



## **AVALIAÇÃO DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE COMPRIMIDOS INDUSTRIALIZADOS DE HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg ADQUIRIDOS EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS**

*Jamili Inocência Canha Taborda<sup>1</sup>  
Cleverson Antonio Ferreira Martins<sup>2</sup>*

### **Resumo**

Os testes de dissolução são ferramentas essenciais na avaliação da equivalência farmacêutica e bioequivalência, garantindo segurança e eficácia no uso de medicamentos genéricos. Este estudo teve como objetivo traçar e comparar os perfis de dissolução dos comprimidos de Hidroclorotiazida 25 mg, a partir do seu padrão e formulações genéricas. A metodologia seguiu os parâmetros da 6ª edição da Farmacopeia Brasileira e da RDC nº 31/2010 da ANVISA. Os resultados obtidos para as formulações genéricas de Hidroclorotiazida 25 mg demonstraram que os genéricos H1 a H4 atingiram o mínimo de 60% de dissolução em até 30 minutos, conforme exigência regulatória. A amostra H2 demonstrou desempenho superior, com dissolução de aproximadamente 82% já nos primeiros 30 segundos de teste e com ED% de 102,63%, refletindo formulação com excipientes que favoreceram uma rápida dissolução. Conclui-se, portanto, que as amostras genéricas do fármaco atenderam aos critérios de qualidade exigidos pela legislação, apresentando perfis de dissolução compatíveis com seu padrão. Diferenças observadas foram atribuídas à composição excipiente de cada formulação, ressaltando a importância da avaliação criteriosa durante o desenvolvimento farmacotécnico.

Palavras-chave: Hidroclorotiazida. Perfil de dissolução. Excipientes.

### **Abstract**

Dissolution testing is an essential tool for evaluating pharmaceutical equivalence and bioequivalence, ensuring the safety and efficacy of generic medicines. This study aimed to establish and compare the dissolution profiles of 25 mg Hydrochlorothiazide tablets, including the reference and generic formulations. The methodology followed the parameters of the 6th edition of the Brazilian Pharmacopoeia and ANVISA Resolution RDC No. 31/2010. The generic formulations (H1 – H4) met the regulatory requirement of reaching at least 60 % dissolution within 30 minutes. Sample H2 showed superior performance, achieving approximately 82 % dissolution within the first 30 seconds and an ED % of 102.63 %, indicating excipients that favored rapid disintegration. Therefore, all generic samples met the quality criteria established by Brazilian legislation, presenting dissolution profiles consistent with the reference standard. The observed differences were attributed to the type and proportion of excipients used in each formulation, highlighting the importance of careful evaluation during pharmaceutical development.

Keywords: Hydrochlorothiazide. Dissolution profile. Excipients.

### **1 Introdução**

Os testes de dissolução são ferramentas fundamentais na indústria farmacêutica, pois avaliam a liberação do fármaco e sua biodisponibilidade, parâmetros essenciais para garantir a

1 Acadêmica do curso de Farmácia da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR). Endereço para correspondência: jamili.canha@utp.edu.br

2 Orientador, Universidade Tuiuti do Paraná. Endereço para correspondência: jamili.canha@utp.edu.br; cleverson.martins@utp.edu.br



intercambialidade entre medicamentos de referência e seus genéricos. A equivalência farmacêutica é confirmada quando duas formulações apresentam a mesma substância ativa, concentração e forma farmacêutica, segundo metodologias padronizadas em Farmacopeias, como a Brasileira. Para o registro de genéricos, é exigida a comprovação tanto da equivalência quanto da bioequivalência, sendo esta relacionada à capacidade do princípio ativo de se dissolver e ser absorvido pelo organismo, avaliada por meio dos perfis de dissolução (Ismael, et. al., 2018).

Nas formas sólidas orais, a dissolução é influenciada por fatores como características físico-químicas do fármaco, processo de fabricação e tipo de excipientes. Assim, o perfil de dissolução é usado para comparar o desempenho entre formulações, podendo substituir estudos *in vivo* em determinadas situações. Essa comparação utiliza o fator de semelhança ( $f_2$ ), que mede o grau de similaridade entre dois perfis; valores entre 50 e 100 indicam perfis semelhantes, conforme a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). (Simch, 2013; De Brum, 2012).

O conhecimento das propriedades físico-químicas é essencial para o desenvolvimento de formulações eficazes e seguras. Nesta pesquisa, foram analisadas amostras de comprimidos genéricos de Hidroclorotiazida 25 mg, comparando-as ao medicamento de referência. A Hidroclorotiazida, um diurético tiazídico, atua no controle da pressão arterial e no tratamento de edemas associados a diversas condições clínicas (Assis, 2013).

Fisicamente, é um pó branco-amarelado, com peso molecular de 297,74 g/mol, ponto de fusão de 273–275 °C,  $pK_a = 7,9$  e  $\text{Log } P = -0,07$ , sendo insolúvel em água e solúvel em solventes orgânicos. Atua no túbulo distal dos néfrons, inibindo a reabsorção de sódio e cloro, promovendo diurese e reduzindo a pressão arterial. Farmacocineticamente, é administrada por via oral, com absorção no duodeno e jejuno, biodisponibilidade de 65–70%, pico plasmático entre 2–4 h e meia-vida de 6–15 h. É eliminada predominantemente pelos rins, atravessa a placenta e é excretada no leite materno, sem metabolização hepática (Rosa, 2005).

Este trabalho tem como objetivo avaliar e comparar o perfil de dissolução de comprimidos genéricos de Hidroclorotiazida 25 mg em relação ao padrão, visando verificar equivalência farmacêutica e o desempenho *in vitro* das formulações. Por meio dessa análise, busca-se contribuir para a garantia da qualidade, segurança e eficácia terapêutica dos medicamentos genéricos, assegurando sua intercambialidade no tratamento da hipertensão arterial e de edemas.

## 1 Material e métodos

### 1.1 Materiais

Para a realização dos ensaios de dissolução, foram empregados os seguintes materiais: água destilada (Biotec, lote 61671), ácido clorídrico 0,1 M (Êxodo Científica, lote 2310306001), dissolutor Nova Ética modelo 299AT, espectrofotômetro Kasvi modelo K37 UV-Vis, pipeta graduada Vidrolabor de 25 mL, hidroclorotiazida padrão Sigma-Aldrich com pureza de 99,9% (lote PHR1032-



1G) e amostras genéricas de comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg, adquiridos em farmácias comerciais de dispensação em Curitiba Pr, identificadas como H1, H2, H3 e H4.

Além dos ensaios quantitativos, realizou-se uma análise qualitativa com base nas informações disponíveis nas bulas dos medicamentos genéricos de hidroclorotiazida 25 mg comercializados no Brasil, com o intuito de comparar a composição excipiente entre as diferentes formulações e identificar possíveis fatores que influenciam o perfil de dissolução do fármaco.

## 1.2 Métodos

O presente estudo foi conduzido de acordo com os parâmetros estabelecidos pela 6ª edição da Farmacopeia Brasileira e pela Resolução RDC nº 31/2010 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Todas as análises foram realizadas em triplicata, aplicando-se o método independente simples, o que possibilitou a execução de uma análise estatística descritiva sob a curva de dissolução.

Os ensaios de dissolução foram realizados empregando 900 mL de ácido clorídrico 0,1 M como meio de dissolução em cada cuba, sob agitação constante de 100 rpm, utilizando pás e temperatura controlada de 36 °C durante 30 minutos. Inicialmente, foi conduzido um teste preliminar de tempo com o propósito de determinar os intervalos mais adequados para a coleta das amostras, sendo definidos os tempos de 0, 30 segundos, 1, 2, 3, 5, 7,5, 10 e 30 minutos.

As amostras de 25 mL foram coletadas em balões volumétricos de 50 mL, sendo posteriormente submetidas à diluição para adequação da concentração. Considerando que o padrão utilizado apresentava concentração de 0,01 mg e os comprimidos analisados continham 25 mg do princípio ativo, foi necessária a complementação de volume com 25 mL adicionais de ácido clorídrico 0,1 M em cada amostra.

Após a diluição, as amostras foram filtradas e submetidas à leitura de absorbância em 272 nm, tendo o ácido clorídrico 0,1 M como solução de referência (branco). Para o preparo da curva analítica, pesou-se 0,01 g do padrão de hidroclorotiazida, dissolvido em 1000 mL de hidróxido de sódio 0,1 M, e utilizou-se a mesma solução de referência para o ajuste do zero. A curva de calibração obtida foi utilizada para o cálculo da concentração de hidroclorotiazida dissolvida, a partir da equação da reta.

## 2 Resultados e discussão

As amostras foram analisadas por espectrofotometria, empregando-se a curva analítica padrão correspondente à concentração de 0,01 mg/mL, que apresentou absorbância de 0,559. Com base nessa relação, os valores de absorbância obtidos foram convertidos em concentrações e expressos em percentual de dissolução em relação à dose teórica de 25 mg, permitindo o cálculo da concentração do fármaco presente em cada amostra. Os resultados demonstraram variações entre

as diferentes formulações avaliadas, principalmente quanto à velocidade e à extensão de liberação do princípio ativo. Esses achados reforçam a importância do ensaio de dissolução como ferramenta fundamental para assegurar a intercambialidade terapêutica entre medicamentos de referência e seus genéricos.

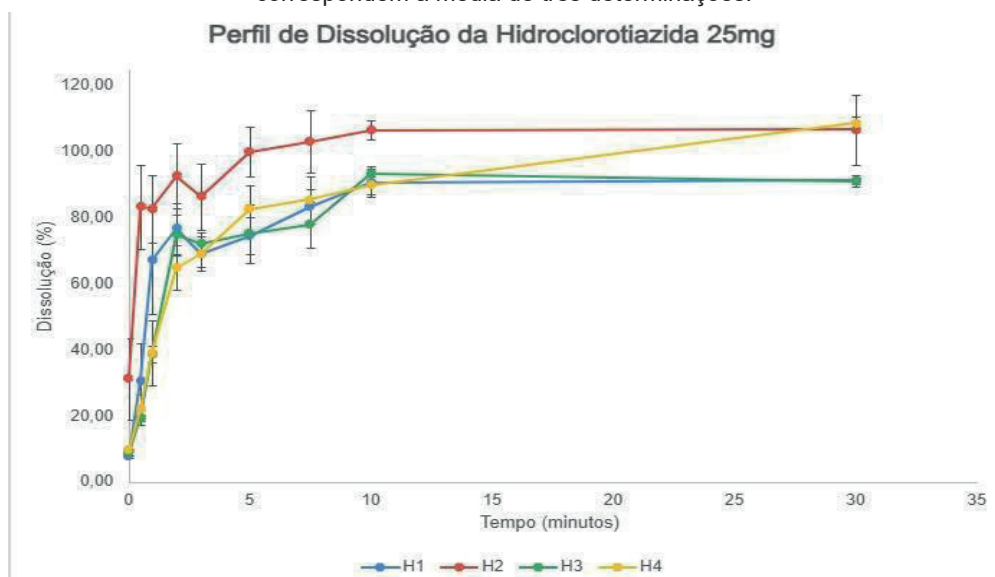
O estudo contemplou quatro formulações genéricas de hidroclorotiazida 25 mg, identificadas como H1, H2, H3 e H4. A Tabela Y apresenta os valores médios obtidos para o perfil de dissolução dessas formulações, cujos resultados também estão representados de forma gráfica no Gráfico Y, permitindo uma visualização comparativa do desempenho de liberação do fármaco entre as diferentes amostras analisadas.

Tabela 01: Resultados médios obtidos no estudo do perfil de dissolução dos genéricos h1, h2, h3 e h4 contendo hidroclorotiazida 25mg.

Estudo comparativo dos perfis de dissolução								
Tempo (min)	H1		H2		H3		H4	
	%D	DPR (%)	%D	DPR (%)	%D	DPR (%)	%D	DPR (%)
0	7,69	0,49	31,21	12,37	8,89	0,68	9,53	0,46
30	30,60	11,54	83,11	12,66	19,45	1,07	21,87	4,71
1	67,11	16,19	82,64	10,31	38,68	2,37	39,09	9,85
2	76,70	7,60	92,53	9,85	74,78	6,08	64,78	6,78
3	69,08	5,07	86,29	10,10	72,17	3,27	68,88	3,87
5	74,39	5,54	99,90	7,65	75,16	8,8	82,37	7,48
7,5	83,36	5,30	102,93	9,36	77,82	7,00	85,37	7,04
10	90,41	4,22	106,49	2,73	93,1	2,4	89,65	2,65
30	91,10	0,96	106,56	10,48	91,06	1,67	108,49	2,07

Fonte: Elaborado pela autora.

Gráfico 01: Perfis de dissolução comparativa dos medicamentos genéricos contendo hidroclorotiazida 25mg. Os valores correspondem à média de três determinações.



Fonte: Elaborado pela autora, 2025.



Observou-se que todas as formulações genéricas de hidroclorotiazida atenderam ao limite exigido para o teste de dissolução, atingindo no mínimo 60% (Q) do teor declarado do fármaco em até 30 minutos, conforme estabelecido pelos compêndios oficiais (Anvisa, 2019). A formulação H1 apresentou rápida dissolução, atingindo 67% logo no primeiro minuto, ultrapassando o limite mínimo exigido. Entretanto, observou-se um declínio nos valores aos três minutos, o que pode indicar uma inconsistência no perfil de dissolução e, conseqüentemente, uma possível variação na qualidade em relação às demais formulações analisadas. A amostra H2 demonstrou o melhor desempenho entre todas, iniciando o processo de dissolução nos primeiros 30 segundos e alcançando aproximadamente 82% do teor declarado, valor consideravelmente superior ao limite mínimo exigido. Esse resultado sugere que os excipientes empregados na formulação, como lactose monoidratada, celulose microcristalina, amido, dióxido de silício, estearato de magnésio, talco, laurilsulfato de sódio croscarmelose sódica, amidoglicolato de sódio, amido pré-gelatinizado, favoreceram uma desintegração mais rápida, promovendo uma liberação mais eficiente do princípio ativo.

A amostra H3 apresentou um início de desintegração mais tardio em comparação às formulações H1 e H2, iniciando o processo somente aos dois minutos, com percentual de dissolução de 64,78%. Já a amostra H4 também demonstrou um perfil inicial mais lento, atingindo 72,17% de dissolução aos dois minutos, valor ligeiramente superior ao obtido para a amostra H3. Embora ambas as amostras tenham atendido aos critérios farmacopeicos, o desempenho inferior pode estar relacionado à presença de excipientes com baixa solubilidade ou propriedades ligantes excessivas, que interferem na liberação adequada do princípio ativo.

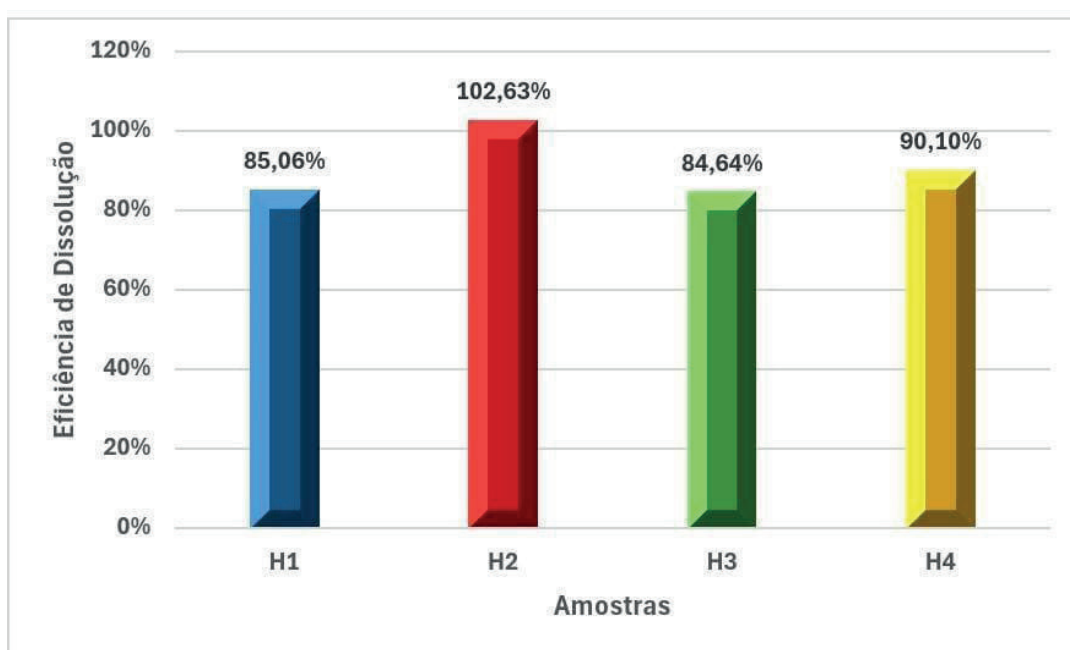
Os resultados referentes à eficiência de dissolução (ED%) revelaram variações significativas entre as formulações analisadas. A amostra H2 foi a única que apresentou valor superior a 100%, resultado que pode estar associado a uma superdosagem do fármaco, a diferenças entre lotes ou a interferências espectrofotométricas. As demais formulações, embora com valores inferiores, mantiveram-se dentro dos parâmetros aceitáveis para comprimidos de liberação imediata. Observou-se que a amostra H2 apresentou maior exposição da substância ativa ao longo do tempo, evidenciando melhor desempenho no processo de dissolução, enquanto a amostra H3 apresentou os menores índices entre as avaliadas, possivelmente em função da composição e da proporção dos excipientes utilizados. A Figura 01 (próxima página) apresenta a representação gráfica dos resultados obtidos no estudo da eficiência de dissolução (ED%) dos comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg.

A análise da influência dos excipientes no perfil de dissolução das formulações genéricas de hidroclorotiazida 25 mg evidencia diferenças significativas no comportamento de liberação do fármaco em função da natureza e proporção dos componentes utilizados. A formulação H1 é composta predominantemente por excipientes hidrofílicos, como lactose monoidratada, celulose microcristalina, amido e dióxido de silício, além do estearato de magnésio como lubrificante. A lactose, por ser solúvel em água, contribui para a melhoria da molhabilidade do comprimido, enquanto o amido



e a celulose favorecem a desintegração da matriz sólida. A combinação desses excipientes promove uma estrutura coesa e com boa capacidade de desintegração. Embora o estearato de magnésio, agente hidrofóbico, possa reduzir a penetração de fluidos, a predominância de substâncias solúveis e expansivas permitiu um desempenho satisfatório no perfil de dissolução (Alburyhi et al., 2024).

Figura 01: Representação gráfica dos resultados obtidos no estudo da eficiência de dissolução (ed%) dos comprimidos de hidroclorotiazida 25mg.



Fonte: Elaborado pela autora, 2025.

A formulação H2 apresenta excipientes hidrofílicos estrategicamente selecionados, como lactose monoidratada, celulose microcristalina, amido, dióxido de silício, lauril sulfato de sódio, croscarmelose sódica e amido glicolato de sódio. O lauril sulfato de sódio, um surfactante aniônico, reduz a tensão superficial, aumentando a molhabilidade do comprimido e favorecendo a solubilização de fármacos pouco solúveis em água, como a hidroclorotiazida. Os superdesintegrantes croscarmelose sódica e amido glicolato de sódio aceleram a desintegração da matriz por meio de inchaço e absorção de água, promovendo a rápida liberação do princípio ativo (Roquette, 2024).

A formulação H3 se destaca pela presença dos superdesintegrantes croscarmelose sódica e amido glicolato de sódio, ambos de natureza hidrofílica, que favorecem a absorção de água e o inchaço da matriz, resultando em uma desintegração eficiente do comprimido (Leão et al., 2018). O amido pré-gelatinizado, também presente, contribui para a compactação adequada e auxilia no processo de desintegração. Além disso, a formulação contém dióxido de silício, talco e estearato de magnésio, excipientes hidrofóbicos utilizados como lubrificantes. Apesar da presença desses agentes, o equilíbrio entre os componentes garantiu uma liberação satisfatória do fármaco (Roquette, 2024).

A formulação H4 contém amido de milho e amido de milho pré-gelatinizado, ambos excipientes hidrofílicos com função de diluentes e desintegrantes. O amido pré-gelatinizado contribui para a compressibilidade e favorece a desagregação da matriz, enquanto o amido nativo apresenta menor eficiência em comparação aos superdesintegrantes modernos. A presença de estearato de magnésio, um lubrificante hidrofóbico, pode ter reduzido a penetração de água, retardando o tempo de desintegração. A ausência de excipientes como croscarmelose sódica e lauril sulfato de sódio indica uma formulação mais simples, que, embora possa proporcionar maior estabilidade, tende a apresentar desempenho inferior na liberação rápida do princípio ativo (Martinez et al., 2020).

Tabela 02 - Comparação entre os excipientes presentes na composição das amostras de hidroclorotiazida

<b>HIDROCLOROTIAZIDA</b>	<b>Comprimidos</b>			
<b>Excipientes</b>	<b>H1</b>	<b>H2</b>	<b>H3</b>	<b>H4</b>
Lactose monoidratada	X	X	X	X
Celulose microcristalina	X	X	X	-
Amido	X	X	X	X
Dióxido de silício	X	X	-	-
Esterato de magnésio	X	X	X	X
Talco	X	-	-	-
Laurilsulfato de sódio	-	X	-	-
Croscarmelose sódica	-	X	-	-
Amidoglicolato de sódio	-	X	-	-
Amido pré-gelatinizado	-	-	X	-
Amido de milho	-	-	-	X
Amido de milho pré-gelatinizado	-	-	-	X

Fonte: Elaborado pela autora

A partir dos parâmetros obtidos, torna-se essencial avaliar se os medicamentos genéricos analisados demonstram equivalência farmacêutica e potencial bioequivalência em relação ao medicamento de referência. De acordo com as conformidades dos perfis de dissolução constitui uma das principais exigências para a comprovação da intercambialidade entre medicamentos. Nesse contexto, as formulações genéricas avaliadas apresentaram liberação mínima de 60% do fármaco em até 30 minutos, eficiência de dissolução (ED%) superior a 80% e baixa variabilidade entre as réplicas analisadas. Esses resultados indicam um elevado potencial de intercambialidade, o qual deve ser confirmado por meio de estudos complementares que assegurem a equivalência terapêutica e a eficácia clínica das formulações.

## Conclusão

Os resultados obtidos neste estudo demonstraram que todas as formulações genéricas de hidroclorotiazida 25 mg avaliadas apresentaram perfis de dissolução satisfatórios, atendendo aos



critérios estabelecidos pela 6ª edição da Farmacopeia Brasileira e pela Resolução RDC nº 31/2010 da ANVISA. Tais achados reforçam a qualidade e a confiabilidade dos medicamentos genéricos disponíveis no mercado, garantindo a intercambialidade com o medicamento de referência e, conseqüentemente, a segurança terapêutica para o paciente.

A amostra H2 apresentou desempenho superior em relação às demais, com maior eficiência de dissolução (ED%), o que pode estar relacionado à presença de excipientes hidrofílicos e superdesintegrantes que favoreceram a rápida desintegração e solubilização do princípio ativo. Por outro lado, pequenas variações observadas entre as demais formulações evidenciam a influência direta dos excipientes sobre a biodisponibilidade do fármaco, destacando a importância do controle rigoroso na escolha e proporção desses componentes durante o desenvolvimento farmacotécnico.

Esses resultados ressaltam a relevância dos ensaios de dissolução como ferramenta essencial no controle de qualidade e na avaliação da equivalência farmacêutica e bioequivalência entre medicamentos. O estudo do perfil de dissolução possibilita identificar eventuais inconsistências nas formulações e contribui para assegurar que o medicamento exerça o efeito terapêutico esperado, com segurança e eficácia.

Sob essa perspectiva, o papel do farmacêutico torna-se indispensável em todas as etapas que envolvem o ciclo do medicamento desde o desenvolvimento, controle de qualidade e análises laboratoriais até a dispensação e o acompanhamento farmacoterapêutico do paciente. Cabe ao profissional garantir que os medicamentos comercializados atendam às exigências técnicas e regulatórias, interpretando resultados de ensaios físico-químicos e biofarmacêuticos, orientando práticas de boas manufaturas e promovendo o uso racional de medicamentos. Além disso, o farmacêutico é agente fundamental na vigilância pós-comercialização, contribuindo para a manutenção da qualidade, eficácia e segurança dos produtos disponíveis no mercado.

Dessa forma, conclui-se que o estudo do perfil de dissolução da hidroclorotiazida 25 mg não apenas comprova a conformidade dos medicamentos analisados, mas também evidencia a importância da atuação farmacêutica no monitoramento e na garantia da qualidade de medicamentos genéricos. Sugere-se, ainda, a realização de estudos complementares envolvendo ensaios de estabilidade, testes de bioequivalência *in vivo* e análises de variabilidade interlote, a fim de aprofundar o conhecimento sobre os fatores que influenciam a performance do fármaco e contribuir para o aprimoramento contínuo da assistência farmacêutica no país.

## Referências

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Farmacopeia Brasileira. 6. ed. Brasília: Anvisa, 2019. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br>. Acesso em: 5 jun. 2025.

ALBURYHI, M. M. et al. Compatibility Studies With Pharmaceutical Excipients Of Amlodipine For The Development Of Novel Delivery Systems. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, v. 13, n. 11, p. 95–136, 2024. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/388525898\\_COMPATIBILITY\\_](https://www.researchgate.net/publication/388525898_COMPATIBILITY_)



STUDIES WITH PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS OF AMLODIPINE FOR THE DEVELOPMENT OF NOVEL DELIVERY SYSTEMS. Acesso em: 7 jul. 2025.

ASSIS, R. Avaliação Da Qualidade De Comprimidos De Hidroclorotiazida 25 Mg Disponíveis No Município De Cuité-Pb. 2013. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2013. Disponível em: <http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/jspui/handle/riufcg/10058>. Acesso em: 21 fev. 2025.

DE BRUM, T. F. et al. Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos genéricos contendo paracetamol. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, v. 33, n. 3, 2012. Disponível em: <https://rcfba.fcfar.unesp.br/index.php/ojs/article/view/273>. Acesso em: 19 fev. 2025.

ISMAEL, L. L. M. et al. Equivalência Farmacêutica E Bioequivalência De Medicamentos: Revisando Conceitos E Qualidade. Revista Saúde & Diversidade, v. 2, n. 1, p. 25–29, 2018. DOI: 10.18227/hd.v2i1.7502. Disponível em: <https://revista.ufrr.br/hd/article/view/7502>. Acesso em: 19 fev. 2025.

MARTINEZ, R. M. et al. Controle De Qualidade E Perfil De Dissolução Comparativo De Comprimidos Contendo Hidroclorotiazida. Revista Terra & Cultura: Cadernos de Ensino e Pesquisa, v. 36, n. 71, p. 25-39, 2020. Disponível em: <http://periodicos.unifil.br/index.php/Revistatestes/article/view/961>. Acesso em: 5 jul. 2025.

ROQUETTE. Understanding the Superdisintegrant Performance of Croscarmellose Sodium from Different Suppliers – A case study with different tablet matrices. Innovation Hub Pharma Virtual Lab, 1 jun. 2024. Disponível em: <https://www.roquette.com/innovation-hub/pharma/technical-illustration/understanding-the-superdisintegrant-performance-of-croscarmellose-sodium-from-different-suppliers>. Acesso em: 5 jul. 2025.

ROSA, T. Dissolução Intrínseca De Hidroclorotiazida De Diferentes Granulometrias E Sua Relação Com A Dissolução Do Ativo Em Comprimidos. 2005. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2005. Disponível em: <http://objdig.ufrj.br/59/teses/648179.pdf>. Acesso em: 21 fev. 2025.

SIMCH, F. H. Testes Aplicados Em Estudos De Equivalência Farmacêutica. 2013. Relatório de Estágio (Tecnologia em Biotecnologia) – Universidade Federal do Paraná, Palotina, 2013. Disponível em: <https://acervodigital.ufpr.br/xmlui/bitstream/handle/1884/35144/RelatorioEstagioFinal.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 20 fev. 2025.