

CONTROLE DE QUALIDADE DE CREMES À BASE DE HIDROQUINONA ADQUIRIDOS EM FARMÁCIAS MAGISTRAIS: UMA ANÁLISE COMPARATIVA

QUALITY CONTROL OF CREAMS BASED ON HYDROQUINONE PURCHASED ON COMPOUNDING PHARMACIES: A COMPARATIVE ANALYSIS

DAIARA DÁVILA JORGE DE OLIVEIRA¹, MOIRA RAÍSA VASCONCELOS DE SOUZA¹, FIRMO MANOEL DIÓGENES JÚNIOR², JORDANNA DI PAULA DOS SANTOS SOUSA³, BERNARDO MELO NETO⁴, LYGHIA MARIA ARAÚJO MEIRELLES^{5*}

1. Acadêmica do curso de Farmácia pelo Centro Universitário Santo Agostinho; 2. Acadêmico do curso de Farmácia pela Faculdade Maurício de Nassau; 3. Farmacêutica do Serviço Escola do Centro Universitário Santo Agostinho, pós-graduada em Farmacologia Clínica e Prescrição Farmacêutica e pós-graduada em Farmácia Magistral; 4. Mestre em Farmacologia, Docente do curso de Farmácia do Centro Universitário Santo Agostinho; 5. Doutora em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica de Medicamentos, Docente do curso de Farmácia do Centro Universitário Santo Agostinho.

* Centro Universitário Santo Agostinho - Avenida Professor Valter Alencar, 665, São Pedro, Teresina, Piauí, Brasil. CEP: 64019-625. lyghiamaria@unifsa.com.br

Recebido em 08/10/2019. Aceito para publicação em 08/11/2019

RESUMO

A inovação relacionada aos princípios ativos, aliada à diversificação das formas farmacêuticas, fizeram com que a farmácia magistral crescesse progressivamente ao longo dos anos, atendendo à individualidade dos pacientes. Comumente, a farmácia magistral avia um grande volume de prescrições dermatológicas, uma vez que atendem os diversos tipos de pele e patologias. Dentre os problemas de pele mais recorrentes, é possível citar o melasma, que é caracterizado por uma hipermelanose crônica. Para obter o clareamento da pele com melasma geralmente são utilizados produtos tópicos à base de hidroquinona. Portanto, este trabalho teve como objetivo avaliar sob diferentes aspectos a qualidade dos cremes contendo hidroquinona produzidos em farmácias magistrais, comparando-os a um produto de referência industrializado. As amostras foram adquiridas em 5 farmácias de manipulação e uma drogaria de Teresina-PI em junho de 2019. A partir das análises físico-químicas dos cremes, observou-se que, sob diversos parâmetros de qualidade, os cremes manipulados atenderam à maioria das recomendações. Apenas a amostra industrializada (A) apresentou pH mais ácido e teor ligeiramente superior à especificação. Enquanto a amostra C apresentou um aspecto desagradável e densidade inferior à prevista. Desta forma, pode-se concluir que as farmácias magistrais desenvolvem formulações apropriadas, considerando as limitações de estabilidade apresentadas pelo fármaco. Porém, algumas farmácias acondicionam o creme de hidroquinona em bisnagas plásticas, o que pode comprometer a estabilidade do produto. Ademais, a ausência de informações importantes, como dizeres legais e cuidados sobre a conservação e uso do produto, infringem a norma vigente e podem comprometer a eficácia do tratamento, respectivamente.

PALAVRAS-CHAVE: Farmácia magistral, controle de qualidade, hidroquinona.

ABSTRACT

The innovation related to the active ingredient, combined with the diversification of the pharmaceutical forms, have made the compounding pharmacy grow progressively over the years, attending the individuality of the patients. Commonly, the compounding pharmacy prepare a large volume of dermatological prescriptions, as they deal with various skin types and pathologies. Among the most recurring skin problems is melasma, which is characterized by chronic hypermelanosis. In order to obtain skin lightening with melasma, topical hydroquinone-based products are commonly used. Therefore, this study aimed to evaluate under different aspects the quality of hydroquinone creams used in compounding pharmacies, comparing them to an industrialized reference product. The samples were purchased from 5 compounding pharmacies and a drugstore in Teresina-PI in June 2019. From the physicochemical analysis of the creams, it was observed that, under various quality parameters, the manipulated creams fitted most of the recommendations. Only one industrialized sample (A) shows the most acidic and theoretically lower pH than was specified. Whilst sample C had an unpleasant appearance and lower density than expected. Thus, it can be concluded that compounding pharmacies develop appropriated formulations, considering the stability restrictions related to the drug. However, some pharmacies pack hydroquinone cream in plastic tubes, which may affect the stability of the product. In addition, the absence of important information, such as legal statements and preservation and use of the product, violates the current rule and may compromise the effectiveness of treatment, respectively.

KEYWORDS: Compounding pharmacy, quality control, hydroquinone.

1. INTRODUÇÃO

No Brasil, a manipulação de medicamentos teve início com a colonização pelos portugueses e foi exercida por longos anos. Esta atividade, no entanto,

foi suprimida com o surgimento da indústria farmacêutica, na década de 1950, perdendo sua visibilidade por algumas décadas¹. Bertollo (2008)² ressalta que com o transcorrer do tempo, notou-se que a indústria farmacêutica não era capaz de suprir todas as necessidades dos pacientes, principalmente nos casos em que se fazia necessário atender especificidades terapêuticas de alguns indivíduos, proporcionando o ressurgimento da farmácia de manipulação.

Apenas no final da década de 1980 a farmácia magistral ressurge e floresce na década seguinte, apresentando-se como um setor em franca expansão na atualidade. Desde então, vem crescendo o número de farmácias com manipulação e o consumo de medicamentos manipulados, apresentando-se como uma alternativa mais acessível financeiramente e mais específica, no que se refere às necessidades de cada paciente³.

Inicialmente, a carência de regulamentação do setor magistral gerava desvios de qualidade dos medicamentos manipulados, causando insegurança nos usuários e prescritores quanto à eficácia e segurança destes produtos. Neste sentido, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 33/00, estabelecendo rígidos critérios para a preparação de fórmulas magistrais e oficinais em farmácias. Ao longo dos anos o arcabouço legal sobre as Boas Práticas de Manipulação em Farmácia foi sendo atualizado, resultando na RDC nº 67/2007, que ainda está em vigor, embora tenha sido atualizada pela RDC nº 87/08 e RDC nº 21/09.

Estas mudanças conferiram maior credibilidade ao setor magistral, que está em um momento de franca ascensão. A especialidade que impulsionou seu crescimento nos últimos anos foi a dermatologia, devido à maior preocupação da população com o retardo do envelhecimento, principalmente da pele⁴. Dentre uma das complicações mais recorrentes, é possível citar o melasma. Esta patologia está relacionada à produção exagerada de melanina, um biopolímero sintetizado pelos melanócitos presentes na camada basal da epiderme, responsável pela coloração da pele, dos pelos e do olho, ocasionando hiperpigmentação cutânea⁵. Fatores capazes de desencadear essa desordem relacionam-se principalmente a alterações hormonais (ex. gravidez) e predisposição genética⁶.

Dentre os vários princípios ativos utilizados nos cuidados da pele, a hidroquinona é a substância clareadora presente na maioria dos cosméticos despigmentantes comercializados no Brasil e no mundo⁶. A hidroquinona, também conhecida como 1,4-benzenodiol, é um agente inibidor da produção de melanina, mediante a inibição reversível da enzima tirosinase, responsável pela conversão de tirosina em melanina, e também por meio da degradação dos melanossomas, organelas presentes nos melanócitos e com a função de armazenar melanina^{7,8}.

Diversas formulações de hidroquinona e associações deste fármaco com outros agentes ativos e protetores solares são comercializadas no Brasil sob a forma de cremes ou géis, predominantemente dispensados em farmácias de manipulação⁹. No entanto, deve-se ressaltar que a instabilidade química da hidroquinona oferece uma maior dificuldade para a sua formulação, pois ela é oxidada facilmente e o produto de sua oxidação, a benzoquinona, não possui efeito terapêutico¹⁰.

Tendo em vista o significativo crescimento da procura por produtos dermocosméticos produzidos pelas farmácias magistrais e o uso frequente de produtos clareadores à base de hidroquinona pela população, buscou-se avaliar a qualidade de cremes de hidroquinona produzidos em diferentes farmácias com manipulação no município de Teresina-PI, através de análises físico-químicas e de rotulagem, comparando-os ao medicamento industrializado correspondente.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Foram adquiridos cremes de hidroquinona 4% (p/p) em embalagens de 60 g em diferentes farmácias de manipulação da capital piauiense e um creme industrializado, com as mesmas características. Foi adquirido em uma drogaria de Teresina-PI, em junho de 2019. Ao produto industrializado atribuiu-se o código A, enquanto os códigos B, C, D, E e F foram adotados a fim de identificar os produtos avaliados sem expor os respectivos estabelecimentos. As análises foram realizadas durante a vigência do prazo de validade dos cremes, mantendo-os armazenados sob refrigeração durante todo o período do estudo, garantindo assim a sua conservação.

Os medicamentos foram avaliados quanto a determinação das características organolépticas, pH, densidade, teste de centrifugação, espalhabilidade, doseamento e análise de rotulagem e embalagem.

Determinação das características organolépticas

As formulações de hidroquinona foram avaliadas quanto às suas características organolépticas (aspecto, cor e odor).

Determinação do pH

O pH de soluções aquosas dos cremes de hidroquinona a 1% (p/v) foi determinado por potenciometria, utilizando o pHmetro de bancada Gehaka PG2000.

Determinação da densidade

Para medir a densidade utilizou-se um picnômetro de 10mL. Realizou-se inicialmente a pesagem do picnômetro vazio (M1) em balança Gehaka BK 300. Em seguida, o picnômetro foi preenchido cuidadosamente com o creme, e pesado novamente (M2). Antes de calcular a densidade, a massa da amostra (m) foi determinada pela diferença entre M2 e M1.

Teste de centrifugação

O teste foi realizado a partir da centrifugação de cerca de 1g das amostras em centrífuga do modelo LGI DLC 802, sob 3000 rotações por minuto, durante 30 minutos, à temperatura ambiente. Ao final do ensaio as amostras foram analisadas macroscopicamente, a fim de observar separação de fases, e classificadas de acordo com normas especificadas pela ANVISA¹¹.

Para tanto, atribuiu-se:

M - para amostra modificada

N - para amostra normal, sem separação de fases ou alterações em seu aspecto.

Teste de espalhabilidade

Foi empregada metodologia descrita por Muenzel *et al.* (1959)¹² com alteração no modo de aplicação da amostra. Uma placa-molde, circular, de vidro (diâmetro = 20cm; espessura = 0,3mm), com orifício central de 1,2cm de diâmetro, foi colocada sobre placa-suporte de vidro (20cm x 20cm). Sob estas placas posicionou-se uma folha de papel milimetrado. A amostra foi introduzida no orifício da placa e a superfície foi nivelada com espátula. Em seguida, a placa-molde foi cuidadosamente retirada, depositando-se uma placa de vidro de peso conhecido sobre a amostra. Após 1 minuto foi determinado o diâmetro ocupado pela amostra em duas posições opostas, com posterior cálculo do diâmetro médio. Este procedimento foi repetido acrescentando-se novas placas, em intervalos de 1 minuto, registrando-se a cada determinação a superfície abrangida e o peso da placa adicionada.

A espalhabilidade (E_i), determinada a 25°C foi calculada através da equação (1):

$$E_i = \frac{d^2 \cdot \pi}{4}$$

Onde:

E_i = espalhabilidade da amostra para o peso i (mm^2);

d = diâmetro médio (mm).

Doseamento

Após a construção da curva de calibração a partir de soluções de concentrações crescentes (5,0 – 25,0 $\mu\text{g/mL}$) do padrão de hidroquinona, preparadas em ácido sulfúrico 0,2M, realizou-se a análise dos cremes. Pesou-se, exatamente cerca de 0,1g da amostra (equivalente a 4mg de hidroquinona), dissolveu-se em 25mL de ácido sulfúrico 0,2M, mantendo sob agitação em banho-maria Quimis Q208 a 40°C, durante 10 minutos. Após completar o volume final de 50mL com o mesmo solvente, homogeneizou-se e filtrou-se a amostra. Uma alíquota do filtrado foi diluída novamente até alcançar a concentração final de 20 $\mu\text{g/mL}$, para posterior leitura espectrofotométrica, utilizando espectrofotômetro Bel UV-M51¹³. Cada amostra foi avaliada em triplicata. Os resultados foram analisados estatisticamente por ANOVA one-way, comparando-se os cremes manipulados ao industrializado ($p < 0,05$).

Análise de rotulagem e embalagem

A RDC n° 67/2007, que dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias, estabelece algumas normas quanto às embalagens de formulações magistrais¹⁴. De acordo com a resolução elaborou-se um *check-list* para verificar a completude destas informações nos produtos manipulados, como: dados do paciente, dados do prescritor, dados do estabelecimento farmacêutico, e advertências acerca do uso do produto.

3. RESULTADO E DISCUSSÃO

Após a análise dos cremes quanto às suas propriedades organolépticas, representadas na Tabela 1, a maioria dos produtos apresentou-se inodoro, com coloração branca e homogêneos. Apenas o produto C apresentou-se levemente translúcido e mais fluido.

Tabela 1. Determinação das características organolépticas dos cremes de hidroquinona.

Amostra	Aspecto	Cor	Odor
A	Homogêneo e consistente	Branco opaco	Inodoro
B	Homogêneo e consistente	Branco opaco	Inodoro
C	Homogêneo e fluido	Branco ligeiramente translúcido	Inodoro
D	Homogêneo e consistente	Branco opaco	Inodoro
E	Homogêneo e consistente	Branco opaco	Inodoro
F	Homogêneo e consistente	Branco opaco	Inodoro

Fonte: Os Autores

Os produtos manipulados analisados quanto ao pH, representados na Tabela 2, mantiveram-se próximos ao limite inferior do intervalo de 4,5 a 5,0, sugerido por Zonon (2010)¹⁵. No entanto, o creme A apresentou-se mais ácido que os demais. Segundo Mitchell *et al.* (2009)¹⁶, o pH para formulações contendo hidroquinona deve ser menor que 4, pois acredita-se que sob condição ácida a hidroquinona tem menor probabilidade de sofrer alteração na sua coloração. Portanto, a fim de aumentar a estabilidade da preparação, ajusta-se o pH da formulação para um pH ácido^{17,18}.

O pH da pele é levemente ácido mas, dependendo da região do corpo ou da idade, pode variar. Geralmente o pH fisiológico da pele está compreendido entre 4,5 - 5,8, contribuindo para a proteção bactericida e fungicida da superfície¹⁹. A determinação e o controle do pH cutâneo, sob o ponto de vista cosmético ou dermatológico, são de grande utilidade, visto que a utilização de produtos tópicos inadequados compromete o equilíbrio da pele, tornando-a susceptível a infecções.

De acordo com o Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos da ANVISA²⁰, o valor da densidade do creme de hidroquinona deve estar compreendido entre 0,95 - 1,05 g/cm^3 .

Tabela 2. Análises físicas dos cremes de hidroquinona.

Amostra	pH	Densidade (g/cm ³)	Teste de centrifugação
A	3,50	1,03	N
B	4,59	0,98	N
C	4,25	0,90	N
D	4,27	0,98	N
E	4,19	1,03	N
F	4,10	1,00	N

Legenda: M - para amostra modificada. N - para amostra normal, sem separação de fases ou alterações em seu aspecto.

Fonte: Os Autores

Apenas o creme C apresentou densidade abaixo do valor preconizado, corroborando a diferença já observada no parâmetro aspecto. Rebello e Bezerra (2001)²¹ sugeriram que ao analisar cremes, a diminuição da densidade pode estar relacionada à incorporação de ar no produto. Confirmou-se que o aspecto semilíquido do produto C favoreceu a presença de bolhas de ar no seio do produto.

O teste de centrifugação proporciona informações antecipadas de instabilidade do sistema, tais como a floculação, que pode progredir para a coalescência²². Após a centrifugação, os cremes não apresentaram separação de fases, como é possível observar na Figura 1, sendo desta forma possível classificá-las como N, segundo as normas especificadas pela ANVISA¹¹. Isto indica que os cremes analisados possuem estabilidade física adequada.



Figura 1. Amostras de cremes à base de hidroquinona após o teste de centrifugação. **Fonte:** Os Autores

Kato *et al.* (2010)²³ reportaram em seu estudo que não houve alterações de caráter físico nos cremes avaliados por esta metodologia, pois não foi observada separação de fases após submeter as amostras à centrifugação. Desta maneira, os resultados demonstrados acima corroboram que as farmácias magistrais têm o cuidado de manter os cremes, formulações inerentemente instáveis do ponto de vista físico, resistentes a perturbações externas.

A espalhabilidade é um fator relacionado a aplicação de produtos de uso tópico, que é determinada pela capacidade de um produto expandir sobre uma superfície após sua aplicação, e está relacionada com a aceitação do usuário²⁴.

De acordo com a Figura 2, a espalhabilidade dos cremes aumentou à medida em que pesos crescentes foram adicionados sobre o produto. Observou-se que algumas das amostras (B, C e E) apresentaram uma

melhor espalhabilidade que as demais, o que refere-se à facilidade de aplicação e capacidade de abranger todo o local de ação sob baixa fricção. A elevada espalhabilidade da amostra C é justificada por seu caráter mais fluido que as demais, conforme observação registrada no aspecto.

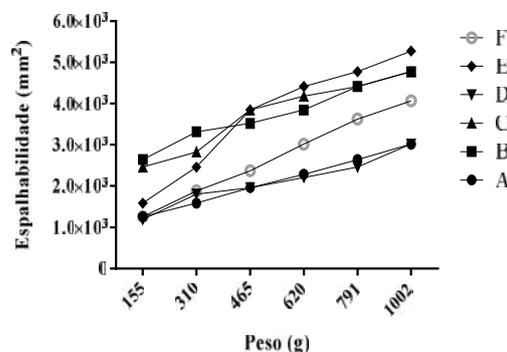


Figura 2. Determinação da espalhabilidade nos cremes à base de hidroquinona. **Fonte:** Os Autores

Conforme a Farmacopeia Americana, o teor de cremes de hidroquinona deve manter-se entre 94 e 106 %²⁵. A Figura 3 demonstra os valores de teor obtidos para as amostras analisadas. Observou-se que apenas a amostra A (106,5%) ultrapassou o limite máximo permitido, ao passo que os cremes C (98,07%) e D (95,31%) mostraram-se estatisticamente diferentes do produto de referência A, porém mantiveram-se dentro da faixa estipulada pela farmacopeia.

Em estudo realizado por Kato *et al.* (2010)²³, cinco amostras de cremes de hidroquinona adquiridas em farmácias magistrais foram submetidas ao ensaio de doseamento, resultando na reprovação de 2 amostras, as quais se mantiveram abaixo do limite estipulado. Os autores sugerem que este resultado pode ser atribuído ao manuseio diário desta substância nos estabelecimentos magistrais, expondo excessivamente a matéria-prima à luz, umidade do ar e oxigênio durante o seu prazo de validade.

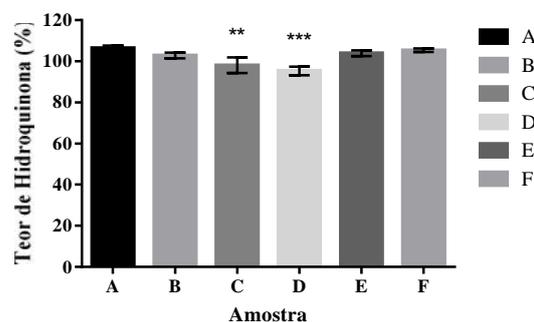


Figura 3: Determinação do teor das amostras. **Legenda:** Análise estatística ANOVA one-way. Os dados são representados como a média ± desvio padrão (n= 3). ** (p < 0,01); *** (p < 0,001) em relação à amostra A. **Fonte:** Os Autores

Considerando a faixa de eficácia da hidroquinona de 1,5 a 5%, os cremes avaliados não causariam efeitos danosos aos pacientes que os aplicassem de maneira adequada. No estudo realizado por Frasson e Canssi

(2008)²⁶, supõe-se que a variabilidade dos valores obtidos para as diferentes amostras pode ser decorrente da base utilizada na formulação das mesmas.

A Tabela 3 contém a análise das advertências contidas nos rótulos dos produtos sob avaliação. A partir da análise da rotulagem dos produtos manipulados observou-se que a maioria das preparações não estava de acordo com a recomendação da legislação vigente pois em algumas situações específicas faz-se necessária a inclusão de algumas advertências na embalagem das mesmas¹⁴. Medicamentos manipulados à base de hidroquinona, por exemplo, devem conter alertas que permitam a melhor conservação e segurança de uso pelo paciente em sua embalagem primária, como: “Conservar em geladeira”, “Uso externo”, “Proibido usar durante a gestação”, “Uso noturno”.

É possível afirmar que o creme B foi o único que continha a informação de evitar o uso durante a gestação. Segundo Azulay *et al.* (2009)²⁷, o uso da hidroquinona é proibido durante a gestação, pois este clareador é citotóxico e causa diversos efeitos colaterais, como dermatite de contato alérgica, hipocromia, acromia e ocnose. Tendo em vista esses efeitos indesejáveis, a maioria dos médicos opta por não prescrever este despigmentante durante o período da gestação. Segundo o FDA, a hidroquinona é classificada como uma substância de risco C, ou seja, capaz de promover efeitos adversos no feto após administração em modelos animais.

Somente a amostra B dispunha em seu rótulo a advertência quanto à necessidade do uso do protetor solar, que protege a pele contra os raios solares, prevenindo a repigmentação das áreas tratadas²⁸.

Aliado a este cuidado, a advertência de usar o produto durante a noite apenas estava contida nos cremes B, E e F. Esta recomendação visa minimizar a exposição à luz, pois quando a hidroquinona sofre fotoxidação, forma inicialmente uma quinona que se oxida a hidroxiquinona. Esta espécie química além de não exercer ação despigmentante, torna o aspecto do creme desagradável, levando a uma alteração na sua coloração²⁹.

Tabela 3. Análise das advertências contidas nos rótulos dos cremes de hidroquinona manipulados.

Advertências	B	C	D	E	F
Local de conservação	+	-	+	+	+
Uso do protetor solar	+	-	-	-	-
Uso noturno	+	-	-	+	+
Uso externo	+	+	+	+	+
Evitar uso na gestação	+	-	-	-	-

Legenda: (+) presente; (-) ausente. **Fonte:** Os Autores

Portanto, o creme B foi o único que apresentou integralmente os requisitos de rotulagem supracitados, apresentando todas advertências recomendadas para este produto. A ausência destas advertências pode confundir o paciente, levando-o a aplicar o produto de maneira errada, causando-lhe danos na pele ou até mesmo alterações nas características do produto devido

a sua má conservação, ocasionando a perda da eficácia terapêutica. Observou-se ainda quão variável é o padrão de rotulagem entre os diferentes estabelecimentos avaliados.

Como é possível observar na Tabela 4, as amostras D e F não apresentaram o nome do farmacêutico responsável e o seu respectivo número de inscrição no Conselho Regional de Farmácia nos seus rótulos. As demais amostras atendem o padrão de rotulagem estabelecido pela RDC n° 67/2007. Faz-se necessário que todas as informações previstas na resolução estejam presentes, visto que a rotulagem de medicamentos contém informações que vão possibilitar a identificação do produto, a orientação quanto ao seu uso adequado, além da possibilidade de rastrear o processo de manipulação do medicamento em casos de desvio de qualidade.

Tabela 4. Dizeres legais exigidos na rotulagem de medicamentos magistrais.

Dizeres legais	B	C	D	E	F
Dados médicos	+	+	+	+	+
Dados do paciente	+	+	+	+	+
Dados da farmácia	+	+	+	+	+
Componentes da formulação	+	+	+	+	+
Número de registro da formulação no Livro de Receituário	+	+	+	+	+
Prazo de Validade	+	+	+	+	+
Peso ou volume	+	+	+	+	+
Data da manipulação	+	+	+	+	+
Farmacêutico responsável	+	+	-	+	-
CRF	+	+	-	+	-

Legenda: (+) presente; (-) ausente. **Fonte:** Os Autores

A Tabela 5 dispõe sobre a análise das embalagens dos cremes manipulados. De acordo com a RDC n° 67/2007, o material de embalagem adequado é aquele que assegura a estabilidade do produto e o protege das ações do ambiente e de microrganismos¹⁴.

Tabela 5. Análise das embalagens primárias dos cremes manipulados de hidroquinona.

Embalagem	Prazo de validade (dias)
B Bisnaga de plástico	90
C Bisnaga de metal	60
D Bisnaga de metal	180
E Bisnaga de metal	90
F Bisnaga de plástico	60

Fonte: Os Autores

Observou-se que as amostras C, D e E estavam armazenadas em embalagens metálicas, enquanto as demais amostras dispunham de embalagem constituída de material plástico. Segundo Kato (2010)²³, a eficácia dos cremes acondicionados em bisnagas plásticas podem ser diminuídas, visto que o mesmo não possui revestimento interno metálico que protege a formulação contra o ar e a luz. Logo, as amostras B e F apresentam maior suscetibilidade à oxidação e a contaminações.

Ainda sobre as embalagens avaliadas, percebeu-se que os cremes B e F, por exemplo, estavam contidos

em uma embalagem plástica de abertura larga, ampliando a região de exposição do produto ao ambiente, podendo comprometer de modo mais significativo a conservação físico-química e microbiológica do produto.

Diante disso, considera-se como a melhor escolha a bisnaga de metal, que reduz o contato do produto com o ar e com a luz, haja visto que as formulações contidas nas bisnagas possuem um princípio ativo facilmente oxidável. Associada ao armazenamento sob refrigeração, a escolha correta da embalagem primária auxiliará a preservação da hidroquinona^{30,31,32}.

Segundo a RDC nº 67/2007, prazo de validade é o período de tempo durante o qual o produto se mantém dentro dos limites especificados de pureza, qualidade e identidade, na embalagem adotada e estocado nas condições recomendadas no rótulo¹⁴. Para tanto, a determinação do prazo de validade de medicamentos manipulados em farmácias magistrais deve ser baseada na avaliação físico-química dos fármacos e considerações sobre a sua estabilidade. Preferencialmente, o prazo de validade deve ser vinculado ao período do tratamento.

4. CONCLUSÃO

De acordo com resultados obtidos é possível constatar que todas as amostras analisadas permaneceram dentro dos padrões de qualidade, assemelhando-se ao produto industrializado correspondente sob vários aspectos. As distorções mais significativas referiam-se ao aspecto do produto C, cuja consistência não se assemelhava à de um creme; além do pH excessivamente ácido do produto A, podendo oferecer maior irritação à pele dos usuários. Esta característica aparentemente visa a maior proteção do fármaco contra a oxidação. E, para minimizar o efeito danoso ao produto e ao paciente, a indústria valeu-se de um antioxidante e de fotoprotetores em sua composição, respectivamente. Pelo fato de as farmácias não disporem no rótulo os componentes da formulação, não é possível inferir sobre os excipientes empregados nos cremes manipulados. Portanto, evidencia-se que os cremes oriundos de farmácias magistrais avaliados atendem às especificações físico-químicas de qualidade, demonstrando que estes estabelecimentos oferecem produtos seguros, eficazes e estáveis à comunidade. Os achados reportados neste trabalho demonstram que a desconfiança da população sobre os medicamentos manipulados é improcedente. Evidenciou-se, mesmo que indiretamente, o cumprimento dos requisitos mínimos de qualidade previstos na norma vigente, ressaltando pontos que podem ser melhorados, principalmente no que se refere à rotulagem e embalagem.

REFERÊNCIAS

[1] Fernandes CKC. Análise do perfil de utilização de medicamentos manipulados no município de Goiânia/GO. 2015. 95f. Dissertação (Mestre em

- Desenvolvimento Regional) - Faculdades Alves Faria – ALFA, Goiânia. 2015.
- [2] Bertollo GM. O processo magistral em farmácias do estado do espírito santo. 2008. 119 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2008.
- [3] Bonfilio R, *et al.* Farmácia Magistral: Sua importância e seu perfil de qualidade. *Revista Baiana de Saúde Pública.* 2010; 34(3):653–664.
- [4] Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 67 de 8 de outubro de 2007. Aprovar o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias e seus Anexos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, 09 out. 2007.
- [5] Azulay-Abulafia L, *et al.* Tratamento tópico do melasma com monometil éter da hidroquinona (MMEH). Estudo de observação de eficácia de clínica; RBM- *Revista Brasileira de Medicina.* 2003; 60:595-600.
- [6] García PL. Desenvolvimento de metodologias analíticas para determinação de hidroquinona em cosméticos e medicamentos. 2004. 113f. Dissertação (Mestrado em Fármaco e Medicamentos) - Universidade de São Paulo, São Paulo. 2004.
- [7] Lima A, *et al.* A clinical, prospective, randomized, double-blind trial comparing skin whitening complex with hydroquinone vs. Placebo in the treatment of melasma. *Int. J. Dermatol., Oxford.* 2003; 42(2):153-156.
- [8] Cunha *et al.* Determinação rápida de hidroquinona usando análise por injeção em batelada (BIA) com detecção amperométrica. *Química Nova.* 2013; 36(5):663-668.
- [9] Frizon T. Comportamento Molecular Da Hidroquinona Em Preparações Farmacêuticas. Universidade Católica De Goiás Universidade Estadual De Goiás Centro Universitário De Anápolis. 2010. Tese biblioteca.
- [10] Calaça GN, Stets S, Nagata N. Determinação simultânea de ácido kójico e hidroquinona por espectrofotometria visível e calibração multivariada. *Química Nova.* 2011; 34(4):630-635.
- [11] Funari AP. Controle de qualidade comparativo de gel de hidroquinona referência e similar. 2011. 40f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Feevale, Novo Hamburgo. 2011.
- [12] Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de estabilidade de produtos cosméticos. Brasília. 2004.
- [13] Muenzel K, Buechi J, Schultz OE. (Hrsg.). *Galenisches Praktikum.* Stuttgart: Wissenschaftliche. 1959.
- [14] García PL, *et al.* Determination of optimum wavelength and derivative order in spectrophotometry for quantitation of hydroquinone in creams. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2007; 43(3).
- [15] Zanon AB. Aspectos teóricos e práticos sobre a avaliação da estabilidade de emulsões manipuladas em farmácia. Repositório Digital. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2010.
- [16] Mitchell SW, Philip JG, Eugene HG, Bhiku GP. European Patent Application. 2019.
- [17] Oliveira FA. - Guia Prático da Farmácia Magistral. 2ª Ed., juiz de Fora, 2002; 455-492.
- [18] Loyd V, Allen JR. - The Art, Science, and Technology of Pharmaceutical Compounding. 4ª Ed., Washington

- DC, American Pharmacists Association. 2012; 2 -4 9, 73-118.
- [19] Leonardi GR, Gaspar LE, Campo PMBG. Estudo da variação do pH da pele humana exposta à formulação cosmética crescida ou não das vitaminas A, E ou de ceramida, por metodologia não invasiva. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, Rio de Janeiro. 2002; 77(5):563-569.
- [20] Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2a edição, revista – Brasília: ANVISA, 2008.
- [21] Rabelo T, Bezzera SV. Guia de Produtos Cosméticos. São Paulo: Editora SENAC São Paulo. 2001.
- [22] Friedrich M, *et al.* Avaliação de Estabilidade Físico-Química de Creme Não Iônico no formulário Nacional. *Latin American Journal of Pharmacy*. 2007; 26(4):558-562.
- [23] Kato FP, Souza MS, Gomes AJPS. Verificação do prazo de validade de cremes contendo hidroquinona preparados magistralmente: evidências do processo de oxidação. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*. 2010; 31(2):199-203.
- [24] Borghetti GS, Knorst MT. Desenvolvimento e avaliação da estabilidade física de loções O/A contendo filtros solares. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, São Paulo. 2006; 42(4):531-537.
- [25] USP 30. The United States Pharmacopeia. 30 eds. Rockville. 2007.
- [26] Frasson APZ, Canssi CM. Análise da qualidade de cremes com hidroquinona 2% manipulados no município de Ijuí/RS. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*. 2008; 29(2):197-201.
- [27] Azulay L, Alves G, Costa A. *Dermatologia e gravidez*. Rio de Janeiro: Elsevier. 2009; 420-44.
- [28] Kadunc B, *et al.* Tratado de cirurgia dermatológica, cosmiatria e laser da Sociedade Brasileira de Dermatologia. 1. ed. Brasil: Elsevier. 2013; 928 p.
- [29] Wille D. Substâncias utilizadas no tratamento das hiperpigmentações e avaliação de sistemas antioxidantes para a hidroquinona em diferentes bases cosmeceúticas. [Trabalho de Conclusão de Curso I do curso de Farmácia] UNIJUÍ: Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul. 2002.
- [30] Manzotti LR, Felipe DF. Avaliação da qualidade de formulações contendo hidroquinona manipuladas em farmácias em Maringá - PR. *Revista Saúde e Pesquisa*. 2013; 6(3):379-385.
- [31] Shimabuku OS, *et al.* Avaliação da qualidade de cremes dermatológicos manipulados na cidade de Marília, SP. *Colloquium Vitae*. 2009; 1(1):30-37.
- [32] Zocoler MA. *et al.* Avaliação Da Qualidade De Cremes Dermatológicos Manipulados Na Cidade De Marília (SP). In: *Colloquium Vitae*. 2009; 30-37.