaricoso. O objetivo deste estudo é avaliar a estabilidade térmica de cinco formulações de géis de Natrosol® contendo extrato de hamamélis. Durante o ensaio de estabilidade preliminar, os géis foram submetidos a 6 ciclos de estresse térmico, utilizando as temperaturas de $45\pm 2^{\circ}\text{C}$ e $5\pm 2^{\circ}\text{C}$, respectivamente, durante 24 cada uma, o equivalente a 1 ciclo. Ao final de cada ciclo gelo-degelo, analisou-se em cada formulação através de caracterização organoléptica (cor, odor e aspecto), pH e densidade, e aplicou-se análise estatísticas dos dados obtidos. A formulação 2, apresentou em determinados momentos, turbidez em sua coloração, indicando inviabilidade da amostra, diferindo no entanto, do restante das formulações, que apresentaram caráter positivo, preservando sua estabilidade ao longo das análises, desempenhando conformidade com os guias de estabilidade. Desse modo, F1, F3, F4 e F5, demonstram viabilidade em seguir para as próximas etapas de estabilidade de longa duração.

Palavras-chave: Fitoterapia; Estabilidade de cosméticos; Controle de qualidade.

Abstract

Hamamelis extract is an excellent anti-inflammatory due to its vasodilator action, used by the pharmaceutical industry in the form of an anti-varicose gel. The aim of this study is to evaluate the thermal stability of five Natrosol® gel formulations containing witch hazel extract. During the preliminary stability test, the gels were subjected to 6 cycles of thermal stress, using temperatures of $45\pm 2^{\circ}\text{C}$ and $5\pm 2^{\circ}\text{C}$, respectively, for 24 each, equivalent to 1 cycle. At the end of each freeze-thaw cycle, each formulation was analyzed through organoleptic characterization (color, odor and appearance), pH and density, and statistical analysis of the data obtained was applied. Formulation 2, presented at certain times, turbidity in its color, indicating unfeasibility of the sample, differing however, from the rest of the formulations, which presented a positive character, preserving its stability throughout the analyses, performing in compliance with the stability guides. Thus, F1, F3, F4 and F5 demonstrate the viability of moving on to the next long-term stability steps.

Keywords: Phytotherapy; Cosmetic stability; Quality control.

Resumen

El extracto de Hamamelis es un excelente antiinflamatorio por su acción vasodilatadora, utilizado por la industria farmacéutica en forma de gel antivaricoso. El objetivo de este estudio es evaluar la estabilidad térmica de cinco formulaciones de gel Natrosol® que contienen extracto de hamamelis. Durante la prueba preliminar de estabilidad, los geles fueron sometidos a 6 ciclos de estrés térmico, utilizando temperaturas de $45\pm 2^\circ\text{C}$ y $5\pm 2^\circ\text{C}$, respectivamente, por 24 cada uno, equivalente a 1 ciclo. Al final de cada ciclo de congelación-descongelación, cada formulación fue analizada mediante caracterización organoléptica (color, olor y apariencia), pH y densidad, y se aplicó análisis estadístico de los datos obtenidos. La formulación 2, presentó en ciertos momentos, turbidez en su color, indicando inviabilidad de la muestra, diferenciándose sin embargo, del resto de las formulaciones, que presentó carácter positivo, conservando su estabilidad a lo largo de los análisis, actuando conforme a las guías de estabilidad. Por lo tanto, F1, F3, F4 y F5 demuestran la viabilidad de pasar a los siguientes pasos de estabilidad a largo plazo.

Palabras clave: Fitoterapia; Estabilidad cosmética; Control de calidad.

1. Introdução

Hamamelis virginiana é uma planta nativa da região úmida da América do sul, a casca e a folha são vastamente utilizadas em dermocosméticos e para fins medicinais, que possui propriedades que podem ser aplicadas na pele e mucosas, devido sua ação anti-inflamatória, além de que pode ser uma alternativa a utilização para outras aplicações, e seus principais tratamentos são veias varicosas, varizes, queimaduras solares, pernas cansadas, hemorroida e inflamação ocular (Teixeira & Duarte, 2019; Martins *et al.*, 2023). Além disso, a *Hamamelis virginiana* é utilizada por apresentar ação neuropática e anti-hemorrágica, atividade relacionada a presença de flavonóides e taninos, sua ação anti-inflamatória tem o poder de aliviar dores causadas por varizes, melhorando a pressão de vasos sanguíneos, tendo em vista que está relacionada aos maus hábitos no cotidiano, como a postura e o tempo excessivo em pé, causando má circulação periférica (Yasuda, 2018; Lima, 2019).

A escolha de formas farmacêuticas requer entender as necessidades que um produto emprega, dessa maneira, formulações semissólidas são as que mais utilizadas para tratamento de doenças tópicas (Gomes; Boldo, 2020). À vista disso, o gel é uma formulação extremamente utilizada, por agregar características de viabilidade de uso no estrato córneo, com baixo custo de produção, facilidade de incorporação de ativos, homogeneidade e espalhabilidade elevada (Souza *et al.*, 2020; Costa *et al.*, 2021).

Em um gel, o tipo de polímero adotado influencia diretamente o comportamento da formulação, sendo assim, a utilização da hidroxietilcelulose, mais conhecido como Natrosol®, que é um polímero não iônico, derivado da celulose, de vasto uso em géis hidrossolúveis, por suas características que permitirem emulsificar e estabilizar uma formulação, sendo bem aceito em meios ácidos (Leite *et al.*, 2021; Monteiro *et al.*, 2020).

Para analisar um desenvolvimento de uma formulação farmacêutica, existe a necessidade de entender todos os aspectos envolvendo-a, para garantir segurança e averiguar a conformidade com as normas de controle de qualidade estabelecidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em que são avaliados fatores físico-químicos e organolépticos da formulação. Desse modo, a produção de um gel fitoterápico, assim como qual outro, requer avaliação de estabilidade para poder ser utilizada de forma segura, sendo necessário avaliar a estabilidade preliminar das formulações, que fornece dados que possam indicar seu grau de estabilidade relativa ao produto, em determinadas condições de temperatura, para saber as condições para maior viabilização da formulação (Cavalcante *et al.*, 2022; Brasil, 2004). Dessa forma, o dado estudo tem como finalidade o desenvolvimento de um gel de Natrosol®, contendo extrato de *Hamamelis virginiana*, em diferentes concentrações e avaliar sua estabilidade preliminar.

2. Metodologia

2.1 Desenvolvimento do gel

O experimento laboratorial consistiu em realizar cinco análises de formulação do gel de hidroxietilcelulose (Natrosol®) que abrange variações de concentração do extrato de *Hamamelis virginiana*, adaptado de Rechia (2010). As

formulações criadas F1, F2, F3, F4 e F5 (Tabela 1), foram armazenadas em embalagens do tipo de bisnaga de polietileno transparente com tampa de vedação não hermética. As sínteses das formulações foram realizadas no laboratório de farmacotécnica da Universidade da Amazônia, Unidade Ananindeua.

Tabela 1 - Desenvolvimento das formulações de gel de Natrosol® contendo extrato de *Hamamélis virginiana*.

COMPONENTES	CONCENTRAÇÃO (%)				
	F1	F2	F3	F4	F5
<i>Extrato de Hamamélis</i>	3	1	2	1	3
<i>Natrosol®</i>	1	1	1,5	2	2
<i>Metilparabeno</i>	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
<i>Propilparabeno</i>	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12
<i>EDTA</i>	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
<i>Trietanolamina</i>	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14
<i>Água QSP</i>	100	100	100	100	100

Fonte: Adaptado de Rechia (2010).

2.2 Teste de estabilidade preliminar

O teste realizado de estabilidade preliminar é imprescindível para a qualidade de uma formulação, as amostras passaram por estresse térmico por seis ciclos em estufa (FANEN, Belém, Brasil), na temperatura de $45\pm 2^\circ\text{C}$ no decorrer de 24 horas, e as amostras permaneceram em geladeira (Consul, Belém, Brasil) na temperatura de $5\pm 2^\circ\text{C}$, totalizando 12 dias consecutivos. A amostra controle perdurou durante os ciclos em temperatura ambiente, ao abrigo de luz. A cada ciclo de estresse térmico, as amostras foram avaliadas por meio de teste de controle de qualidade, em que foram analisadas as características organolépticas, pH e densidade (Brasil, 2004).

2.3 Testes de controle de qualidade

2.3.1 Análises organolépticas

Para designo das características de um produto, é considerável avaliar os aspectos organolépticos, conferente em uma amostra padrão, e avaliando sua cor, odor, aspecto, tato e sabor, quando é aplicável. Portanto essa análise tem como o objetivo de verificar as alterações do produto, separação de fases, precipitação e turvação (Brasil, 2004).

2.3.2 Determinação de pH

Para a determinação do pH utilizou-se fitas de tiras universais (KASVI, Brasil), com valores de 0 a 14, que foram mergulhadas nas formulações e analisadas após 60 segundos (Brasil, 2004; Brasil, 2008).

2.3.3 Determinação da densidade

Para a determinação de densidade de substância semissólidas, emprega-se o método do picnômetro, em que densidade será calculada por (Brasil, 2004; Brasil, 2008):

$$d = \frac{M_2 - M_0}{M_1 - M_0}$$

Onde: d = densidade;

M_0 = massa do picnômetro vazio, em gramas;

M_1 = massa do picnômetro com água purificada, bem gramas;

M_2 = massa do picnômetro com a amostra, em gramas;

Em uma balança analítica Shimadzu AY220, será determinado a quantidade total do gel, em massa.

2.4 Análise Estatística

A realização dos testes de controle de qualidade durante o teste de estabilidade acelerada, os resultados serão submetidos a análise de variância (ANOVA), que seu modelo apresenta uma série de informação necessária para a melhor compreensão dos critérios dotados em sua execução, na qual se aplica variáveis dependentes ou independentes para cada critério de estudo. O valor de F para determinação do grau de dispersão entre os dados da análise e valor de P, para determinação da significância dos achados do estudo, e será utilizado grau de confiança de 95% e margem de erro de 5%, desta forma considerando valor de $p=0,05$ (Cordeiro, Melo & Fernandes, 2018).

3. Resultados e Discussão

3.1 Desenvolvimento das formulações

O desenvolvimento da formulação F1, F2, F3, F4, F5 e F6, apresentaram uma cor amarela, com aspecto límpido, sem bolhas de ar, e sem alteração em que houvesse modificação das características de cada amostra. A importância de obter a segurança do cosmético é essencial para formulação, e manter a estabilidade para conduzir um guia de fabricação. Ademais os testes de estabilidade apresentam quais requisitos influenciam para saber sua sensibilidade, qual temperatura é ideal para o armazenamento correto de cada produto (Brasil, 2004).

3.2 Teste de controle de qualidade

3.2.1 Característica organolépticas

Analisando as características organolépticas do gel, que consistiram em 5 formulações com concentração distintas de ativo e polímero, dessa forma, observou-se que a coloração de cada amostra, variava de acordo com as concentrações empregadas do ativo em cada formulação, quanto maior a quantidade de ativo, maior a intensidade de coloração, sendo assim, houve variações de intensidades da coloração amarelada. No entanto, seguindo as etapas de gelo-degelo, a amostra F2 apresentou modificação da coloração (turbidez) como exibe a Tabela 2, a partir do 4º ciclo de estresse térmico, essa alteração indica um possível desvio de estabilidade. Fato este, pode estar relacionado ao acondicionamento inadequado durante a preparação, pois nas outras concentrações analisadas se mantiveram conforme as especificações.

De acordo com o Guia de Estabilidade de Produtos de Cosméticos, a amostra ocorre de ficar turva por serem submetidos a baixas temperaturas, os fatores que também influenciam desequilíbrio da formulação, podem ser fabricação, armazenamento e contaminação (Brasil, 2004). Esses resultados corroboram com estudo de Alves *et al.* (2021), que avaliaram a estabilidade de um gel com *Stryphnodendron barbatiman* e *Hamamelis virginiana L.*, e igualmente houve alterações de cor, em um determinado ciclo de gelo-degelo, que podem ter ocorrido devido a fatores físicas, como por temperatura, luz e umidade, ou também, por fatores químicos, como oxidação e hidrólise.

Chaves *et al.* (2019), avaliaram a estabilidade preliminar de um gel contendo extrato glicólico de *Hamamelis virginiana*, observaram aspectos positivos nas análises olfativas, dessa maneira, corroborando com o dado estudo de hamamélis. O odor das amostras quando se mantem característico do ativo empregado e permanece imutáveis ao decorrer de

todo o processo de análise, indica estabilidade na formulação, mesmo tendo sido submetido a diferentes temperaturas, sugere-se estar de acordo com preceitos do Guia de estabilidade de cosméticos (Souza, 2020; Brasil, 2004).

Os aspectos observados das amostras variaram de acordo com as concentrações do polímero utilizado, sendo um aumento diretamente proporcional do polímero com a viscosidade. Ademais, as formulações consistiram em um sensorial agradável, um carácter límpido, homogêneo, sem quebra de fases ou presença de grumos, sem presença de instabilidades físicas, de precipitações ou oxidações, que pudessem ser vistas a olho nu. Da mesma maneira, que Silva (2022), que obteve amostras com aspectos estáveis, ao decorrer do processo de estresse térmico, em sua pesquisa de estabilidade preliminar com extrato glicólico de alecrim, aveia e hamamélis.

Tabela 2 - Dados de análises organolépticas do gel de Natrosol® com extrato de *Hamamélis virginiana*.

Amostra	Ciclo 1			Ciclo 2			Ciclo 3			Ciclo 4			Ciclo 5			Ciclo 6		
	C	O	A	C	O	A	C	O	A	C	O	A	C	O	A	C	O	A
Controle	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
F1	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
F2	N	N	N	N	N	N	N	N	N	LM	N	N	LM	N	N	LM	N	N
F3	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
F4	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
F5	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N

Legenda: C: coloração; O: odor; A: Aspecto; N: normal, sem alteração; LM: levemente modificado. Classificação estabelecida em concordância com o Guia de estabilidade de cosméticos da Anvisa (Anvisa, 2004). Fonte: Autoras (2023).

Na Tabela 2, que demonstra os dados observados dos fatores organolépticos, em que apesar de em determinados ciclos de estresse térmico, em que as amostras foram submetidas, apresentarem certas modificações de coloração. Dessa maneira, indicando que a embalagem empregada, em grande maioria, apresentou potencial de acondicionamento adequado, preservando as características organolépticas das amostras (Brasil, 2004; Brasil, 2008).

3.2.2 Determinação do pH

Quanto ao pH, houve variáveis entre valores 5 a 5,5, estes resultados são considerados seguro para o âmbito do uso cutâneo e corporal, não oferecendo malefícios, estando em conformidade com a estabilidade, assim sendo, divergindo um pouco, de forma mais acentuada, dos resultados de Cavalcante *et al.* (2022), que obteve amostra com pH entre 4,5 a 5, em sua pesquisa de otimização da estabilidade de um gel fitoterápico. Assim sendo, em concordância com a Farmacopeia Brasileira, as oscilações de pH podem ser um indicativo de que alguns fatores possam estar afetando a estabilidade da formulação, como impurezas, decomposição e/ou armazenamento inadequado.

Sendo assim, realizar o teste de pH é relevante e necessário para assegurar a estabilidade e eficácia de uma formulação. O pH do gel se manteve aceitável de acordo com a faixa indicada, sendo um fator importante para os testes da formulação analisada, pois pH baixo pode causar irritação, sensibilidade e alergia, entre outros fatores (Souza, 2020; Carneiro *et al.*, 2023; Cavalcante *et al.*, 2022).

3.2.3 Determinação da densidade

Na Tabela 3, é possível verificar os valores quantitativos em relação a densidade das formulações desenvolvidas, em função da média, desvio padrão e coeficiente de variação. Ao analisar os resultados obtidos sobre as densidades das formulações, notou-se que, seus valores oscilaram entre 1,1 a 1,2 g/mL, como demonstrado na Tabela 3, com coeficiente de

variação de 0,61 a 5,77%, em que, valores acima de 5% demonstram instabilidade na formulação, conferindo discrepâncias entre os analitos estudados, observado na F3.

Tabela 3 - Valores da média, desvio padrão e coeficiente de variação de densidade das amostras.

	F1	F2	F3	F4	F5
<i>Média</i>	1,21	1,22	1,19	1,20	1,21
<i>Desvio Padrão</i>	0,02	0,01	0,06	0,03	0,01
<i>Coeficiente de Variação (%)</i>	1,80	0,61	5,77	1,85	1,01

Fonte: Autoras (2023).

Compreendendo, por tanto, que o aumento de densidade pode ocorrer devido a incorporação de ar ou a perda de ingredientes voláteis, ou seja, possibilita avaliar a pureza das amostras, sendo um parâmetro de controle de qualidade. Sendo assim, havendo um deferimento, com os resultados de Cavalcante et al. (2022), que em sua pesquisa de análise físico-química de um gel fitoterápico, observou o valor de 1,2 g/mL na sua densidade nas amostras, em concordância e proximidade dos valores analisados do gel de Hamamélis (Silva, 2019; Melo et al., 2018).

3.3 Análise estatística

Na Tabela 4 e 5, foram analisados parâmetros analíticos de análises estatísticas de densidade e pH, respectivamente. A análise estatística da densidade relativa das amostras avaliou a variância entre os analitos, durante os estresses térmicos, com valor de p de 0,63315 para densidade (Tabela 4) e 0,51473 para o pH (Tabela 5). Esse é um indicativo que não houve variância significativa ao decorrer da submissão de gelo-degelo, em que este parâmetro de densidade e do pH demonstra concordância com o guia de estabilidade da ANVISA (Brasil, 2004; Brasil, 2008).

Tabela 4 - Análise de variância (ANOVA) dos resultados da densidade.

Origem de variação	D.F.	SS	MS	F	Valor-p
<i>Entre grupos</i>	4	0,00346	0,00086	0,64729	0,63315
<i>Dentro de grupos</i>	30	0,04006	0,00134		
<i>Total</i>	34	0,04351			

Legenda: D.F: graus de liberdade; SS: soma dos quadrados; MS: quadrados médios; F: variância; Valor-p: valor de hipótese. Fonte: Autoras (2023).

Tabela 5 - Análise de variância (ANOVA) dos resultados do pH.

Origem de variação	D.F.	SS	MS	F	Valor-p
<i>Entre grupos</i>	4	0,21429	0,05357	0,83333	0,51473
<i>Dentro de grupos</i>	30	1,92857	0,06429		
<i>Total</i>	34	2,14286			

Legenda: D.F: graus de liberdade; SS: soma dos quadrados; MS: quadrados médios; F: variância; Valor-p: valor de hipótese. Fonte: Autoras (2023).

4. Considerações Finais

As formulações propostas (F1, F3, F4 e F5) mantiveram a estabilidade durante o ciclo gelo-degelo, não havendo necessidade de troca de embalagem ou temperatura, ou seja, estas podem permanecer com embalagem de plástico transparente tampa flip top, e sendo armazenadas em temperatura ambiente, já que os resultados encontrados estão conforme o preconizado pelas especificações do Guia de Estabilidade de Cosméticos da ANVISA, exceto a F2. Portanto, sugere-se que as formulações

F1, F3, F4 e F5 se encontram aptas a para serem submetidas à estudos futuros, tais como os testes de estabilidade acelerada e teste de prateleira.

Agradecimentos

Todos os autores agradecem a Universidade da Amazônia pela bolsa de PIBIC para incentivo docente, referente ao edital 011/2022.

Referências

- Alves, P. H. P., Ugoline, B. C. de A., Perasoli, F. B., & Silva, L. S. B. (2021). Avaliação da estabilidade preliminar de géis contendo extração glicólicos de Barbatimão e Hamamélis. *Fasar*, 10.37423/201203478
- Brasil. (2004). Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos, Brasil: Editora Anvisa.
- Brasil. (2008). Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos, Brasil: Editora Anvisa.
- Carneiro, E. de C., Souza Neto, A. B. de, Sousa, E. M. L., Santos Júnior, J. R. dos, Pereira, H. da S., Feitoza, Y. P., & Vêras, L. M. C. (2023). Desenvolvimento de uma formulação semissólida à base de episopiloturina e avaliação da sua estabilidade. *Research, Society and Development*, 12(3), e20612340551. <https://doi.org/10.33448/rsd-v12i3.40551>
- Cavalcante, H. de O. E., Oliveira, L. C. de, Costa, J. de A., Nobre, R. dos S. M., Silva, C. J. S. da, & Alves, T. V. G. (2022). Otimização da estabilidade de um gel fitoterápico usando box-behnken design e metodologia de superfície de resposta. *Research, Society and Development*, 11(2), e20811225695. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i2.25695>
- Chaves, M. F. S., Santos, A. C. D. dos, Coêlho, M. L., Rocha, B. de O., Rocha, B. de O., Duailibe, C. & Araújo, A. M. (2019, maio). Desenvolvimento e avaliação preliminar da estabilidade de gel dermatológico obtido a partir do extrato glicólico de hamamélis (*Hamamelis virginiana* L.). In: Anais da Mostra de Pesquisa em Ciência e Tecnologia, Fortaleza, Brasil.
- Cordeiro, E. D., Melo, M. B., & Fernandes, S. C. (2018). Um Estudo sobre a Utilização da ANOVA de uma Via na Produção Científica na Area de Psicologia. *Revista Meta: Avaliação*, 10(28), 139-153. <http://dx.doi.org/10.22347/2175-2753v10i28.1455>
- Costa, R. S. da, Costa, R. M. R., & Silva Júnior, J. O. C. (2021). Comportamento reológico e atividade antimicrobiana de uma formulação tópica contendo extrato de *Heliotropium indicum* L. *Research, Society and Development*, 10(5), e32310515068. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i5.15068>
- Gomes, F. P., & Boldo, E. M. (2020). Estudo de ensaios de permeação e liberação, in vitro, de formas farmacêuticas semissólidas tópicas para padronização dos requisitos de qualidade em uma indústria farmacêutica. *Research, Society and Development*, 9(11), e59491110210. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i11.10210>
- Leite, L. T., Viana, B. B., Macêdo, L. O., Lima, R. B. W. e, Andrade, A. K. M. de, Meireles, S. S., Montenegro, R. V., Dantas, R. V. F., & Duarte, R. M. (2021). Efeito do clareamento caseiro contendo diferentes espessantes sobre a cor do esmalte dentário bovino. *Research, Society and Development*, 10(11), e348101119559. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i11.19559>
- Lima, D.C. As varizes na saúde do trabalhador: sintomas, tratamento e prevenção (2019). *Revista Brasileira de Medicina do Trabalho*, 17(4):589-593. 10.5327/Z1679443520190460.
- Martins, M. S., Jesus, J. R. de, Gomes, A. R., Aguiar Neto Filho, M., & Dantas, L. A. (2023). Desenvolvimento de microencapsulados contendo extrato de *Hamamelis virginiana* L. como agente potencial em formulações dermocosméticas. *Research, Society and Development*, 12(2), e27012240116. <https://doi.org/10.33448/rsd-v12i2.40116>
- Melo, C. A. S. M., Domingues, R. J. e S., & Lima, A. B. de (2018). Elaboração de géis e análise de estabilidade de medicamentos. Belém: EDUEPA.
- Monteiro, F. R. B., Tavares, R. C. de M., Tavares, R. C. de M., Vasconcelos, T. C. L. de, & Vasconcelos, T. C. L. de (2020). Desenvolvimento de forma semissólida contendo blenda de polímeros com cafeína e extrato de semente de uva aplicando planejamento fatorial. *Brazilian Journal of Development*, 6(7), 47777-47790. <https://doi.org/10.34117/bjdv6n7-426>
- Rechia, L. M. (2010). Desenvolvimento e avaliação da estabilidade de gel a base de extrato de *Melissa officinalis* L. (Dissertação de Mestrado). Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brasil.
- Santos, A. C. D. dos, Araújo, A. M., Rocha, B. de O., Rocha, B. de O., Chaves, M. F. S., & Coelho, A. G. (2019). Estudo da estabilidade de formulações de uso tópico contendo vitamina C manipulada em farmácias da cidade de Teresina-Pi. *Brazilian Journal of Health Review*, 2(2), 756-767. <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/1214>
- Silva, F.V.F., Santos, M. C., Neiva, L. D. B., Oliveira, M. A. C., Leal, B. S., Moreira, F. A. S., & Sousa, J. P. S., (2019). Desenvolvimento e controle de qualidade de um gel-creme antiacneico a base do óleo da *Copaifera officinalis* L. (copaíba). *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. 30 (974), 1-10. 10.25248/reas.e974. <https://doi.org/10.25248/reas.e974.2019>
- Silva, N. A da. (2022). Estabilidade preliminar em uma formulação cosmética com proposta antiacne contendo extratos glicólicos de alecrim, aveia e hamamélis. *Revista da Iniciação Científica - RIC FAMMA*, 1(6).

Silva, R. E. M. N. e, Souza, J. S. P. de, Trindade, J. S. O., Araújo, K. A. de, Silva, J. C. da, Trindade Neto, C. G. da, & Ramalho, H. M. M. (2022). Formulação farmacêutica a base de quitosana e extrato de *Schinus terebinthifolius* Raddi: desenvolvimento e estudo tecnológico. *Research, Society and Development*, 11(8), e50311825006. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i8.25006>

Souza, R. P., Holanda, J. N. P. de, Sousa, L. R. B. de, Oliveira, D. de, Souza, D. C. P., & Sousa, R. W. R. de. (2020). Desenvolvimento farmacotécnico e controle de qualidade de um gel crioterápico à base de extrato de gengibre, mentol e cafeína. *Research, Society and Development*, 9(6), e110963513. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i6.3513>

Teixeira, C. S., & Duarte, A. P. C. (2019). *Hamamelis virginiana*: composição fitoquímica, usos na medicina tradicional, propriedades biológicas e toxicologia (Dissertação de Mestrado). Universidade da Beira Interior, Corvilhã, Portugal. <http://hdl.handle.net/10400.6/8612>

Yasuda, F. S., Gonçalves, C. P., & Marcucci, M. C. (2018). Características macroscópicas e microscópicas de *Hamamelis virginiana*, comercializada como chá em farmácias e drogarias de Mogi das Cruzes. *Revista Fitos*, 12(3), 205–217. <https://doi.org/10.17648/2446-4775.2018.628>