

Desenvolvimento de pirulito de própolis sem açúcar para o tratamento de inflamação na orofaringe

Developement of a sugar-free propolis lollipop for the treatment of inflammation in the oropharynx

Elisangela Gomes de Sousa¹, Deny Alves Macedo Nogueira², Vinícius Gonçalves Lopes³, Juliane Farinelli Panontin⁴,

RESUMO

O presente trabalho teve por objetivo desenvolver um pirulito de própolis sem açúcar para auxiliar no tratamento de inflamações de garganta. A própolis é bastante conhecida por suas propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias, o que a torna uma alternativa natural e eficaz, porém o sabor característico, amargo, dificulta a adesão ao tratamento, principalmente em crianças. Desta forma o pirulito de própolis surge como alternativa inovadora para o tratamento de inflamações de garganta. Foram realizados 8 (oito) testes com diferentes formulações, utilizando como matéria-prima o isomalte, xilitol e extrato seco ou tintura de própolis, além de flavorizantes e mascaradores de sabor. O controle de qualidade foi realizado apenas para a formulação final e avaliou características como aparência, pH, odor, sabor, peso médio e dimensões. A formulação que apresentou melhor característica organoléptica foi a PT8. A escolha do extrato seco de própolis foi primordial para a redução do amargor do pirulito. Em relação ao controle de qualidade, a formulação apresentou resultados dentro dos limites aceitáveis. Portanto o pirulito de própolis sem açúcar torna-se uma alternativa viável, eficiente e sensorialmente agradável no tratamento de inflamações de garganta, além de ser uma opção segura para o uso em pacientes diabéticos devido ao uso de adoçantes.

Palavras-chave: Própolis. Inflamação. Tratamento natural. Pirulito.

ABSTRACT

The present study aimed to develop a sugar-free propolis-based lollipop intended to support the treatment of oropharyngeal inflammations. Propolis is widely recognized for its antimicrobial and anti-inflammatory properties, rendering it a natural and effective therapeutic agent. However, its characteristic bitter taste often compromises treatment adherence, particularly among pediatric populations. In this context, the formulation of a propolis lollipop represents an innovative approach to managing throat inflammation. A total of eight (8) formulation trials were conducted, utilizing isomalt, xylitol, and either dry extract or tincture of propolis, in addition to flavoring agents and bitterness-masking compounds. Quality control assessments were performed exclusively on the final formulation and included evaluations of appearance, pH, odor, taste, average weight, and dimensional parameters. The formulation designated PT8 demonstrated the most favorable organoleptic characteristics. The selection of dry propolis extract was critical in mitigating the inherent bitterness of the lollipop. With respect to quality control, the final formulation met all acceptable standards. Thus, the sugar-free propolis lollipop constitutes a viable, effective, and organoleptically acceptable alternative for the management of throat inflammations, while also representing a safe option for diabetic individuals due to the incorporation of non-glycemic sweeteners.

Keywords: Propolis. Inflammation. Natural therapy. Lollipop.

¹ Graduanda em Farmácia, Centro Universitário Luterano de Palmas. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8210-5115>

E-mail:

elisangela.sousa.tf24@gmail.com

² Farmacêutica. Especialista em Farmácia Hospitalar e Acompanhamento Oncológico pelo Instituto de Ciência, Tecnologia e Qualidade (ICTQ). Docente do Curso de graduação em Farmácia do Centro Universitário Luterano de Palmas. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1174-7239>

E-mail:

denyfarmaulbra@gmail.com

³ Farmacêutico. Pós-graduado em Gestão da Assistência Farmacêutica (UFSC), Gestão Pública em Saúde (UFT) e Farmácia Estética (FATAP). Docente do curso de Farmácia do Centro Universitário Luterano de Palmas. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6085-8805>

E-mail: vglopes06@gmail.com

⁴ Farmacêutica. Doutora em Ciências do Ambiente pela Universidade Federal do Tocantins (UFT). Coordenadora e Docente do Curso de Farmácia do Centro Universitário Luterano de Palmas. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2760-976X>

E-mail: jufarinelli@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

A sazonalidade encontrada nas regiões do Brasil, pode ser responsável pelo aumento das inflamações de garganta em determinados períodos do ano, por conta das bruscas variações de temperatura que ocorrem, menor umidade do ar e maior incidência de microrganismos no ar. As inflamações na garganta, podem ser causadas por vários fatores, que incluem desde infecções virais e/ou bacterianas a alergias. É frequentemente manifestada por dor, irritação, vermelhidão na região afetada e dificuldade para engolir. O tratamento convencional, geralmente inclui o uso de medicamentos como anti-inflamatórios não esteroidais (AINE's), analgésicos, e corticoides por um determinado período. O uso desses fármacos apesar de eficazes, por vezes podem causar efeitos colaterais indesejados, principalmente quando usados por longos períodos, e nem sempre são bem aceitos pelos pacientes.^{1 2}

A medicina alternativa vem ganhando bastante notoriedade entre a população, a fitoterapia é um exemplo, onde as plantas medicinais são utilizadas no tratamento de determinadas doenças. A busca por tratamentos com menos efeitos colaterais tem aumentado significativamente assim como o interesse por alternativas naturais, gerando um estímulo em pesquisas e na avaliação de diferentes substâncias que possuam propriedades terapêuticas.^{3 4}

Utilizada na medicina tradicional desde a antiguidade, a própolis é uma substância resinosa, às vezes cerosa, coletada por abelhas melíferas, a partir de brotos e secreções vegetais. A composição da própolis varia conforme o local de coleta e a espécie vegetal utilizada pelas abelhas na sua produção, sendo alguns componentes comuns a todas as amostras, enquanto outros aparecem apenas em própolis provenientes de plantas específicas. Já foram identificados pelo menos 300 diferentes compostos em amostras de própolis de origens variadas, incluindo ácidos graxos e fenólicos, ésteres fenólicos, flavonoides (como flavonas, flavononas, flavonóis, di-hidroflavonóis, entre outros), terpenos, β -esteroides, aldeídos, álcoois aromáticos, sesquiterpenos e naftaleno.^{5 6 7}

A própolis possui alto valor nutritivo e grandes potencialidades farmacológicas, apresenta um amplo espectro de atividades biológicas, incluindo propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, antibacterianas, antivirais, antifúngicas e até mesmo anticancerígenas. Possui sabor amargo característico, o que pode dificultar a adesão ao consumo, a depender da forma como está apresentada. Portanto a indústria farmacêutica

tem inovado e apresentado produtos, que contêm própolis na sua composição, em formas diferentes para uma melhor adesão a utilização, como no caso das pastilhas, sprays, cápsulas.^{4 8}

Nesse contexto, a própolis se destaca por já ser amplamente utilizada pela indústria farmacêutica na elaboração de diversos produtos.³ A inovação na forma de apresentação da própolis, como pirulito, apresenta-se como uma alternativa inovadora para o tratamento de inflamações na garganta. Além de oferecer os benefícios terapêuticos da própolis, esses produtos podem ser desenvolvidos com sabor agradável, proporcionando uma experiência sensorial positiva ao consumidor. A combinação do pirulito de isomalte com xilitol e as propriedades medicinais da própolis pode resultar em um produto eficaz no alívio dos sintomas inflamatórios e na aceitabilidade pelo público.^{9 10}

Portanto o objetivo deste trabalho foi desenvolver um pirulito de própolis sem açúcar para auxiliar no tratamento de inflamações de garganta.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. Matéria Prima

Foram utilizados como matéria prima para o desenvolvimento do pirulito: o Isomalte, o extrato seco de própolis e/ou a tintura de própolis, xilitol, água purificada, essência sabor laranja, essência sabor leite condensado, essência sabor cereja, taste plus.

2.2. Desenvolvimento das formulações

Inicialmente foram realizadas pesquisas bibliográficas para identificar a quantidade de própolis necessária a fim de promover efeitos terapêuticos em tratamento. No laudo do fabricante da própolis Florien, utilizado neste trabalho, tem-se a quantidade de dosagem diária de própolis, para o extrato de própolis seco a dosagem diária varia de 200mg a 1.000mg, já para a tintura de própolis a dosagem diária varia de 50 gotas a 150 gotas.

Para calcular a quantidade de isomalt[®] utilizado, foi considerado a capacidade da forma utilizada, que era de aproximadamente 10g, multiplicado pela quantidade de moldes da forma que eram 8, totalizando assim 80 g de isomalte, inicialmente.

Para a quantidade de xilitol, a literatura descreve a quantidade máxima de ingestão diária como sendo 60g, ingeridas em doses de no máximo 20g cada. Considerando a utilização do isomalte, que já atribui doçura, foi utilizado a quantidade inicial de xilitol de 2g.

A determinação da quantidade de essência utilizada foi realizada a partir de testes organolépticos.

No total, foram 8 (oito) testes com formulações diferentes, sendo 4 (quatro) utilizando o extrato seco de própolis e 4 (quatro) utilizando a tintura de própolis, com o objetivo de obter um sabor agradável, que assegure a adesão do paciente ao tratamento. Na tabela 1 é possível observar a composição completa de cada formulação utilizada.

Tabela 1: Composição das formulações dos protótipos testados.

Componentes	PT1	PT2	PT3	PT4	PT5	PT6	PT7	PT8
Isomalt®	80g	100g	100g	100g	100g	100g	120g	120g
Extrato seco de própolis	1g	1g	-	-	-	-	1,2g	2,4g
Tintura de própolis		-	1g	1g	1g	1g	-	-
Xilitol	2g	2g	2g	10g	10g	10g	10g	10g
Água purificada	28g	-	-	-	-	-	-	-
Flavorizante sabor laranja	-	-	-	1g	-	-	-	-
Flavorizante sabor leite condensado	-	-	-		1g	-	-	-
Flavorizante sabor cereja	-	-	-		-	1g	2,5g	5g
Taste plus	-	-	-	1g	1g	1g	1g	1g

PT: Protótipo

Farmacotécnica:

Na formulação PT1 foram utilizados como matéria prima o isomalte, o xilitol, a água purificada e o extrato seco de própolis. Inicialmente foram diluído o xilitol e o isomalte com a água, e foram aquecidos em chapa aquecedora (Layr Topázio) até 154°C. Após, foi acrescentado o extrato de própolis seco, que já estava diluído em água, homogeneizar totalmente.

Na formulação PT2 foram utilizados como matéria prima o isomalte, o xilitol e o extrato de própolis seco. Foram dissolvidos a quente, em chapa aquecedora (Layr Topázio), até 170°C, o isomalte e o xilitol. Após atingir a temperatura, foi adicionado o extrato de própolis seco até incorporação total.

Na formulação PT3 foram utilizados isomalte, tintura de própolis e xilitol. Foram dissolvidos a quente, em chapa aquecedora (Layr Topázio), até 170°C, o isomalte e o xilitol. Após atingir a temperatura foi adicionado a tintura de própolis até sua incorporação.

Nas formulações PT4, PT5 e PT6 foram utilizados isomalte, tintura de própolis, xilitol e essência em concentrações diferentes, conforme Tabela 1. Foram dissolvidos a quente, em chapa aquecedora (Layr Topázio), até 170°C, o isomalte e o xilitol. Após atingir a temperatura foi adicionado a tintura de própolis e a essência até sua dissolução, seguido do taste plus.

Paras as formulações PT7 e PT8 foram utilizados como matéria prima o isomalte, o xilitol, o extrato seco de própolis, essência e taste plus. Inicialmente o xilitol e o isomalte foram dissolvidos a quente, em chapa aquecedora (Layr Topázio) até 170°C. Após, foi acrescentado o extrato de própolis seco, essência e taste plus até total dissolução.

A etapa de dissolução das matérias primas foi realizada de forma rápida, com a finalidade de evitar a solidificação do isomalte e do xilitol, já diluídos, a fim de evitar o reaquecimento e desperdício das matérias primas.

Todas as formulações foram despejadas em forma de silicone, com o palito já posicionado. Após, aguardou-se o prazo de aproximadamente 5 minutos para que o pirulito endurecesse completamente, e pudesse ser desmoldado.

Todos os pirulitos foram embalados, identificados e armazenados adequadamente.

2.3 Controle de Qualidade

As análises de controle de qualidade foram realizadas apenas para os pirulitos contendo a formulação PT8, que apresentou melhor característica organoléptica.

2.3.1 Características Organolépticas

Para determinar o pirulito com o sabor aceitável e palatável, foi feito o teste sensorial de sabor, onde as formulações PT1, PT2, PT3, PT4, PT5, PT6, PT7 e PT8 foram provadas. A formulação que apresentou melhor sabor foi a PT8. Foram analisados ainda cor/aparência e odor.

2.3.2 pH

Para realizar a determinação do pH do pirulito, foi feita a maceração de uma unidade de pirulito, contendo a formulação PT8, e em seguida 5 g da amostra foram diluídas em 45 ml de água destilada.

A solução foi analisada em um pHmetro (MB10-Marte) devidamente calibrado. A formulação deve apresentar pH dentro da faixa segura para consumo, entre 4,5 e 7, para evitar irritações na mucosa da garganta.

2.3.3 Peso médio

Todos os pirulitos da formulação PT8 foram pesados, e teve-se a média calculada, para verificar a uniformidade de peso entre as unidades, como critério de avaliação foi utilizada a Farmacopeia 7^a Ed.

2.3.4. Dimensões

As dimensões foram avaliadas para cada um dos protótipos formulados no PT8. As medidas analisadas incluíram largura e espessura dos pirulitos. A medição foi realizada utilizando paquímetro digital da marca Bomvink, modelo BOM-6502.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para alcançar a formulação ideal do pirulito de própolis sem açúcar, foram desenvolvidos 8 protótipos.

Na formulação PT1, a mistura não endureceu após 10 minutos de espera, conforme mostra a Figura 1. Portanto, o método de preparo foi reavaliado para nova tentativa.



Figura 1: Características de resistência da formulação PT1.

Na formulação PT2, aumentou-se a quantidade de isomalt®, e manteve-se as demais, com exceção da água que foi retirada da formulação. Nesta tentativa, houve a solidificação da mistura após 5 minutos de espera, conforme Figura 2. Ao realizar a análise organoléptica, percebeu-se um amargor intenso, não tolerável para a finalidade do produto.



Figura 2: Características de resistência da formulação PT2.

Na formulação PT3, manteve-se a quantidade de isomalte, porém utilizou-se no lugar do extrato seco de própolis a tintura de própolis como princípio ativo. A solidificação do pirulito ocorreu em poucos minutos. Ao realizar a análise organoléptica, percebeu-se um amargor intenso, não tolerável para a finalidade do produto.

A quantidade de xilitol foi reavaliada, visto que a proporção de isomalte demonstrou ser suficiente para garantir uma solidificação rápida e uma boa consistência.

Nos PTs 4, 5 e 6, as quantidades foram mantidas, exceto pelo aumento do xilitol para 10 g. Optou-se por adicionar um mascarador de sabor (taste plus) e flavorizantes sabores de laranja, cereja e leite condensado para amenizar o amargor intenso da própolis. Foi realizada ainda, a substituição da forma de silicone por uma menor, porém com a mesma capacidade de 10g, visando adequar o tamanho e a estética do pirulito, por se tratar de um produto medicamentoso.

Ao realizar a análise para verificação da flavorização dos pirulitos, observou-se que o sabor laranja não ficou palatável, pois intensificou o amargor da tintura de própolis. Os pirulitos contendo o leite condensado como flavorizante, apresentaram sabor agradável, porém com um leve amargor no final. Os pirulitos contendo o flavorizante de cereja obteve melhor aceitação quanto ao seu sabor, apresentando um amargor suave e um sabor frutado.

Após a identificação do melhor flavorizante como sendo o de cereja, a formulação foi reavaliada no PT7, aumentando o isomalt®, o ativo, a essência sabor cereja e substituindo a tintura pelo extrato seco. Essas alterações, aumentaram a probabilidade de alcançar a formulação ideal para o pirulito.

Na etapa PT8, as quantidades anteriores foram mantidas, com o aumento do flavorizante de cereja para 5 g — valor ideal para aprimorar a palatabilidade, resultando em pirulitos com amargor quase imperceptível e sabor de cereja ao final. Também foi utilizado 2,4 g de extrato seco, quantidade necessária para que cada pirulito contenha a dose mínima do fármaco de 200 mg, dentro da faixa recomendada de 200 mg a 1000 mg diários, visando o efeito terapêutico no tratamento da inflamação orofaringe, conforme Tabela 2.

Tabela 2: Formulação final – PT8.

MATÉRIA PRIMA	QUANTIDADE
Isomalte®	120g
Extrato seco de própolis	2,4g
Xilitol	10g
Essência sabor cereja	5g
Taste plus	1g

Para garantir que o medicamento final atenda aos padrões de qualidade exigidos e ofereça segurança aos usuários, é imprescindível a realização de diversos testes ao longo do processo de produção. O controle de qualidade não apenas verifica a conformidade das etapas de fabricação, mas também assegura que cada lote de medicamentos produzido possua as características desejadas, tal como aparência, odor, pH e outros parâmetros específicos.¹¹

A formulação PT8 foi a que apresentou melhores características organolépticas, conforme Tabela 5, além de possuir a quantidade ideal de ativo visando o tratamento da inflamação de orofaringe, o que o tornou a formulação bem-sucedida. A formulação PT8 apresentou cor bege, levemente amarelado, conforme pode-se observar na Imagem 2, o odor característico, além do sabor de cereja com um leve amargor. O pH medido inicialmente foi de 4,07 e, portanto, foi necessário corrigir o pH com hidróxido de sódio, elevando-o para 5,5 após a correção.

Tabela 3: Testes de qualidade para a formulação PT 8

cor/aparência	Bege levemente amarelado
Odor	Característico
sabor	Característico, levemente amargo, sabor cereja

pH	5,5
peso médio	9,28
Desvio padrão	0,53

Todos os pirulitos contendo a formulação PT 8 foram pesados, tendo o mais leve apresentado peso igual a 8,721g e o de maior peso apresentado 10,451g. A média dos pesos foi de 9,278g, conforme dados apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Peso das amostras contendo a formulação PT8, e média dos pesos.

Formulação PT8	PESO (g)
Amostra 1	10,451
Amostra 2	8,976
Amostra 3	9,552
Amostra 4	9,604
Amostra 5	8,721
Amostra 6	8,836
Amostra 7	8,761
Amostra 8	9,163
Amostra 9	9,567
Amostra 10	9,15
MÉDIA	9,278

Na Tabela 5 é possível analisar as dimensões da amostra do pirulito contendo a formulação PT8, os valores de largura obtidos foram, o menor 34,7mm e o maior 35,9mm. Para a espessura, o menor valor obtido foi de 7,1mm e o de maior espessura apresentou valor de 7,8mm.

Tabela 5: Dimensões dos pirulitos contendo a formulação PT8.

Pirulito	Largura	Espessura
1	35,2 mm	7,2 mm
2	35,3 mm	7,2 mm
3	35,6 mm	7,6 mm
4	35,6 mm	7,6 mm
5	35,5 mm	7,4 mm

6	35,5 mm	7,4 mm
7	34,7 mm	7,1 mm
8	35 mm	7,1 mm
9	35,4 mm	7,2 mm
10	35,9 mm	7,8 mm

O uso do extrato seco foi fundamental para facilitar a adesão ao tratamento, já que a tintura possui amargor mais intenso, atribuído ao processo de extração da própolis, que utiliza álcool 70% para extrair eficientemente os compostos amargos (flavonoides).¹² Devido ao sabor amargo da própolis, foi necessário usar o Taste plus com a finalidade de mascarar ou reduzir o sabor amargo característico. Os flavorizantes são responsáveis por conferir ou intensificar sabores característicos em alimentos ou formulações farmacêuticas.¹³ O flavorizante sabor cereja é amplamente utilizado em fármacos infantis por conta da sua capacidade de mascarar o sabor amargo de alguns componentes, e neste trabalho foi o que apresentou melhor característica sensorial.

Araujo *et al.*¹⁴ fizeram uma revisão bibliográfica a respeito da importância do uso de fórmulas gourmet, onde aponta o desafio de se administrar medicamentos para crianças, idosos, pessoas com deficiência ou com dificuldade de deglutição, seja pelo sabor não tão agradável desses medicamentos, seja pela textura, ou até mesmo pela forma em que se encontram. Os autores apresentam as chamadas fórmulas gourmet, classificando-as como chocolates, goma, filme orodispersível, pirulitos, dentre outros. Pontuam ainda o uso de pirulitos e gomas como uma solução para os problemas citados, além de facilitar a adesão ao tratamento por esse público.

Formas farmacêuticas que simulam alimentos, como pirulitos, possuem vantagens como sabor agradável e familiaridade para crianças, porém traz como desvantagens a adição de açúcar na formulação além do estímulo ao consumo excessivo por se tratar de um medicamento.¹⁰ Menezes *et al.*¹⁵ aponta a necessidade de se ter cautela ao utilizar essas fórmulas inovadoras, pois em geral elas apresentam açúcares na sua formulação.

Pesquisas referentes à aplicação do xilitol na cura ou controle de processos inflamatórios indicam que com um baixo conteúdo de xilitol na dieta é possível obter-se resultados positivos num curto período de tratamento, sem prejudicar o funcionamento geral do organismo.¹⁶ Temos ainda a contribuição do Isomalt®, que apresenta doçura semelhante à sacarose, é pouco higroscópico, ou seja, resiste bem a umidade, além de ser adequado para diabéticos por seu baixo índice glicêmico e baixo teor calórico.¹⁷ Portanto

a utilização desses dois substratos na composição do pirulito, trazem soluções satisfatórias para a problemática da utilização de açúcares.

A utilização de gomas e pirulitos medicamentosos tem como vantagem o início de ação rápido, já que a absorção das propriedades farmacológicas presentes ocorre de forma imediata na cavidade oral.¹⁸ Além do conforto trazido na administração, já que são formas conhecidas de doces convencionais, o que auxilia na aceitabilidade do tratamento.¹⁸. Uma vantagem apontada para a absorção do fármaco pela cavidade oral é a redução de efeitos adversos no trato gastrointestinal, além do aumento da biodisponibilidade como consequência da menor metabolização pelo efeito da primeira passagem, essa menor metabolização reflete na frequência das doses, tornando-as menores.¹⁹

Rathod *et al.*²⁰ produziu pirulitos contendo cloridrato de ambroxol, e realizou testes *in vitro* para determinar o perfil de dissolução, as formulações que apresentaram melhor desempenho na liberação do fármaco na cavidade oral de forma lenta foram os pirulitos contendo metilcelulose, Carboximetilcelulose de sódio e hidroxipropilmetilcelulose (que são polímeros solúveis em água, utilizados na indústria farmacêutica como agente de liberação controlada).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O pirulito de própolis sem açúcar demonstrou ser uma alternativa viável, eficaz e sensorialmente agradável para auxiliar no tratamento de inflamações de garganta. Foram necessárias várias adaptações nas formulações desenvolvidas, para conseguir atingir o ponto ideal do pirulito, e principalmente driblar o sabor amargo característico da própolis, sem comprometer suas propriedades terapêuticas.

A utilização do Isomalt® como base, aliado ao xilitol, mostrou-se uma escolha certa, tanto por oferecer estabilidade físico-química, quanto por ser uma opção segura para pessoas com diabetes. O extrato seco de própolis, em detrimento da tintura de própolis, foi essencial para reduzir o amargor do pirulito de própolis sem açúcar. A combinação flavorizante de cereja e taste plus contribuiu significativamente para a aceitação sensorial do pirulito, tornando-o mais atrativo, principalmente para crianças e idosos, que geralmente apresentam resistência a medicamentos com sabor desagradável.

Os testes de qualidade realizados com a formulação PT8 comprovam que o pirulito atende os critérios de pH, peso, odor, sabor, aparência e peso.

Conclui-se, portanto, que o pirulito de própolis sem açúcar se apresenta como uma forma inovadora, funcional e segura, com potencial aplicação na prática farmacêutica, que pode contribuir para a adesão ao tratamento, especialmente em pacientes que buscam alternativas naturais.

REFERÊNCIAS

- 1 Macedo PMC, & Silveira RBD. Conhecendo os tipos de faringite. *Revista Multidisciplinar Em Saúde*, 2ª edição. 2022. DOI: <https://doi.org/10.51161/remes/3727>.
- 2 Cheng AG. Infecção da Garganta. Manual MSD, versão saúde para a família. Stanford University. 2024.
- 3 Silva YO, Silva WO, Machado MEL, Aladia-Román CC, Paulo AO. O extrato de própolis no tratamento endodôntico. *Journal of orofacial investigation*. 5(1);19. 2018
- 4 Gonçalves J. As propriedades farmacológicas da própolis e seus benefícios para a saúde humana. Trabalho de conclusão de Curso de bacharel em Farmácia. Faculdade Guairacá. Guarapuava, São Paulo, 2019
- 5 Aga H, Shibuya T, Sugimoto T, Kurimoto M e Nakajima S. Isolamento e Identificação de Compostos Antimicrobianos em Própolis Brasileira. *Biociência, Biotecnologia e Bioquímica*. 58, 5. 1994. DOI <https://doi.org/10.1271/bbb.58.945>
- 6 Bankova V, Christov R, Kujumgiev A, Marcucci MC e Popov S. "Chemical composition and antibacterial activity of Brazilian propolis", *Z. Naturforsch.*, 1995, 50c:167-172. DOI:[10.1515/znc-1995-3-402](https://doi.org/10.1515/znc-1995-3-402).
- 7 Marcucci MC, Ferreres F, Garcia-Viguera C, Bankova, VS, De Castro SL, Dantas AP, et al "Phenolic compounds from Brazilian propolis with pharmacological Activities", *J. Ethnopharmacol*. 2001, 74:105-112. DOI: [10.1016/s0378-8741\(00\)00326-3](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(00)00326-3).
- 8 Ribeiro JS, Silva AP, Pimentel RBQ e Dias GB. Propriedades biológicas da própolis Apis melífera. Atuação, Inovação e Assistência Farmacêutica. Editora Poisson. 1 edição. 2023. DOI: 10.36229/978-65-5866-328-7.CAP.01.
- 9 Bermar KC. de O. Farmacotécnica - Técnicas de Manipulação de Medicamentos. São Paulo: Editora Saraiva, 2014.
- 10 Mussel JO, Melo ASP, dos Passos MMB e Monteiro MSSB. Medicamentos Inovadores para a pediatria: uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Development*, Curitiba, v.7, n.7, p.69403-69423 jul. 2021.
- 11 Rocha TG, Galende SB. A Importância do Controle de qualidade na indústria farmacêutica. *Uninga Review* v. 20, n. 2, 2014.

-
- 12 Menezes H. Própolis: uma revisão dos recentes estudos de suas propriedades farmacológicas. Arq. Inst. Biol., São Paulo, v.72, n.3, p.405-411, jul./set., 2005.
 - 13 Intensificador de Sabor e Aroma. InfinityPharma. Novembro de 2020. Disponível em: <<https://www.infinitypharma.com.br/wp-content/uploads/2023/06/Aromas.pdf>>.
 - 14 Araujo FMA, Soares LA, Amorim VR. The importance of using gourmet formulas. Revista Foco Interdisciplinary Studies. V.18 n.12. 2025.
 - 15 Menezes VA. et al. Pediatric medicines and their relationship to dental caries. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, Brasil, v. 46, n. 1, p. 157-164, 2010.
 - 16 Mussato SI, Roberto IC. Xilitol: edulcorante com efeitos benéficos para a saúde humana. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 38, n. 4, p. 401–413, out. 2002.
 - 17 Kawaguti HY, SATO HH. Produção de isomaltulose, um substituto da sacarose, utilizando glicosiltransferase microbiana. Química Nova, v. 31, n. 1, p. 134–143, 2008.
 - 18 Thabet Y. et al. Drug Formulations: Standards and Novel Strategies for Drug Administration in Pediatrics. The Journal of Clinical Pharmacology, Alemanha, v. 58, n. 10, p. s26-s35, 2018.
 - 19 Jagadeesg P. et al. Review of Medicated Lollipops. World Journal of Pharmaceutical Research, Índia, v. 6, n. 3, p. 399-405, 2017.
 - 20 Rathod, M et al. Development and in-vitro evaluation of candy based medicated lollipops: a novel system of drug delivery. Journal of Drug Delivery and Therapeutics, Índia, v. 8, n. 4, p. 196-204, 2018.