



REQUALIFICAÇÃO DO SISTEMA DE AR DA SALA DE ENCAPSULAMENTO DE UMA INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS DO OESTE DO PARANÁ

Raquel Schuck Willens¹
Fabiana Kaiute²
Angela Mayer³
Isabel Fernandes⁴
Jorgete Tomazetti⁵

RESUMO

O estudo relatado versou sobre a requalificação do sistema de ar da sala de encapsulamento de uma indústria de medicamentos fitoterápicos do oeste do Paraná. Considerando a importância das condições seguras de fabricação, para evitar qualquer contaminação, diversas ações são empregadas no sentido de medir e controlar a elevação de bactérias, seja nos equipamentos, materiais, instalações ou no ar dos ambientes. Assim, a pesquisa avaliou a situação do sistema de ar da sala de encapsulamento, visando o atendimento dos padrões de qualidade determinados pela ANVISA. Tratou-se de um estudo experimental, realizado a partir da medição das condições ambientais da sala. Entre essas medidas, foram coletadas temperatura, umidade relativa e pressão diferencial. Além dessas, foi realizada a determinação das populações microbiológicas, através da contagem em placas das unidades formadoras de colônias nas amostras reunidas. Os resultados dos testes microbiológicos foram organizados em tabelas e indicaram que as amostras testadas para fungos e bactérias apresentaram quantidades aceitáveis de microrganismos, conforme as determinações na RDC/ANVISA nº 26 de 13 de maio de 2014. Além disso, os padrões de variação ambiental, ou seja, temperatura, umidade e pressão também foram atendidos. Portanto, conclui-se que o sistema de ar da sala de encapsulamento atendeu aos parâmetros contidos na legislação brasileira para a produção de medicamentos fitoterápicos encapsulados.

Palavras-chave: Fitoterápicos, Sistema de ar, Requalificação.

INTRODUÇÃO

A produção de medicamentos fitoterápicos, bem como a de qualquer medicamento é regulamentada por diversas leis, normas e resoluções colegiadas (BRASIL 2013; BRASIL, 2014). Considerando a importância de condições seguras de fabricação para evitar qualquer

¹Graduanda do Curso de Farmácia do Centro de Ensino Superior de Foz do Iguaçu - PR, raquelswillens@gmail.com;

²Graduanda do Curso de Farmácia do Centro de Ensino Superior de Foz do Iguaçu-PR, kaiute_fa@hotmail.com;

³Graduada em Farmácia pelo Centro Universitário do Oeste do Paraná-PR, angelamayer27@gmail.com;

⁴Computação. Doutora em Ciências pelo Programa de Enga. de Produção COPPE/UFRJ. isabel.souza17@docente.suafaculdade.com.br.

⁵Farmacêutica Bioquímica e Mestre em Bioquímica Toxicológica pela Universidade Federal de Santa Maria - RS, jorgetetomazetti@gmail.com;



contaminação, diversas ações são empregadas no sentido de evitar a elevação de bactérias nos equipamentos, materiais, instalações, e no ar dos ambientes.

A natureza é suscetível à presença de microrganismo diversos, que possuem facilidade em serem transportados de um lugar a outro. Sendo assim, é comum a convivência da populações humana com a de microrganismos, essa segunda apresentando quantidades incontáveis. Esses serem vivos coexistem inclusive no próprio corpo humano. Porém, a contaminação de medicamentos com esses microrganismos é um risco concreto aos usuários. Por isso, o controle desses em espaços produtivos é regulamentado e obrigatório. Para isso, várias ações devem ser tomadas, como a prevenção da entrada de microrganismos trazidos pelo ar através de instalações específicas de controle e qualificação; o saneamento de materiais e paramentação de operadores; processos de controle de qualidade implantados, entre outros. Ações essas que visam reduzir a quantidade de microrganismos até um nível legislativo tolerável dentro das áreas de produção (BRASIL, 2013).

A RDC nº 26 de 13 de maio de 2014 define, em seus parágrafos primeiro e segundo, os medicamentos fitoterápicos como os produzidos pelo uso exclusivo de matérias-primas ativas vegetais, com eficácia e segurança embasadas em evidências clínicas, e com os atributos de qualidade garantidos (BRASIL, 2014).

Na área farmacêutica os encapsulados fitoterápicos constituem um importante meio de tratamento no que tange à liberação controlada de agentes. O princípio ativo contido no interior da cápsula é liberado, paulatinamente, com absorção pelos órgãos em que o princípio precisa agir, conforme o processo gradativo de dissolução (MADEIRA, 2009).

Na indústria de medicamentos de um modo geral, a qualidade do ar da área de encapsulados necessita de avaliação e revalidação para assegurar que os fatores estejam dentro dos limites estimados no que tange à salubridade dos produtos e à saúde dos trabalhadores envolvidos (BRASIL, 2014).

A pesquisa objetivou analisar a qualificação do sistema de ar da sala de encapsulamento de uma indústria de medicamentos fitoterápicos da cidade de Medianeira, no oeste do Paraná, através da medição da temperatura, umidade relativa do ar, pressão diferencial e contagem microbiológica.



conbracis

METODOLOGIA

IV Congresso
Brasileiro de
CIÊNCIAS da
SAÚDE

Saúde Populacional:
Metas e Desafios
do Século XXI

ISSN 2525-6696

20 a 22 de agosto de 2020
Centro de Convenções de João Pessoa
João Pessoa - PB
www.conbracis.com.br

A pesquisa experimental é aquela onde se determina um objeto de estudo, seleciona-se as variáveis que seriam capazes de influenciá-lo, define-se as formas de controle e de observação dos efeitos que a variável produz no objeto (GIL, 2008).

A indústria de medicamentos fitoterápicos investigada localiza-se na cidade de Medianeira, no oeste do Paraná. Possui uma área de 422,92 m² e engloba 16 salas destinadas aos processos de produção de cápsulas, tinturas, xaropes e drogas vegetais. O interior das salas foi construído seguindo as normas da Vigilância Sanitária, com revestimentos internos lisos, laváveis e todas são climatizadas (BRASIL, 2014).

O local em que a pesquisa foi realizada é a sala de encapsulamento. Essa encontra-se equipada com uma encapsuladora Erli semi-automática em aço inox com capacidade para produzir aproximadamente 5.000 cápsulas por hora. Além desse equipamento, existe uma mesa de apoio em aço inox para acomodar as cápsulas e os excipientes.

A sala possui área de 6,5 m², o forro é em policloreto de vinil (PVC) branco e o piso composto por vinil de superfície lisa.

As paredes são de alvenaria revestida por painéis melamínicos lisos de autobrilho na cor branca, sendo considerado um material liso e antiaderente.

As portas são feitas de materiais resistentes com acabamentos lisos, possuindo borrachas de vedação bem ajustadas para impedir a passagem de ar e alterações indevidas na temperatura e pressão interna na sala.

O sistema de climatização e exaustão do ar é composto por central de climatização do tipo “*rooftop*”, com capacidade de refrigeração de 36.000 BTU/h. Os ventiladores dos evaporadores são do tipo centrífugo com acionamento por motor elétrico com pressão mínima de 8 mmca.

A tubulação de insuflamento e retorno é flexível, dotada de material isolante térmico (lã de vidro 25 mm). Os suportes das tubulações (ferragens gerais) são compostos por materiais galvanizados. As grelhas de insuflamento e retorno são de alumínio anodizado na cor natural com dupla deflexão e registro de multipalhaeta.

O ar passa por um ventilador centrípeto dentro do *rooftop*, sendo desumidificado em seguida no evaporador. Depois de desumidificado e resfriado o ar é insuflado a aproximadamente 18°C até a sala de encapsulados através de dutos flexíveis com diâmetro de



conbracis

IV Congresso
Brasileiro de
CIÊNCIAS da
SAÚDE

Saúde Populacional:
Metas e Desafios
do Século XXI

ISSN 2525-6696

20 a 22 de agosto de 2020
Centro de Convenções de João Pessoa
João Pessoa - PB
www.conbracis.com.br

35cm termicamente isolados, o que provoca a pressão positiva no interior da sala, impedindo a entrada de contaminação vinda do exterior.

Antes que o ar da exaustão entre no duto de retorno, esse passa por uma camada tripla de filtros, retendo as partículas dos produtos encapsulados em suspensão. A sala possui controle interno de temperatura feito por meio de controlador digital, marca Gehaka com precisão decimal. O controle da umidade feito por meio de termohigrômetro, marca Gehaka de forma visual. O controle de pressão diferencial é feito por meio de medidor de pressão diferencial de forma visual marca Magnehelic modelo W29Y JH.

O período de funcionamento da sala é de 8 horas por dia. As condições internas da sala são as seguintes: temperatura de bulbo seco de 15 °C a 25 °C; umidade relativa de 35% a 55%; pressão diferencial de 14 ± 6 Pascais.

Todas as análises da qualidade do ar da sala dos encapsulados foram realizadas no mês de junho a setembro de 2020. Os testes para verificação de controle microbiológico, padrão de temperatura, umidade e pressão diferencial foram realizados em dois dias nos quais a produção de cápsulas de medicamentos fitoterápicos estavam sendo realizadas de forma rotineiramente na indústria, não houve pausa no processo de produção durante a coleta das amostras de ar.

Em virtude da ética em pesquisa científica, o nome do medicamento produzido enquanto se realizava a coleta das amostras não será mencionado no texto. Para fins de didáticos será utilizada a seguinte nomenclatura "pó A" para o dia 1, onde a coleta foi realizada no mês de junho e "pó B" para o dia 2, onde a coleta foi realizada em setembro de 2020.

O monitoramento destes fatores foi feito no interior da sala de encapsulamento no ponto de amostragem, isto é, sobre a mesa e logo abaixo da entrada de insuflamento de ar frio. A primeira coleta ocorreu 20 minutos antes de ligar o sistema. Após a inicialização do sistema, E na sequência, as demais amostras foram reunidas a cada 20 minutos de forma sucessiva, totalizando dez tempos/medidas. A temperatura, umidade e pressão diferencial foram medidas utilizando termohigrometro calibrado por medidor de pressão diferencial também calibrado aparelho marca Magnehelic modelo W29Y JH.

As análises microbiológicas foram realizadas nas mesmas condições de temperatura, umidade e pressão diferencial dos testes, sendo o ensaio experimental realizado no mesmo período em que as coletas foram reunidas.

Foram feitas no total trinta placas utilizando meio de cultura ágar tripton de soja (TSA) para bactérias mesófilas totais e trinta placas utilizando meio de cultura ágar Sabouraud com cloranfenicol (SBA) para fungos.



A análise do ambiente foi feita em dez tempos, sendo que o primeiro tempo correspondeu ao tempo zero, definido pelos vinte minutos iniciais sem a encapsuladora estar ligada e com o sistema de ar fora de funcionamento.

Foram dispostas três placas de TSA (triplicata) e três placas de SBA (triplicata) no interior da sala de encapsulamento no ponto de amostragem, isto é, sobre a mesa e logo abaixo da entrada de insuflamento de ar frio.

As placas foram abertas e permaneceram expostas no local por vinte minutos, livres da ação do insuflamento (máquina do sistema de ar). O ambiente esteve fechado na maior parte deste período.

Prosseguindo com o teste, no tempo 1 foram colocadas mais três placas de TSA (triplicata) e três de SBA (triplicata) expostas ao ar ligado por vinte minutos. Nesse tempo a máquina ainda não estava ligada.

No tempo 2, placas de TSA em triplicata novamente e placas de SBA também em triplicata, foram dispostas na sala, tendo sido ligados simultaneamente o sistema de insuflamento de ar e a encapsuladora.

Em suma, este processo repetiu-se, sucessivamente, totalizando dez tempos em triplicata, ou seja, a cada vinte minutos ocorria uma nova colocação de três placas para cada meio de cultura (TSA e SBA).

Após a exposição por vinte minutos as placas eram levadas ao laboratório de controle de qualidade da indústria, sendo encubadas nas estufas.

O transporte destas placas ocorria de imediato após o término do tempo cronometrado para o teste, de modo a evitar alterações na situação das placas, reduzindo as chances de contaminação.

Decorrido o período de incubação, as colônias se desenvolviam e era procedida a contagem individual das mesmas. Para proceder esta contagem deixavam-se as placas de TSA invertidas nas estufas e encubava-se por dois dias à temperatura de 35,5° C.

As placas de SBA eram deixadas por um período de cinco dias na incubação a uma temperatura de 25° C, mas sem estarem invertidas. Depois foi realizada a contagem das colônias presentes em cada placa e expressadas em Unidade Formadora de Colônia (UFC).

De acordo com os parâmetros estipulados pelas normas, o limite de colônias por placa é de 100 UFC (BRASIL, 2019). As amostras foram coletadas e encaminhadas ao laboratório em potes fechados e identificadas com etiqueta (Tabela 01).



Tabela 01: Etiqueta para amostras

AMOSTRA PARA VALIDAÇÃO: Ambiente Sala de Encapsulados		
Número:	() Mésófilos	() Fungos Totais
Data:	Hora:	Responsável:

Fonte: Elaborado pelas autoras, 2020.

A avaliação microbiológica ocorreu por contagem em placas. Este método consiste simplesmente em encubar as amostras contidas em placas de Petri e contar o número de colônias que vierem a se formar sobre a mesma. A farmacopeia brasileira produzida pela ANVISA (BRASIL, 2019) cita dois métodos: o da contagem por profundidade e o da contagem por superfície. No presente artigo o último tem sido empregado, pois possibilita a quantificação de bactérias e fungos presentes nas amostras em forma de pó.

Pode-se definir o método de contagem em placa como o processo de diluição da amostra em água estéril que será vertida em uma placa de Petri, dando origem às colônias de microrganismos. Este tipo de teste é o mais empregado em laboratórios (ALVES, 2006). Brasil (2019) afirma que com o mesmo é possível determinar a quantidade total de bactérias mesofílicas e fungos em produtos e matérias-primas não estéreis e é aplicado para determinar se o produto atende às exigências microbiológicas farmacopeicas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As tabelas 02 e 03 identificam-se os dez tempos de exposição das placas durante os testes para bactérias mesófilas (TSA) e fungos (SBA), bem como as medidas das variáveis ambientais, ou seja, de temperatura (T°C), umidade (U) e pressão (P) enquanto a produção de fitoterápicos ocorria com o "pó A".

As tabela 4 e 5 explicitam valores similares, porém da produção do fitoterápicos ocorrida com o "pó B".

Os dados quantitativos de colônias representados em UCF foram organizados relacionando o número de colônias presentes em cada placa (método triplicata 1, 2 e 3) relativo à cada tempo do teste. Ao final foram dispostas as somatórias destas UFC para cada tempo, seguidas das médias calculadas para cada conjunto de 3 placas, demonstrando assim os resultados obtidos na avaliação microbiológica e de variação ambiental da sala de encapsulados.

O critério de aceitação para o fator controle ambiental define como tolerável um número menor que 100 UFC por placa de bactérias aeróbias totais, bolores e leveduras para cada ambiente, ou seja, a quantidade de agentes microbiológicos contaminantes presentes no ar deve



ser menor que 100 UFC para cada placa de teste (BRASIL, 2019). Todas as análises microbiológicas estão dentro dos critérios estabelecidos.

Tabela 02 - Resultados do pó “A” testados em TSA

Tempo	Variação do ambiente			Contagem de UFC por placa (bactérias mesófilas)			Total UFC	Média UFC/g
	T°C	U	P	Placa 1	Placa 2	Placa 3		
0	17.2	48	0	7	16	2	25,00	8,33
1	17.4	47	9	1	0	0	1,00	0,33
2	19.4	49	10	8	3	4	15,00	5,00
3	20.6	50	11	3	2	3	8,00	2,67
4	19.7	52	11	3	0	0	3,00	1,00
5	19.5	51	11	1	1	1	3,00	1,00
6	19.9	48	10	3	4	1	8,00	2,67
7	19.4	53	11	3	3	3	9,00	3,00
8	19.6	51	11	1	1	1	3,00	1,00
9	20.0	52	11	2	2	1	5,00	1,67

Fonte: Elaborado pelas autoras, 2020.

Tabela 03 - Resultados do pó “A” testados em SBA

Tempo	Variação do ambiente			Contagem de UFC por placa (fungos)			Total UFC	Média UFC/g
	T°C	U	P	Placa 1	Placa 2	Placa 3		
0	17.2	48	0	0	0	1	1,00	0,33
1	17.4	47	9	1	2	1	4,00	1,33
2	19.4	49	10	0	6	6	12,00	4,00
3	20.6	50	11	0	0	0	0,00	0,00
4	19.7	52	11	0	0	0	0,00	0,00
5	19.5	51	11	0	0	0	0,00	0,00
6	19.9	48	10	1	0	3	4,00	1,33
7	19.4	53	11	0	0	0	0,00	0,00
8	19.6	51	11	1	0	0	1,00	0,33
9	20.0	52	11	4	3	0	7,00	2,33

Fonte: Elaborado pelas autoras, 2020.



Tabela 04 - Resultados do pó “B” testados em TSA

Tempo	Variação do ambiente			Contagem de UFC por placa (bactérias mesófilas)			Total UFC	Média UFC/g
	T°C	U	P	Placa 1	Placa 2	Placa 3		
0	23.0	44	0	2	1	2	5,00	1,67
1	23.4	44	10	5	5	3	13,00	4,33
2	19.9	53	11	5	5	7	17,00	5,67
3	19.5	51	12	6	2	4	12,00	4,00
4	18.7	44	12	3	2	3	8,00	2,67
5	22.4	42	12	4	3	3	10,00	3,33
6	19.8	40	12	5	6	3	14,00	4,67
7	18.3	40	12	6	6	8	20,00	6,67
8	18.4	40	11	6	5	3	14,00	4,67
9	18.9	40	12	6	3	3	12,00	4,00

Fonte: Elaborado pelas autoras, 2020.

Tabela 05 - Resultados do pó “B” testados em SBA

Tempo	Variação do ambiente			Contagem de UFC por placa (fungos)			Total UFC	Média UFC/g
	T°C	U	P	Placa 1	Placa 2	Placa 3		
0	23.0	44	0	24	27	27	78,00	26,00
1	23.4	44	10	21	30	12	63,00	21,00
2	19.9	53	11	6	9	12	27,00	9,00
3	19.5	51	12	14	9	11	34,00	11,33
4	18.7	44	12	12	9	12	33,00	11,00
5	22.4	42	12	10	20	20	50,00	16,67
6	19.8	40	12	28	29	30	87,00	29,00
7	18.3	40	12	28	29	26	83,00	27,67
8	18.4	40	11	30	36	31	97,00	32,33
9	18.9	40	12	14	16	12	42,00	14,00

Fonte: Elaborado pelas autoras, 2020.



O método de avaliação microbiológica por contagem de microrganismos indicou apenas uma parte da comunidade real existente na sala de encapsulados. Sabe-se que existe uma grande quantidade de microrganismos flutuando no ar. Os testes buscam identificar parte destes agentes e quantificá-los a fim de reconhecer a qualidade do meio onde os produtos são fabricados.

O resultado qualitativo do processo de produção de cápsulas está diretamente ligado à qualidade do ar na sala de encapsulamento. É comum que com o passar do tempo o sistema de ar vá se contaminando devido à poeira e sujeira que se prende aos elementos internos das máquinas, instalações e dutos (BRASIL, 2013; MADEIRA, 2009). Assim, se faz necessário a limpeza dos componentes do sistema de ar, e a reavaliação dos mesmos. Enquanto a produção de fitoterápicos ocorria com o "pó A" os tempos analisados tiveram características mais uniformes e parecidas, ficando o UFC abaixo de 10 colônias por placa (Tabela 02 e 03). Os resultados de temperatura e umidade para este pó foram mais contínuos desde o tempo zero até o tempo nove.

Na produção de fitoterápicos com o "pó B" houve números mais elevados de UFC, ou seja, as placas ficaram mais contaminadas que as placas do "pó A" (Tabela 04 e 05). As medidas de temperatura e umidade também ficaram um pouco mais altas, mas sem apresentar tanta diferença de um tempo para o outro. O número de colônias por placa variou bastante de um tempo para o outro, apresentado resultados oscilantes que ora aumentavam, ora diminuía.

As medidas de temperatura tiveram pouca variação, ficando a menor medida de todos os tempos em 17,2°C. A maior medida de temperatura ficou em 23,4°C. Ambas ficaram dentro do limite de 15°C a 25°C, dentro da variável de temperatura permitida pela farmacopeia da ANVISA (BRASIL, 2019).

As medidas de umidade relativa do ar tiveram variação notável, mas sem desobedecer ao padrão de 35% a 55%. A menor medida de pressão de todos os tempos foi de 40% e a maior ficou em 53%, enquadrando-se nos limites de umidade determinados pela farmacopeia da ANVISA (BRASIL, 2019).

As medidas de pressão apresentaram uma certa variação devido ao processo de expor as placas sem ter o sistema de ar ligado no tempo zero, fazendo com que nesse tempo a pressão seja nula. Como o sistema de ar é ligado no tempo 1 e assim permanecendo, ocorre normalmente um aumento de pressão diferencial nos tempos posteriores até permanecer praticamente estável.



A menor medida de pressão identificada nos tempos 1 foi a de 9 Pascais e a maior foi de 12 Pascais. Apesar da variação, ambas ficaram dentro dos 14 ± 6 Pascais permitidos pela farmacopeia da ANVISA.

Desta forma, embora tenham ocorrido estas variações, todos os resultados de temperatura, umidade, pressão e análise microbiológica (bactérias e fungos) ficaram dentro dos padrões estabelecidos pela farmacopeia da ANVISA, instrumento base para indicação dos valores recomendados de qualidade.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pesquisa avaliou a necessidade de requalificar o sistema de ar da sala de encapsulamento de uma indústria de medicamentos fitoterápicos do oeste do Paraná. As instruções e normas determinam padrões rigorosos de controle por parte dos agentes fiscalizadores, principalmente da ANVISA.

O resultado da análise ambiental mostrou que as condições de temperatura ficaram dentro do permitido. A umidade relativa também se enquadrou nos padrões exigidos em todos os tempos do teste. As medidas de pressão diferencial ficaram dentro do permitido pela farmacopeia brasileira

O resultado da contagem de microorganismos em placas indicou que todas as amostras ficaram com índice de contaminação abaixo do número máximo de 100 UFC exigido pela farmacopeia brasileira e fiscalizado pela ANVISA.

Pode-se constatar que a metodologia empregada atendeu aos anseios iniciais de forma técnica e clara. As experiências foram realizadas dentro dos padrões científicos, assegurando rigorosamente a saúde e segurança dos envolvidos.

O estudo permitiu concluir que o sistema de ar da sala de encapsulados atende aos parâmetros contidos na legislação, e está apta à aprovação pelo órgão fiscalizador ANVISA. Processo essencial para a continuidade da produção de fitoterápicos encapsulados na indústria que serviu de objeto de estudo.

REFERÊNCIAS

ALVES, G. M. **Método fundamentado em processamento digital de imagens para contagem automática de unidades formadoras de colônias**. Dissertação (Mestrado em Ciência da Computação) - Universidade Federal de São Carlos, São Carlos: UFSCar, 2006.



conbracis

IV Congresso
Brasileiro de
CIÊNCIAS da
SAÚDE

Saúde Populacional:
Metas e Desafios
do Século XXI

ISSN 2525-6696

20 a 22 de agosto de 2020
Centro de Convenções de João Pessoa
João Pessoa - PB
www.conbracis.com.br

Disponível em: <<https://repositorio.ufscar.br/bitstream/handle/ufscar/336/DissGMA.pdf?sequence=1>>. Acesso em 26 set. 2020.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Farmacopeia brasileira**. 6. ed. v. 1. Brasília: ANVISA, 2019. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/259143/Volume+I+Pronto.pdf/4ff0dfe8-8a1d-46b9-84f7-7fa9673e1ee1>>. Acesso em 15 mar. 2020.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Guia da qualidade para sistemas de tratamento de ar e monitoramento ambiental na indústria farmacêutica**. Brasília, DF, 2013. Disponível em: <http://conforlab.com.br/legislacao/qualidade_do_ar_final.pdf>. Acesso em 14 mar. 2020.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 26, de 13 de maio de 2014, dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2014. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026_13_05_2014.pdf>. Acesso em 10 mar. 2020.

GIL, A. C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 4. ed. São Paulo: Atlas, 2008.

MADEIRA, A. N. **Otimização do processo de spray drying pelo uso de pré-desumidificadores no ar de entrada**. Dissertação (Mestrado em Engenharia Mecânica) - Universidade de Taubaté, Taubaté: Unitau, 2009. Disponível em: <<http://repositorio.unitau.br/jspui/bitstream/20.500.11874/679/1/Alex%20Notaroberto%20Madeira.pdf>>. Acesso em 10 mar. 2020.